ISSN 1427-440X

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2008, 54, 2

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*.

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2008, 54, 2

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
Przemysław Wawer

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

Skład i łamanie
Publishing layout
Waldemar Jachimczak

© 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 520 egz. Format A-4. Objętość: ark. druk. 21,0.
Druk i oprawa: PPH ZAPOL, Dmochowski, Sobczyk, Spółka jawna, Szczecin, tel./fax 091 435 19 00, e-mail: zarzad@zapol.com.pl

SPIS TREŚCI

1. *Magdalena Gąssowska, Joanna Bober, Dariusz Chlubek*
Charakterystyka antyportera sodowo-protonowego ludzkich płytek krwi 7

2. *Joanna Goral*
TNF-α a gospodarka węglowodanowo-lipidowa u dzieci z nadwagą i otyłością prostą 14

3. *Katarzyna Fischer*
Czynniki ryzyka pogrubienia kompleksu błony wewnętrznej i środkowej oraz rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy 22

4. *Mariusz Lipski, Krzysztof Woźniak, Damian Lichota, Katarzyna Jamroszczyk, Alicja Nowicka, Monika Góra, Marlena Trąbska-Świstelnicka, Ewa Sobolewska, Małgorzata Tomasik, Jadwiga Buczkowska-Radlińska*
Ocena porównawcza endometrów Apex D.S.P i Root ZX. Badanie in vitro 33

5. *Ewa Lewińska, Mariusz Lipski, Małgorzata Marciniak-Paradowska, Krzysztof Woźniak, Damian Lichota*
Ocena przydatności endometru Apex D.S.P. do pomiaru długości kanału korzeniowego. Badania in vitro 37

6. *Maria Korzonek, Krzysztof Safranow, Violetta Sulżyc-Bielicka, Anna Hajduk*
Choroba refluksowa przełyku u osób z chorobą niedokrwienną serca 41

7. *Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Marek Brzosko*
Eozynofilowe zapalenie powięzi – trudności diagnostyczne i terapeutyczne 47

8. *Anna Kacalak-Rzepka, Adam Klimowicz, Stanisława Bielecka-Grzela, Elżbieta Załuga, Romuald Maleszka, Honorata Fabiańczyk*
Retrospektywna analiza niepożądanych skórnych reakcji polekowych u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1996–2006 52

9. *Marcin Żarowski, Ewa Mojs, Ewa Gajewska, Barbara Steinborn, Włodzimierz Samborski*
Występowanie problemów ze snem u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym – wyniki wstępne 59

10. *Wojciech Gosławski, Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Bolesław Gonet, Danuta Karczewicz*
Poziom rodnika askorbylowego in vitro w soczewkach z zaćmą starczą i cukrzycową – badania wstępne 65

11. *Rafał Ryśkiewicz, Elżbieta Gawrych*
Odległa ocena leczenia spodziectwa 70

12. *Katarzyna Plata, Włodzimierz Majewski*
Jakość życia pacjentów po zabiegu operacyjnym na jelicie grubym z wytworzeniem stomii i możliwości jej poprawy . . . 77

13. *Janina Czuryszkiewicz-Cyrana*
Porównanie skuteczności regeneracji tkanek przyzębia po zastosowaniu autogennej kości z autologiczną masą płytkową oraz preparatu Cerasorb z autologiczną masą płytkową 86

14. *Monika Szmidt*
Choroba próchnicowa zębów mlecznych a zawartość wybranych pierwiastków w powierzchniowej warstwie szkliwa 93

15. *Monika Góra, Alicja Nowicka, Ryta Łagocka, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Mariusz Lipski, Maciej Górski*
Mineral Trioxide Aggregate w leczeniu zranienia miazgi 101

16. *Anna Jedlińska*
Analiza porównawcza pomiarów liniowych modeli gipsowych i wirtualnych modeli ortodontycznych 3D 106

17. *Maria Syryńska, Marcin Post, Pavel Tsynkel, Magdalena Durka-Zając*
Zakład Ortodoncji w opinii absolwentów Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w roku 2006/2007 114

18. *Justyna Sobeyko*
Problematyka redukcji szkód w polskim ustawodawstwie dotyczącym narkomanii na tle porównawczym 119

19. *Maria Syryńska, Agata Budzyńska*
Występowanie kłów górnych jedno- i obustronnie zatrzymanych i ich położenie w łuku zębowym w zależności od płci i wieku 132

20. *Małgorzata Chruściel-Nogalska*
Ocena stanu układu stomatognatycznego u nosicielek mutacji genu *BRCA1* przed i po profilaktycznej adneksektomii – część I: Ocena stanu układu stomatognatycznego u młodych nosicielek mutacji genu *BRCA1* 138

21. *Małgorzata Chruściel-Nogalska*
Ocena stanu układu stomatognatycznego u nosicielek mutacji genu *BRCA1* przed i po profilaktycznej adneksektomii – część II: Ocena stanu układu stomatognatycznego u nosicielek mutacji genu *BRCA1* po profilaktycznej adneksektomii 146

22. *Leszek Myśliwiec, Katarzyna Sporniak-Tutak, Bartosz Łuszczyński, Michał Lesiakowski, Krzysztof Kałużyński*
Leczenie implantoprotetyczne braku drugich siekaczy w szczęce 155

23. *Andrzej Brodkiewicz, Hanna Marciniak, Elwira Szychot, Anna Walecka, Jarosław Peregud-Pogorzelski*
Angiomyolipoma nerek w przebiegu stwardnienia guzowatego u 17-letniego chłopca – opis przypadku 160

CONTENTS

1. *Magdalena Gąssowska, Joanna Bober, Dariusz Chlubek*
Characteristic of sodium-proton antiporter of human blood-platelets 7

2. *Joanna Goral*
TNFα and carbohydrate and lipid parameters in overweight and obese children 14

3. *Katarzyna Fischer*
Risk factors of thickened intima-media and atherosclerotic plaque development in carotid arteries in patients with systemic lupus erythematosus 22

4. *Mariusz Lipski, Krzysztof Woźniak, Damian Lichota, Katarzyna Jamroszczyk, Alicja Nowicka, Monika Góra, Marlena Trąbska-Świstelnicka, Ewa Sobolewska, Małgorzata Tomasik, Jadwiga Buczkowska-Radlińska*
A comparative evaluation of Apex D.S.P. and Root ZX Apex locators. An in vitro study 33

5. *Ewa Lewińska, Mariusz Lipski, Małgorzata Marciniak-Paradowska, Krzysztof Woźniak, Damian Lichota*
The evaluation of the ability of Apex D.S.P. To determine the length of root canal. In vitro study 37

6. *Maria Korzonek, Krzysztof Safranow, Violetta Sulżyc-Bielicka, Anna Hajduk*
Gastroesophageal reflux disease among patients suffering from coronary artery disease 41

7. *Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Marek Brzosko*
Eosinophilic fasciitis – diagnostic and therapeutic difficulties 47

8. *Anna Kacalak-Rzepka, Adam Klimowicz, Stanisława Bielecka-Grzela, Elżbieta Załuga, Romuald Maleszka, Honorata Fabiańczyk*
Retrospective analysis of adverse cutaneous drug reactions in patients hospitalized in Department of Dermatology and Venereology of Pomeranian Medical University in 1996–2006 52

9. *Marcin Żarowski, Ewa Mojs, Ewa Gajewska, Barbara Steinborn, Włodzimierz Samborski*
Prevalence of sleep problems in children with cerebral palsy. Preliminary study 59

10. *Wojciech Gosławski, Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Bolesław Gonet, Danuta Karczewicz*
In vitro level of L-ascorbic acid radical in lenses of patients with senile or diabetic cataract. Preliminary study 65

11. *Rafał Ryśkiewicz, Elżbieta Gawrych*
Long-term effects of hypospadias repair 70

12. *Katarzyna Plata, Włodzimierz Majewski*
Quality of life of stoma patients after colorectal surgery and possibilities of its improvement 77

13. *Janina Czuryszkiewicz-Cyrana*
Comparison of regeneration efficacy of parodontium tissue after application of autogenous bone with platelet rich plasma and biomaterials cerasorb with platelet rich plasma. 86

14. *Monika Szmidt*
The content of chosen elements in superficial layer of enamel in milk teeth decay 93

15. *Monika Góra, Alicja Nowicka, Ryta Łagocka, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Mariusz Lipski, Maciej Górski*
Mineral Trioxide Aggregate in the pulp capping treatment tooth. 101

16. *Anna Jedlińska*
The comparison analysis of the line measurements between plaster and virtual orthodontic 3D models 106

17. *Maria Syryńska, Marcin Post, Pavel Tsynkel, Magdalena Durka-Zając*
The orthodontic department in opinion of graduates of Faculty of Dentistry of Pomeranian Medical University in years 2006/2007 114

18. *Justyna Sobeyko*
The issue of harm reduction in polish legislation concerning drug addiction. A comparative study 119

19. *Maria Syryńska, Agata Budzyńska*
The incidence of uni- and bilateral impacted maxillary canines and their position in dental arch depending on gender and age 132

20. *Małgorzata Chruściel-Nogalska*
Evaluation of stomatognathic system in *BRCA1* gene mutation carriers before and after prophylactic adnexectomy part I: Evaluation of stomatognathic system in youth *BRCA1* gene mutation carriers. 138

21. *Małgorzata Chruściel-Nogalska*
Evaluation of stomatognathic system in *BRCA1* gene mutation carriers before and after prophylactic adnexectomy – part II: Evaluation of stomatognathic system in *BRCA1* gene mutation carriers after prophylactic adnexectomy 146

22. *Leszek Myśliwiec, Katarzyna Sporniak-Tutak, Bartosz Łuszczyński, Michał Lesiakowski, Krzysztof Kałużyński*
Implant-prosthetic rehabilitation of patients with absence of maxillary lateral incisors 155

23. *Andrzej Brodkiewicz, Hanna Marciniak, Elwira Szychot, Anna Walecka, Jarosław Peregud-Pogorzelski*
Angiomyolipomas, renal manifestation of tuberous sclerosis complex in 17-year old boy – a case report 160

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 7–13

MAGDALENA GĄSSOWSKA, JOANNA BOBER[1], DARIUSZ CHLUBEK

CHARAKTERYSTYKA ANTYPORTERA SODOWO-PROTONOWEGO LUDZKICH PŁYTEK KRWI

CHARACTERISTICS OF SODIUM-PROTON ANTIPORTER OF HUMAN BLOOD-PLATELETS

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*

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

Summary

The aim of this work was characteristics of Na^+/H^+ sodium-proton exchanger. The structure, significance and biochemical properties of NHE proteins have been presented. A review of literature on involving NHE in the process of human blood platelets activation has been carried out in the work. Factors causing activation as well as inhibition of NHE have also been discussed.

K e y w o r d s: sodium-proton exchanger – blood platelets – intracellular pH – calcium signal – transport of ions.

Streszczenie

Przedmiotem pracy była charakterystyka wymieniacza sodowo-protonowego Na^+/H^+. Przedstawiona została budowa, znaczenie oraz właściwości biochemiczne białek wymieniacza sodowo-protonowego (NHE). W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat zaangażowania NHE w proces aktywacji ludzkich płytek krwi. Omówiono również czynniki powodujące zarówno aktywację, jak również inhibicję antyportera.

H a s ł a: wymieniacz sodowo-protonowy – płytki krwi – wewnątrzkomórkowe pH – sygnał wapniowy – transport jonów.

Wstęp

Wymieniacz sodowo-protonowy (NHE) jest białkiem obecnym we wszystkich zbadanych komórkach eukariotycznych i prokariotycznych. Działa na zasadzie antyportu, eliminując z wnętrza komórki proton (H^+) z jednoczesnym wprowadzeniem na jego miejsce jonu sodowego (Na^+) [1, 2, 3, 4]. Do tej pory udało się ustalić sekwencję aminokwasową sześciu białek z rodziny NHE. Pięć z nich (NHE 1–5) umożliwia transport kationów przez błony plazmatyczne komórek różnych typów, a jedno (NHE 6) jest białkiem wewnętrznej błony mitochondrialnej, którego odmiany stwierdzono również w endosomach [3, 5, 6]. Niedawno odkryto również dwie kolejne izoformy białek z rodziny NHE, tj. izoformę NHE 8 i NHE 9, jednak ich wewnątrzkomórkowa lokalizacja, jak również funkcje, są jeszcze nieznane [7]. Mitochondrialny RNA pierwszej izoformy ulega ekspresji we wszystkich rodzajach komórek i tkanek ssaków, pozostałe izoformy są charakterystyczne dla komórek nabłonkowych głównie układu pokarmowego (ściany jelit, żołądka), nerek, mięśni szkieletowych (NHE 2–4), a także – jak w przypadku izoform NHE 5 i NHE 6 – dla komórek mózgu, jąder, śledziony i serca [2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12].

Struktura NHE

W badaniach antyporterów Na^+/H^+ wykazano, że ich cząsteczki zbudowane są w podobny sposób, a mianowicie

składają się z dwóch domen: hydrofobowej – obejmującej sekwencje transbłonowe oraz cytoplazmatycznej domeny hydrofilnej. Domena hydrofobowa (część N-końcowa białka NHE) zbudowana jest z 10–12 sekwencji transbłonowych, z których szósta i siódma są najbardziej konserwatywne, a tym samym prawdopodobnie najsilniej zaangażowane w mechanizmie transportu jonów Na^+ i H^+ [5]. Pozostałą część białka stanowi stosunkowo długa, bo licząca ok. 300 aminokwasów, domena C-końcowa. Odpowiada ona za regulację aktywności transportowej poprzez oddziaływanie z domeną transbłonową, zawierającą liczne miejsca potencjalnej fosforylacji i sekwencje odpowiadające za interakcje antyporterów z białkami regulującymi ich aktywność [5, 13, 14, 15, 16, 17]. W sekwencji antyporterów Na^+/H^+ wykazano również obecność kilku miejsc potencjalnej glikozylacji. Białko NHE 1, w przeciwieństwie do izoform ulegających wyłącznie O-glikozylacji (NHE 2) lub nieulegających glikozylacji (NHE 3), zawiera aminokwasy zarówno N-, jak i O-glikozylowane [3, 18].

Regulacja aktywności NHE

Aktywność białek NHE ulega zmianom pod wpływem wielu czynników, spośród których najważniejsze to: hormony, czynniki wzrostu, zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wodorowych i wapniowych oraz zmiany objętości komórki [15, 16, 19, 20]. Zależność pomiędzy szybkością transportu Na^+ i H^+ a zewnątrzkomórkowym stężeniem jonów Na^+ dająca się opisać za pomocą równania Michaelisa–Mentena wskazuje na obecność jednego miejsca wiązania jonów Na^+ w obrębie zewnętrznej części cząsteczki NHE [21]. W związku z możliwością wiązania przez NHE w miejscu przeznaczonym dla jonów sodu innych kationów jednowartościowych, podanie do środowiska zewnątrzkomórkowego np. jonów Li^+, NH_4^+ czy H^+ kompetycyjnie hamuje pobieranie Na^+ [12]. Kluczową rolę w regulacji aktywności NHE pełnią jony wodorowe. Są one allosterycznymi aktywatorami białek NHE, których aktywność gwałtownie rośnie wraz ze spadkiem wartości wewnątrzkomórkowego pH poniżej pewnej wartości progowej, zależnej od rodzaju komórki i jej stanu funkcjonalnego. Konsekwencją tego jest usuwanie nadmiaru jonów wodorowych z wnętrza komórki [2, 22].

Dane kinetyczne i termodynamiczne wskazują, że antyportery Na^+/H^+ transportują jony w sposób elektroneutralny [21]. Proces transportu jest odwracalny i zależy od gradientu potencjału elektrochemicznego jonów sodowych, powstałego w wyniku działania Na^+/K^+-ATPazy. Czyni to antyport Na^+/H^+ transportem wtórnie aktywnym, tzn. niewykorzystującym bezpośrednio energii pochodzącej z hydrolizy ATP [2, 23]. Niemniej jednak, obniżenie wewnątrzkomórkowego zasobu ATP drastycznie zmniejsza szybkość wymiany jonów Na^+ na H^+ [13, 23]. Początkowo przypuszczano, że jest to związane ze stanem fosforylacji białek NHE. Jednak przeprowadzone doświadczenia, w trakcie których brak ATP hamował aktywność NHE pozbawionych wszystkich miejsc potencjalnej fosforylacji, wykazały, że ATP nie wywiera wpływu bezpośredniego. Prawdopodobnie przyłącza się do dodatkowych, jeszcze niezidentyfikowanych białek wiążących się z NHE, których wpływ na aktywność antyportu zależy od stopnia fosforylacji [13, 23].

Odpowiedź różnych komórek wrażliwych na działanie różnorodnych czynników, jak np. czynniki wzrostu, estry forbolu, diacyloglicerol (DAG) czy trombinę, związana jest z długo utrzymującym się wzrostem wartości pH cytozolu, co może świadczyć o tym, iż aktywność NHE w tych komórkach jest regulowana także poprzez mechanizmy zależne od receptorów (na zasadzie wzrostu powinowactwa miejsca regulatorowego wymieniacza do wewnątrzkomórkowego H^+) [2, 24, 25, 26, 27]. Wzrost powinowactwa NHE do jonów H^+ może być wynikiem jego fosforylacji przez kinazy białkowe, takie jak: kinaza białkowa C (PKC), kinaza tyrozylowa, cAMP-zależna kinaza białkowa A czy zależna od Ca^{2+} kinaza kalmoduliny [24, 26, 27, 28]. Przeprowadzone przez *Livne'a i wsp.* oraz *Ozaki i wsp.* badania wskazują na duży udział PKC w regulacji aktywności wymieniacza poprzez obniżanie wartości K_m antyportu dla zewnątrzkomórkowych jonów Na^+. Aktywacja NHE i wynikająca z tego alkalizacja jest główną formą odpowiedzi komórki na działanie agonistów aktywujących kinazę C i zwiększających fosforylację NHE, tj. estry forbolu, czynniki wzrostu czy inhibitory fosfataz [8, 10, 15, 24, 29, 30]. W związku z tym, że czynniki te wywierają wpływ na komórki poprzez aktywację kinaz białkowych, początkowo sądzono, że białka NHE są bezpośrednio fosforylowane i w taki sposób regulowane. Okazało się jednak, że większość z tych substancji zachowuje zdolność do regulacji aktywności zmutowanych białek NHE, które nie posiadają miejsc fosforylacji. Kinaza aktywująca mitogen (MAPK) jest zaangażowana w aktywację NHE, fosforylując rejon obejmujący 178 aminokwasów od końca z wolną grupą karboksylową [31]. Z kolei *Bianchini i wsp.* wykazali, że p44MAPK nie fosforyluje bezpośrednio NHE, a dominującą drogą stymulującą wymianę Na^+/H^+ jest kaskada obejmująca białka Ras, Raf i MEK w odpowiedzi na stymulację receptora kinazy tyrozylowej lub aktywacji receptorów połączonych z białkiem G [16].

Wykazano również, że czynnikiem aktywującym NHE w płytkach krwi jest argininowazopresyna (AVP), która poprzez białka G uczestniczy w aktywacji PKC i wytwarzaniu trisfosfoinozytolu (IP_3), powodując wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapniowych, co z kolei stymuluje Ca^{2+}-zależną kinazę kalmoduliny, która może fosforylować C-końcowy fragment białka NHE [10].

Białko Gα13 także uczestniczy w aktywacji antyporterów. Aktywacja ta zachodzi prawdopodobnie poprzez stymulację Cdc42 i RhoA. Stymulacja Cdc42 działa na MEKK1 i dalej, poprzez MAPK, aktywuje NHE. Zatem białka G biorą również udział w regulacji transportu jonów przy udziale NHE, poprzez kaskadę sygnałów związaną z kinazami MAPK i kinazą MEK. Ponadto niektórzy autorzy

sugerują możliwość regulacji aktywności NHE przez jakieś inne, jeszcze niezidentyfikowane białko G, które mogłoby łączyć receptor(y) na powierzchni błony plazmatycznej z NHE [10, 11, 19].

Regulacja aktywności NHE zachodzi również na skutek oddziaływania ze specyficznymi białkami. Domena cytozolowa NHE 1 zawiera miejsca wiążące kalmodulinę o wysokim i niskim powinowactwie. Delecja pierwszego z tych rejonów (aminokwasy 636–656) powoduje konstytutywną aktywację antyportera, podobną do tej wywołanej stałym wzrostem stężenia jonów wapnia w komórce, co sugeruje, iż przy normalnym stężeniu Ca^{2+}, wobec braku wiązania kalmoduliny przez NHE, jego aktywność zmniejsza się. Przyłączenie kalmoduliny do NHE 1 na skutek wzrostu stężenia wapnia prowadzi do aktywacji transportera. Również białko homologiczne z kalcyneuryną B posiada zdolność oddziaływania z fragmentem C-końcowym wymieniacza, które w formie ufosforylowanej powoduje jego dezaktywację [2, 32].

Do czynników mających wpływ regulacyjny na aktywność NHE zalicza się również liczne aktywatory płytek krwi. Większość autorów potwierdza pogląd, że aktywność NHE rośnie w ludzkich płytkach krwi aktywowanych różnymi czynnikami. Przykładem może być trombina indukująca w ludzkich płytkach krwi zmiany pH obejmujące początkowe zakwaszenie, po którym następuje alkalizacja będąca wynikiem uaktywnienia NHE, a która nie występuje w obecności amilorydu lub w środowisku pozbawionym jonów Na^+ [25, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38]. Badania nad płytkowym NHE rozpoczęto pod koniec lat 70. XX w., kiedy to Feinberg i wsp. wykazali, że ludzkie trombocyty stymulowane przez ADP kumulują radioaktywny sód. W 1978 r. Horne i Simons przedstawili badania z użyciem amilorydu, który w niskich stężeniach blokował kanały sodowe, a w wysokich hamował NHE. W 1982 r. Simons i wsp. zauważyli, że aktywacja ludzkich płytek krwi przez trombinę jest skojarzona ze wzrostem wartości pH w cytozolu tych komórek o ok. 0,2 jednostki. Jednak dopiero w 1984 r. *Siffert* jako pierwszy wysunął hipotezę zakładającą, że aktywacja ludzkich trombocytów może być związana z włączeniem układu wymieniającego zewnątrzkomórkowy Na^+ na wewnątrzkomórkowy H^+ [8]. W latach 1986–1987 udało się dokładniej opisać układ wymieniający Na^+ na H^+ w ludzkich płytkach krwi, a w 1991 r. *Livne* i *Sardet*, stosując poliklonalne przeciwciała przeciwko NHE 1 fibroblastów wykazali, że płytkowy NHE jest odpowiednikiem wcześniej sklonowanego wymieniacza, określonego przez tych autorów jako NHE 1 [27].

Proces aktywacji płytek krwi, zainicjowany działaniem jednego lub większej liczby agonistów, takich jak trombina ze zlokalizowanymi w błonie plazmatycznej receptorami, prowadzący do sekrecji zawartości ziarnistości, ekspresji receptorów fibrynogenu i powstania powiązanych przez fibrynogen wielokomórkowych agregatów płytkowych, jest nie tyle konsekwencją kolejno następujących po sobie zdarzeń, ile raczej wypadkową procesów stymulacji i hamowania zachodzących równolegle w aktywowanej płytce krwi i obejmujących zmiany: stężenia jonów wapnia w cytozolu, szybkości metabolizmu fosfolipidów błonowych, stopnia ufosforylowania wielu białek, stężenia cAMP i ekspresji receptorów fibrynogenu [4]. Aktualnie akceptowany przez większość autorów model aktywacji płytek krwi zakłada wzrost aktywności fosfolipazy C – enzymu, który hydrolizuje zmagazynowane w błonie fosfolipidy inozytolowe (PIP_2), wytwarzając dwa rodzaje wtórnych przekaźników: nierozpuszczalnego, pozostającego w błonie diacyloglicerolu (DAG) i przechodzącego do cytozolu, rozpuszczalnego trisfosfoinozytolu (IP_3). Ten ostatni powoduje uwalnianie jonów wapniowych z układu kanalików gęstych do cytozolu, co wraz z otwarciem kanałów wapniowych w błonie plazmatycznej prowadzi do gwałtownego, przejściowego wzrostu cytozolowego stężenia Ca^{2+}, wywołując indukcję kinazy lekkiego łańcucha (20 kDa), rozpad mikrotubul do tubuliny i polimeryzację aktyny G do aktyny F. Jony wapnia wiązane przez kalmodulinę uaktywniają wiele enzymów w tym fosfolipazę A_2, enzym uwalniający zmagazynowany w fosfolipidach błonowych (głównie w fosfatydylocholinie i fosfatydyloetanoloaminie) kwas arachidonowy (AA), z którego dalej pod wpływem działania cyklooksygenazy 1 (COX-1) z nadtlenków PGG_2 i PGH_2 syntaza tromboksanu wytwarza tromboksan A_2 (TxA_2). Po opuszczeniu komórki powoduje on amplifikację sygnału wapniowego. Kwas arachidonowy jest także substratem 12-lipoksygenazy (12-LOX), której głównym produktem jest kwas 12-hydroperoksyeikozatetraenowy (12-HPETE), przekształcany następnie przez peroksydazy w kwas 12-hydroeikozatetraenowy (12-HETE) [23, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]. Pojawienie się DAG w połączeniu ze wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} przyczynia się do aktywacji PKC, wywołując fosforylację białka 47 kDa, ekspresję receptorów fibrynogenu, aż do stymulacji antyportu i otwarcia kanałów wapniowych. Uruchomienie antyportu skutkuje alkalizacją cytozolu, która okazuje się być ważnym krokiem w płytkowej transdukcji sygnału, począwszy od mobilizacji Ca^{2+}, poprzez aktywację fosfolipazy A_2 do formowania TxA_2. Wiele prac poświęconych roli pH_i w płytkowej stymulacji mechanizmów aktywacji, wskazuje, że sam wzrost wewnątrzkomórkowego pH nie jest wystarczającym warunkiem indukcji aktywacji, ale podtrzymuje proces sygnałowy po zajęciu receptorów przez trombinę, ADP, epinefrynę lub PAF. Natomiast Ghigo i wsp. wykazali, że sztucznie wywołany wzrost wartości pH_i indukuje napływ Ca^{2+} i mobilizację jonów wapnia z wewnątrzkomórkowych magazynów, co sugeruje, że sama alkalizacja jest wystarczająca do wywołania płytkowej aktywacji i w ten sposób może być postrzegana jako wewnątrzkomórkowy wtórny przekaźnik [4, 35, 42, 46, 47, 48].

Poważne rozbieżności dotyczą mechanizmu aktywacji antyporterów NHE w aktywowanych agonistami płytkach krwi. Istnieją kontrowersje na temat zależności pomiędzy wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia a aktywacją NHE. Niektórzy autorzy twierdzą, że do aktywacji NHE wymagana jest obecność efektywnego wzrostu

wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} [8, 17, 49]. Eksperyment przeprowadzony przez Zavoico, Cragoe i Sage, w którym mierzono Ca_i i pH_i wykazał, że wywołany przez trombinę wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia poprzedzał cytoplazmatyczną alkalizację, sugerując modulatorowe znaczenie mobilizacji Ca^{2+} w aktywowaniu antyportu głównie poprzez stymulację PKC, aktywującej z kolei NHE. Hipoteza ta była poparta m.in. przez Livne, który traktując płytki trombiną lub estrem forbolu, zaobserwował nasilenie fosforylacji NHE 1 [8, 34, 35, 50]. Wyniki badań innych autorów wskazują natomiast, że to aktywacja NHE daje początek mobilizacji Ca^{2+}. *Siffert* i *Akkerman* ujawnili, że aktywacja NHE w wyniku stymulacji agonistami jest warunkiem wstępnym mobilizacji Ca^{2+} w ludzkich płytkach krwi [25]. Ghigo wykazał, że sztucznie wywołany wzrost pH_i indukuje mobilizację Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów. Jeszcze inne doniesienia wskazują, że indukowana przez agonistów aktywacja NHE może następować niezależnie od mobilizacji Ca^{2+} i że podniesienie pH_i nie jest ani wystarczającym, ani koniecznym warunkiem wywołania mobilizacji Ca^{2+}. Simpson i *Rink* sugerują, że funkcja NHE nie ma znaczenia podstawowego w mobilizacji Ca^{2+}. Niestety, precyzyjny mechanizm będący podstawą tych procesów pozostaje niewyjaśniony [35, 36, 46, 47, 50].

Mówiąc o wzroście stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia, należy mieć na uwadze fakt, że związany jest on nie tylko z uwalnianiem Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów, tj. ziarnistości gęstych zawierających ok. 60% wapnia, ale również jest wynikiem napływu tego jonu z zewnątrz, poprzez kanały wapniowe, choć mechanizmy regulujące ten napływ pozostają niejasne. Jedna z hipotez zakłada, że wewnątrzkomórkowe magazyny Ca^{2+} regulują napływ tych jonów z zewnątrz, co sugeruje istnienie bezpośredniej komunikacji pomiędzy kanałami wapniowymi w błonie plazmatycznej i wewnątrzkomórkowymi magazynami Ca^{2+}. Koncepcja ta poparta została wynikami badań wskazujących na to, że napływ Ca^{2+} z zewnątrz nasila się w momencie opróżnienia jego wewnątrzkomórkowych magazynów [28, 37, 51, 52]. W pracy *Tsunody i wsp.* [36] udowodniono, że niskie pH na zewnątrz komórki sprzyja zamknięciu kanału Ca^{2+} w błonie plazmatycznej, podczas gdy wysokie pH powoduje jego otwarcie, prowadząc do przyspieszenia napływu jonów Ca^{2+} do komórki. Z kolei cytoplazmatyczne zakwaszenie indukuje uwalnianie Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów oraz napływ wapnia przez błonę, co wydaje się potwierdzać, iż zmiana pH kształtuje wewnątrzkomórkowe stężenie Ca^{2+}, przejmując kontrolę zarówno nad otwieraniem, jak i zamykaniem kanałów wapniowych [36, 42]. Badania przeprowadzone przez *Kimurę i wsp.* wykazały, że cytoplazmatyczna alkalizacja jest czynnikiem wywołującym napływ wapnia z zewnątrz, skojarzonym z opróżnianiem wewnątrzkomórkowych magazynów [50]. Istnieją dwie różne teorie tłumaczące, w jaki sposób zmiany pH_i mogą oddziaływać na funkcjonowanie kanałów wapniowych. Pierwsza głosi, iż wzrost wartości pH_i może bezpośrednio oddziaływać na receptor obsługujący kanały wapniowe, a tym samym inicjować napływ Ca^{2+} do komórki. Druga sugeruje, że alkalizacja powinna wywoływać wewnątrzkomórkowe formowanie produktów szlaku fosfolipazy A_2 lub PAF, których uwalnianie i oddziaływanie ze specyficznymi receptorami zlokalizowanymi na powierzchni komórki wywołuje napływ Ca^{2+} [1].

Stężenie wolnego wapnia w cytozolu niestymulowanych płytek krwi, mierzone za pomocą fluorescencyjnego znacznika Fura-2, wynosi ok. 70–106 nmol/L. Utrzymanie tak niskiego stężenia wapnia w komórce, która znajduje się w osoczu, gdzie stężenie tego jonu wynosi > 2 mmol/L jest możliwe dzięki występującej w błonie plazmatycznej płytki krwi Ca^{2+}-ATPazy, stymulowanej przez aktywną postać PKC i wymieniacza Na^+/Ca^{2+}. Obecność transportera Na^+/Ca^{2+} może tłumaczyć fakt wzrostu wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} w odpowiedzi na wzrost pH_i obserwowany chociażby w badaniach Ghigo. Spadek stężenia jonów wodorowych w odpowiedzi na aktywację antyportu Na^+/H^+ wywołuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Na^+, co z kolei może być czynnikiem indukującym uruchomienie wymieniacza Na^+/Ca^{2+} i w dalszej konsekwencji przyczyniać się do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+}. Są to jednak jedynie przypuszczenia niepoparte dotychczas przekonującymi dowodami [47, 53, 54].

Do inhibitorów, które hamują aktywność antyporterów Na^+/H^+, należą dwie grupy związków. Pierwsza z nich to amiloryd i jego pochodne [55]. Najważniejsze z tej grupy to etyloizopropyloamiloryd (EIPA) i 5-N-(metylopropylo) amiloryd (MPA). Drugą grupę związków stanowią pochodne benzoiloguanidowe, głównie HOE694 i HOE642. Inne substancje zawierające grupy imidazolinowe lub guanidynowe, a więc strukturalnie podobne do amilorydu lub HOE694, tj. cymetydyna, klonidyna i harmalina, również w różnym stopniu hamują aktywność białek NHE [3, 11, 38, 45, 55, 56, 57]. Inhibicja aktywności antyporterów NHE przez amiloryd i związki pochodne jest częściowo odwracalna w przypadku dużego zewnątrzkomórkowego stężenia jonów Na^+. Wykazano również, że domenami transbłonowymi, odpowiadającymi za wrażliwość białek NHE na amiloryd i jego pochodne, są domeny M_4 i M_9 – rejon bezpośrednio zaangażowany w transport jonów [2, 4].

Funkcje NHE

Powszechność występowania białka NHE, jak również różnorodność czynników mających wpływ na jego aktywność, sugerują, iż odgrywa ono istotną rolę w regulacji kluczowych dla funkcjonowania organizmów procesów. Jedną z najistotniejszych funkcji jest uczestnictwo NHE w regulacji wewnątrzkomórkowego pH [18]. Transport jonów przez antyportery Na^+/H^+ stanowi jeden z głównych mechanizmów eliminacji jonów H^+ z wnętrza komórek, chroniąc je tym samym przed niebezpiecznym zakwaszeniem [2].

Aktywność transporterów Na^+/H^+ jest bardzo niska w fizjologicznym pH cytozolu, natomiast gwałtownie wzra-

sta w wyniku jego zakwaszenia. Oczywiście, jak opisano wcześniej, wrażliwość antyporterów na stężenie jonów H^+ jest modyfikowana poprzez m.in. niskie stężenia ATP w komórce, czynniki wzrostowe czy stres osmotyczny. Przypuszcza się, że wpływ zmian w pH_i na regulację aktywności antyportera NHE 1 jest jednym z czynników wywołujących powstanie niekorzystnych zmian w mięśniu sercowym podczas niedokrwienia i reperfuzji, kiedy to dochodzi do znacznego obniżenia pH cytozolu, aktywacji antyportu Na^+/H^+ i wzrostu stężenia jonów Na^+. Przy jednoczesnym niskim zasobie ATP w komórkach serca i zahamowaniu Na^+/K^+-ATPazy, jony Na^+ są eliminowane przez antyport Na^+/Ca^{2+}, co w czasie niedokrwienia i późniejszej reperfuzji skutkuje gwałtownym wzrostem stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie miocytów. Prowadzi to do arytmii, uszkodzeń mięśnia sercowego i martwicy komórek [2, 58, 59, 60].

Poprzez wpływ na pH cytozolu NHE bierze udział w regulacji procesów inicjacji proliferacji i wzrostu komórek [55, 61].

Objętość komórek zwierzęcych jest pod stałą kontrolą przepływu jonów do i na zewnątrz komórki. Usuwanie na zewnątrz komórki jonów K^+ i Cl^- zapobiega jej pęcznieniu, natomiast pobieranie ze środowiska Na^+ i Cl^- przeciwdziała zmniejszeniu się objętości komórki. Na skutek kurczenia się komórki w środowisku hiperosmotycznym dochodzi do aktywacji białek NHE, napływu jonów Na^+ i powrotu komórki do poprzedniej objętości. Nieznany jest dotąd mechanizm zaangażowany w odbiór przez komórkę sygnału o zmieniającej się objętości i przekazujący tę informację białkom NHE [2].

Inną ważną funkcją pełnioną przez białka NHE jest uczestnictwo w transporcie jonów i metabolitów w komórkach nabłonkowych oraz w procesie resorpcji jonów HCO_3^- w kanalikach proksymalnych nerek. Poprzez lekkie zakwaszenie światła kanalików nerkowych antyport Na^+/H^+ uczestniczy również w transporcie słabych kwasów do komórek.

Dystrybucja jonów H^+ przez NHE 3 jest istotna dla prawidłowego transportu produktów degradacji białek w jelicie cienkim. Aktywność NHE 3 zapewnia optymalną absorpcję Na^+ i czynników odżywczych. Aminokwasy, dipeptydy i niektóre leki transportowane są do wnętrza komórek nabłonka poprzez symport z Na^+ [2, 4, 12, 61].

Dość poważne rozbieżności dotyczą kwestii udziału wymieniacza Na^+/H^+ w procesie aktywacji płytek krwi. Zdaniem niektórych autorów włączenie antyportu Na^+/H^+ nie jest koniecznym warunkiem do wywołania agregacji trombocytów aktywowanych np. przez ADP, PAF, adrenalinę czy wysokie stężenia trombiny, a wręcz nawet może hamować reakcję tych komórek na działanie niektórych czynników proagregacyjnych. Z kolei wyniki badań innych autorów wskazują, że NHE wspomaga proces aktywacji ludzkich płytek wywołany różnymi stymulatorami [62]. Tak więc pytanie w jaki sposób NHE może uczestniczyć w procesie aktywacji płytek krwi pozostaje bez odpowiedzi. W 1986 r. *Sweatt i wsp.* zaobserwowali, że w ludzkich płytkach aktywowanych adrenaliną i ADP zablokowanie antyportu Na^+/H^+ skutkowało zahamowaniem aktywności PKC, zaś w przypadku płytek aktywowanych trombiną było bez wpływu na aktywność enzymu. Ponieważ adrenalina i ADP aktywowały PKC pośrednio (poprzez wzrost aktywności fosfolipazy A_2), zaś trombina bezpośrednio, wyciągnięto wniosek, że NHE może działać stymulująco na aktywność fosfolipazy A_2 [63]. To przypuszczenie mocno potwierdzały dowody zgromadzone przez *Ozaki i wsp.* [64], sugerujące, że hamowanie NHE zmniejszało uwalnianie kwasu arachidonowego, a tym samym produkcję jego metabolitów. Koncepcję regulacji aktywności fosfolipazy A_2 przez NHE dodatkowo wspierały badania innych autorów, którzy wykazali, że aktywność tego enzymu uzależniona jest od pH (w pH alkalicznym wzrasta) i od stężenia jonów Ca^{2+}, koniecznych do aktywacji tego enzymu [64]. Również wyniki badań Sifferta i Akkermana oraz Ghigo i wsp. ujawniły, że wewnątrzkomórkowa alkalizacja wywoływana aktywacją NHE, prowadząca do napływu Ca^{2+} ze środowiska do wnętrza komórki, gra zasadniczą rolę w procesie aktywacji fosfolipazy A_2. Dane z piśmiennictwa sugerują, że wewnątrzkomórkowe pH i stężenie jonów wapniowych wewnątrz płytki działają synergistycznie w aktywacji mechanizmu uwalniania kwasu arachidonowego, powodując wzrost aktywności fosfolipazy A_2, której najważniejszy ilościowo metabolit, tromboksan A_2 jest silnym stymulatorem płytek [8, 10, 46, 64]. Inny mechanizm wspomagania procesu aktywacji płytek przez włączenie NHE mógłby polegać na ułatwieniu wchodzenia jonów wapnia ze środowiska do wnętrza komórki. O tym, że uaktywnienie NHE rzeczywiście ułatwia powstanie sygnału wapniowego, świadczą wyniki badań *Tomasiaka*, które wykazały, że sygnał wapniowy mierzony w płytkach krwi świni stymulowanych trombiną był znacznie słabszy, jeśli komórki inkubowano w środowisku zawierającym niskie stężenia jonów Na^+ lub kiedy dodanie trombiny było poprzedzone użyciem amilorydu [4]. Bez odpowiedzi pozostaje jednak pytanie, który z dwóch procesów wywoływanych aktywacją NHE-alkalizacja cytozolu, czy może sam wzrost stężenia jonów sodowych, ułatwia wchodzenie jonów Ca^{2+} ze środowiska?

Wywołana działaniem NHE alkalizacja cytozolu ułatwia napływ jonów Ca^{2+}, stymuluje glikolizę poprzez aktywację 6-fosfofruktokinazy-1. Z kolei wywołany przez NHE wzrost stężenia jonów Na^+ w cytozolu prowadzi do wzrostu objętości całej komórki, a być może także i ziarnistości płytkowych, co mogłoby umożliwiać taką reorganizację cytoszkieletu, która pozwoliłaby na proces sekrecji płytkowej. Wzrostowi stężenia Na^+ w cytozolu towarzyszy napływ wody ze środowiska i wzrost objętości komórki. Jednocześnie rosnące stężenie wapnia w cytozolu może aktywować NHE w błonach ziarnistości, co powoduje napływ Na^+, a następnie wody do wnętrza ziarnistości i w konsekwencji ich pęcznienie. Proces ten może ułatwiać zbliżanie się ziarnistości do błon otwartego układu kanalików i powodować proces fuzji błon ziarnistości z błonami otwartego układu kanalików, czego skutkiem mogłoby być przechodzenie zmagazynowanych w ziarnistościach substancji do środowiska [4].

Utrzymanie płytek krwi w stanie ciągłej gotowości do odpowiedzi, jak i same reakcje – agregacja i sekrecja – są procesami zużywającymi duże ilości energii. Biorąc pod uwagę fakt, że źródłem energii w trombocytach jest glukoza pochodząca ze środowiska lub z rozkładu zmagazynowanego w tych komórkach glikogenu, jak również to, że w aktywowanych płytkach krwi glikoliza tlenowa jest zdecydowanie dominującym sposobem produkcji ATP, prawidłowe funkcjonowanie NHE może mieć bardzo ważne znaczenie dla fizjologii tych komórek. Wyniki badań prowadzone przez *Tomasiaka* wykazują wzrost szybkości glikolizy w homogenacie płytek krwi świni, jaki towarzyszy wzrostowi pH środowiska, co może świadczyć o tym, iż alkalizacja cytozolu płytek wywołana włączeniem antyportu może stymulować glikolizę w aktywowanych płytkach krwi. Nie należy jednak wyciągać wniosku, że aktywacja NHE jest jedynym czynnikiem pobudzającym procesy produkcji energii. Może to być tylko jeden z wielu niekoniecznie najważniejszych regulatorów tego procesu [4].

Piśmiennictwo

1. *Siffert W., Akkerman J.W.N.*: Na^+/H^+ exchange and Ca^{2+} influx. FEBS Lett. 1989, 259, 1–4.
2. *Kicińska A.*: Mammalian Na^+/H^+ exchangers. Postępy Biochem. 2000, 46, 177–184.
3. *Bober J.*: Erythrocyte sodium-proton exchanger activity and oxidative stress in patients with chronic renal failure treated conservatively or with hemodialysis. Ann. Acad. Med. Stetin. 2003, 90, 13–15.
4. *Tomasiak M.*: Rola wymieniacza Na^+/H^+ w procesie aktywacji płytek krwi świni. Akad. Med. w Białymstoku, Białystok 1994.
5. *Wakabayashi Sh., Pang T., Su X., Shigekawa M.*: A novel topology model of the human Na^+/H^+ exchanger isoforms 1. J. Biol. Chem. 2000, 275, 7942–7949.
6. *Numata M., Petreeca K., Lake N., Orlowski J.*: Identification of a mitochondrial Na^+/H^+ exchanger. J. Biol. Chem. 1998, 273, 6951–6959.
7. *De Vito P.*: The sodium/hydrogen exchanger: A possible mediator of immunity. Cell. Immunol. 2006, 240, 69–85.
8. *Siffert W.*: Regulation of platelet function by sodium-hydrogen exchange. Cardiovasc. Res. 1995, 29, 160–166.
9. *Grinstein S., Rotin D., Mason M.J.*: Na^+/H^+ exchange and growth factor – induced cytosolic pH changes. Role of cellular proliferation. Biochim. Biophys. Acta, 1989, 988, 73–97.
10. *Rosskopf D.*: Sodium-hydrogen exchange and platelet function. J. Thromb. Thrombolysis, 1999, 8, 15–24.
11. *Orlowski J., Grinstein S.*: Na^+/H^+ exchangers of mammalian cells. J. Biol. Chem. 1997, 272, 22373–22376.
12. *Yu F.H., Shull G.E., Orlowski J.*: Functional properties of the rat Na/H exchanger NHE-2 isoform expressed in Na/H exchanger-deficient Chinese Hamster ovary cells. J. Biol. Chem. 1993, 268, 25536–25541.
13. *Goss G.G., Woodside M., Wakabayashi S., Pouyssegur J., Waddell T., Downey G.P. et al.*: ATP dependence of NHE1, the ubiquitous isoform of the Na^+/H^+ antiporter. J. Biol. Chem. 1994, 269, 8741–8748.
14. *Fafournoux P., Noel J., Pouyssegur J.*: Evidence that Na^+/H^+ exchanger isoforms NHE1 and NHE3 exist as stable dimers in membranes with a high degree of specifcity for homodimers. J. Biol. Chem. 1994, 269, 2589–2596.
15. *Winkel G.K., Sardet C., Pouyssegur J., Ives H.E.*: Role of cytoplasmic domain of the Na^+/H^+ exchanger in hormonal activation. J. Biol. Chem. 1993, 268, 3396–3400.
16. *Bianchini L., L'Allemain G., Pouyssequr J.*: The p24/p44 mitogen-activated protein kinase cascade is determinant in mediating activation of the Na^+/H^+ exchanger (NHE1 isoform) in response to growth factors. J. Biol. Chem. 1997, 272, 271–280.
17. *Sauvage M., Maziere P., Fathallah H., Giraud F.*: Insulin stimulates NHE1 activity by sequential activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase C in human erythrocytes. Eur. J. Biochem. 2000, 267, 955–962.
18. *Chow C.W., Woodside M., Demaurex N., Yu F.H., Plant P., Rotin D. et al.*: Proline-rich motifs of the Na^+/H^+ exchanger 2 isoform. J. Biol. Chem. 1999, 274, 10481–10488.
19. *Hooley R., Yu Ch.Y., Symons M., Barber D.L.*: Gα13 stimulates Na^+/H^+ exchange through distinct Cdc42-dependent and RhoA – dependent pathways. J. Biol. Chem. 1996, 271, 6152–6158.
20. *Grinstein S., Woodside M., Sardet C., Pouyssegur J., Rotin D.*: Activation of the Na^+/H^+ antiporter during cell volume regulation. J. Biol. Chem. 1992, 267, 23823–23828.
21. *Levine A., Montrose M.H., Tse C.M., Donowitz M.*: Kinetics and regulation of three cloned mammalian Na^+/H^+ exchangers stably expressed in fibroblast cell line. J. Biol. Chem. 1993, 268, 25527–25535.
22. *Mahnensmith R.L., Aronson P.S.*: The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. Circ. Res. 1985, 56, 773–788.
23. *Aharonovitz O., Zaun H.C., Balla T., York J.D., Orlowski J., Grinstein S.*: Intracellular pH regulation by Na^+/H^+ exchange requires phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. J. Cell Biol. 2000, 150, 213–224.
24. *Livne A.A., Aharonovitz O., Fridman H., Tsukitani Y., Markus S.*: Modulation of Na^+/H^+ exchange and intracellular pH by protein kinase C and protein phosphatase in blood platelets. Biochim. Biophys. Acta, 1991, 1068, 161–166.
25. *Siffert W., Akkerman J.W.N.*: Protein kinase C enhances Ca^{2+} mobilization in human platelets by activating Na^+/H^+ exchanger. J. Biol. Chem. 1988, 263, 4223–4227.
26. *Barber D.L.*: Mechanisms of receptor – mediated regulation of Na-H exchange. Cell. Signal. 1991, 3, 387–397.
27. *Livne A.A., Sardet C.*: The Na^+/H^+ exchanger is phosphorylated in human platelets in response to activating agents. FEBS Lett. 1991, 284, 219–222.
28. *Kimura M., Cho J.H., Reeves J.P., Aviv A.*: Inhibition of Ca^{2+} entry by Ca^{2+} overloading of intracellular Ca^{2+} stores in human platelets. J. Physiol. 1994, 479, 1–9.
29. *Ozaki Y., Matsumoto Y., Yatomi Y.*: Modification of Na^+/H^+ exchanger in human platelets by 1-, 2-dioctanoylglycerol, a protein kinase C activator. Thromb. Haemost. 1990, 64, 165–171.
30. *Cavallini L., Coassin M., Alexandre A.*: Diacylglycerol mediates the thrombin-induced, protein kinase C and Ca^{2+} independent activation of Na^+/H^+ exchanger in platelets. FEBS Lett. 1997, 400, 99–102.
31. *Moor A.N., Fliegel L.*: Protein kinase-mediated regulation of the Na(+)/H(+) exchanger in the rat myocardium by mitogen – activated protein kinase – dependent pathways. J. Biol. Chem. 1999, 274, 22985–22992.
32. *Wakabayashi S., Ikeda T., Noel J., Shmitt B., Orlowski J., Pouyssequr J. et al.*: Cytoplasmic domain of the ubiquitous Na^+/H^+ exchanger NHE1 can confer Ca^{2+} responsiveness to the apical isoform NHE3. J. Biol. Chem. 1995, 270, 26460–26465.
33. *Stamouli V., Vakirtzi-Lemonias C., Siffert W.*: Thrombin and NaF, but not epinephrine, raise cytosolic free Na^+ in human platelets. Biochim. Biophys. Acta, 1993, 1176, 215–221.
34. *Zeng Sh., Guo Z.G., Chen H.*: Mobilization of intracellular Ca^{2+} modulates activation of Na^+/H^+ exchange in thrombin-stimulated platelets. Acta Pharmacol. Sin. 1998, 19, 151–154.
35. *Poch E., Botey A., Gaya J., Cases A., Rivera F., Revert L.*: Intracellular calcium mobilization and activation of the Na^+/H^+ exchanger in platelets. Biochem. J. 1993, 290, 617–622.
36. *Tsunoda Y., Matsuno K., Tashiro Y.*: Cytosolic acidification leads to Ca^{2+} mobilization from intracellular stores in single and populational parietal cells and platelets. Exp. Cell Res. 1991, 193, 356–363.
37. *Cavallini L., Coassin M., Borean A., Alexandre A.*: Arachidonic acid activates a proton conductance pathway and Na^+/H^+ exchanger in platelets. Biochem. J. 1996, 319, 567–574.

38. *Zavoico G.B., Cragoe E.J., Feinstein M.B.*: Regulation of intracellular pH in human platelets. Effects of thrombin, A23187 and ionomycin and evidence for activation of Na^+/H^+ exchange and its inhibition by amiloride analogs. J. Biol. Chem. 1986, 261, 13160–13167.
39. *Kotelba-Witkowska B.*: Krwinki płytkowe. PZWL, Warszawa 1984, 33–60.
40. *Dmoszyńska A., Robak T.*: Podstawy hematologii. Wyd. Czelej, Lublin 2003.
41. *Brom C., Koller M., Brom J.*: Effect of sodium fluoride on the generation of lipoxygenase products from human polymorphonuclear granulocytes, mononuclear cells and platelets-indication for the involvement of G proteins. Immunology, 1989, 68, 240–246.
42. *Cavallini L., Alexandre A.*: Ca^{2+} efflux from platelets. Control by protein kinase C and the filling state of the intracellular Ca^{2+} stores. Eur. J. Biochem. 1994, 222, 693–702.
43. *Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W.N.*: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Volumed, Wrocław 1998.
44. *Krishnamurthi S., Morgan W.A., Kakkar V.V.*: Extracellular Na^+, but not Na^+/H^+ exchange, is necessary for receptor-mediated arachidonate release in platelets. Biochem. J. 1990, 265, 155–160.
45. *Luzzatto G., Kroll M.H., Zavoico G.B.*: Regulation of the phosphoinositide cycle by Na^+/H^+ exchange and intracellular pH in human platelets. Biochim. Biophys. Acta, 1991, 1084, 78–86.
46. *Siffert W., Akkerman J.W.N.*: Cytosolic alkalization alone is not sufficient for Ca^{2+} mobilization, phosphatidic acid formation and protein phosphorylation in human platelets. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 161, 1007–1012.
47. *Rink T.J.*: Calcium signaling in human platelets. Annu. Rev. Physiol. 1990, 52, 431–449.
48. *Rendu F., Lebret M., Tenza D., Levy-Toledano S.*: How does fluoroaluminate activate human platelets. Biochem. J. 1990, 265, 343–349.
49. *Astarie C., David-Dufilho M., Devynck M.A.*: Na^+- and Ca^{2+}- dependent pH regulation in unstimulated human platelets. Thromb. Res. 1992, 65, 131–140.
50. *Kimura M., Nakamura K., Fenton J.W., Andersen T.T., Reeves J.P., Aviv A.*: Role of external Na^+ and cytosolic pH in agonist-evoced cytosolic Ca^{2+} response in human platelets. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1994, 267, 1543–1552.
51. *Johansson J.S., Nied L.E., Haynes D.H.*: Cyclic AMP stimulates Ca^{2+}-ATPase-mediated Ca^{2+} extrusion from human platelets. Biochim. Biophys. Acta, 1992, 1105, 19–28.
52. *Ozaki Y., Satoh K., Yatomi Y., Kume Sh.*: Low concentration of sodium fluoride inhibit Ca^{2+} influx induced by receptor-mediated platelet activation. Biochim. Biophys. Acta 1993, 1147, 27–34.
53. *Tao J., Haynes D.*: Actions of thapsigargin on the Ca^{2+}-handling systems of the human platelet. Incomplete inhibition of the dense tubular Ca^{2+} uptake, partial inhibition of the Ca^{2+} extrusion pump, increase in plasma membrane Ca^{2+} permeability, and consequent elevation of resting cytoplasmic Ca^{2+}. J. Biol. Chem. 1992, 267, 24972–24982.
54. *Siess W.*: Molecular mechanisms of platelet activation. Physiol. Rev. 1989, 69, 58–178.
55. *Orlowski J., Kandasamy R.A.*: Delineation of transmembrane domains of the Na^+/H^+ exchanger that confer sensivitity to pharmacological antagonists. J. Biol. Chem. 1996, 271, 19922–19927.
56. *Siffert W., Jakobs K.H., Akkerman J.W.*: Sodium fluoride prevents receptor and protein kinase C-mediated activation of the human platelet Na^+/H^+ exchanger without inhibiting its basic pH_i – regulating activity. J. Biol. Chem. 1990, 265, 15441–15448.
57. *Ivanova T.I., Sherstobitov A.O., Gusev G.P.*: Activation of Na^+/H^+.exchange in erythrocytes of the river lamprey lampetra fluviatilis. J. Evol. Biochem. Physiol. 2001, 37, 528–534.
58. *Aharonovitz O., Fridman H., Livne A.A., Granot A.*: The effect of BCECF on intracellular pH of human platelets. Biochim. Biophys. Acta, 1996, 1284, 227–232.
59. *Fischer H., Seelig A., Beier N., Raddatz P., Seelig J.*: New drugs for the Na^+/H^+ exchanger. Influence of Na^+ concentration and determination of inhibition constants with a microphysiometer. J. Membr. Biol. 1999, 168, 39–45.
60. *Lijnen P., Fagard R., Petrov V.*: Activation by calcium of erythrocyte Na^+/H^+ exchange in men. J. Hypertens. 1998, 16, 305–310.
61. *Bober J., Chlubek D., Kwiatkowska E., Kędzierska K., Stachowska E., Wieczorek P. et al.*: Influence of fluoride ions on Na^+/H^+ exchanger activity in human red blood cells. Fluoride, 2001, 34, 174–180.
62. *Sunil J., Siffert W., Gorter G., Akkerman J.W.N.*: Stimulation of human platelets by collagen occurs by a Na^+/H^+ exchanger independent mechanism. Biochim. Biophys. Acta, 1990, 1054, 26–32.
63. *Sweatt J.D., Conndly T.M., Cragoe E.J., Limbirol L.E.*: Evidence that Na^+/H^+ exchange regulates receptor-mediated phospholipase A_2 activation in human platelets. J. Biol. Chem. 1986, 261, 8667–8673.
64. *Ozaki Y., Yatomi Y., Matsumoto Y., Kume Sh.*: The role of intracellular pH and Ca^{2+} on arachidonic acid metabolism in human platelets. Acta Haematol. Japon. 1989, 52, 1498–1505.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 14–21

JOANNA GORAL

TNF-α A GOSPODARKA WĘGLOWODANOWO-LIPIDOWA U DZIECI Z NADWAGĄ I OTYŁOŚCIĄ PROSTĄ*

TNF-α AND CARBOHYDRATE AND LIPID PARAMETERS IN OVERWEIGHT AND OBESE CHILDREN*

Samodzielna Pracownia Propedeutyki Chorób Dzieci Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Barbara Garanty-Bogacka*

Summary

Introduction: Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) is suspected to play a role in obesity and concomitant metabolic disturbances.

The aim of the study was to determine fasting serum concentrations of TNF-α in overweight and obese children and to analyse the relationships between TNF-α and insulin resistance and lipid disturbances. The additional aim was to assess correlations between TNF-α and total fat mass, body mass index (BMI), WHR, leptin and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), as the factor of increased risk of atheromatosis.

Material and methods: The study was performed in a group of 160 children aged 6–18.5 years: 127 overweight or obese and 33 healthy lean children (control group). The anthropometric measurements, BMI, WHR, fat-free mass, Tanner pubertal stage and blood pressure were determined. The fasting serum concentrations of TNF-α, glucose, insulin, lipids and fibrinogen were analysed in studied children. In overweight and obese subjects oral glucose tolerance test (OGTT) was done, serum leptin and plasma PAI-1 concentrations were determined. Atherogenic and insulin resistance indexes were counted. Statistic analysis was done.

Results and conclusions: The serum TNF-α concentration in overweight and obese children and lean controls were comparable. This fact doesn't deny the role of TNF-α in pathogenesis of obesity. TNF-α concentration grows in serum of girls according to degree of abdominal obesity, determined with increase of WHR. Fat-free mass and BMI don't influence TNF-α level. Carbohydrate disturbances in obese children may not depend only on TNF-α. There are relationships between TNF-α and decreased HDL cholesterol and increased triglycerides (TG) levels in serum of overweight and obese children, mainly in II–III pubertal stage. Special care should be provided for children with excessive body weight at the beginning of puberty because of increased intensity of metabolic syndrome in this period and greater risk of early atheromatosis. Special care should be also provided for boys with increased TG serum levels, because of growing atherogenesis risk, determined with higher plasma concentration of PAI-1 in them and positive correlation between TNF-α and PAI-1. Regulation of leptin production and secretion may also be under the control of other factors than TNF-α.

K e y w o r d s: TNF-α – obesity – lipids – hiperinsulinemia – children – PAI-1.

Streszczenie

Wstęp: Czynnikowi martwicy nowotworów-alfa (TNF-α) przypisuje się udział w powstawaniu otyłości i towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 128 stron, 86 tabel, 10 rycin, 188 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Janusz Fydryk* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 128 pages, 86 tables, 10 figures, 188 references.

Celem pracy było oznaczenie stężenia TNF-α w surowicy krwi dzieci z nadwagą i otyłością prostą oraz ocena zależności między TNF-α a występowaniem w tej grupie insulinooporności i zaburzeń lipidowych. Dodatkowym celem była próba korelacji TNF-α z całkowitą tłuszczową masą ciała, wskaźnikiem masy ciała (BMI) i wskaźnikiem WHR oraz z leptyną i inhibitorem aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) jako czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy.

Materiał i metody: Badaniami objęto 160 dzieci w wieku 6–18,5 lat: 127 dzieci z nadwagą lub otyłością prostą (grupa badana) i 33 zdrowych dzieci z prawidłową masą ciała (grupa kontrolna). U dzieci dokonywano pomiarów antropometrycznych, określano BMI, WHR, zawartość tkanki tłuszczowej, stadium pokwitania oraz mierzono ciśnienie tętnicze krwi. Oznaczano stężenia w surowicy na czczo: TNF-α, glukozy, insuliny, parametrów lipidowych i fibrynogenu. W grupie badanej wykonywano test doustnego obciążenia glukozą, oznaczano stężenie leptyny w surowicy i PAI-1 w osoczu. Obliczano wartości wskaźników aterogenności i insulinooporności. Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki i wnioski: Stężenia TNF-α w surowicy dzieci z nadwagą lub otyłością i u dzieci z prawidłową masą ciała były porównywalne. Fakt ten nie neguje znaczenia TNF-α w patogenezie otyłości. Stężenie TNF-α w surowicy dziewcząt wzrasta wraz z narastaniem stopnia otyłości brzusznej wyrażonej zwiększaniem wskaźnika WHR. Zawartość tkanki tłuszczowej oraz BMI nie mają wpływu na stężenie TNF-α w surowicy dzieci. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dzieci z nadmierną masą ciała prawdopodobnie nie zależy wyłącznie od TNF-α. Wykazano związek TNF-α z obniżonym stężeniem HDL cholesterolu i zwiększonym stężeniem triglicerydów w surowicy dzieci z nadmierną masą ciała, głównie w II–III stadium pokwitania. Dzieci z nadmierną masą ciała, zwłaszcza w początkowych fazach dojrzewania, powinny zostać objęte szczególną opieką z uwagi na większe nasilenie cech zespołu metabolicznego w tym okresie oraz większe ryzyko rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych. Ściślejszej kontroli powinni podlegać chłopcy z hipertriglicerydemią, z uwagi na wzrastające u nich ryzyko aterogenezy wyrażone wyższym stężeniem PAI-1 w osoczu oraz dodatnią korelacją między TNF-α a PAI-1. Brak zależności między TNF-α a leptyną nasuwa przypuszczenie, że regulacja produkcji i wydzielania leptyny podlega kontroli wielu różnych czynników.

H a s ł a: TNF-α – otyłość – lipidy – hiperinsulinemia – dzieci – PAI-1.

Wstęp

Czynnikowi martwicy nowotworów-alfa (TNF-α) przypisuje się udział w powstawaniu otyłości i towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych.

Otyłość jest jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych współczesności. Problem stanowi jednak nie tylko nadmiar masy ciała, zwiększający obciążenie układu kostno-stawowego i wpływający na pogorszenie sprawności ruchowej osób otyłych. W otyłości występuje wiele zaburzeń metabolicznych. Obejmują one zaburzenia gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej pod postacią hiperinsulinemii i insulinooporności, upośledzenia tolerancji glukozy, aż do rozwoju cukrzycy typu 2 [1]. Dodatkowo notuje się wzrost stężenia fibrynogenu, zaburzenia fibrynolizy, aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Niejednokrotnie rozwija się nadciśnienie tętnicze oraz inne choroby układu krążenia, w tym choroba niedokrwienna serca i udar mózgu [1].

Niepokojącym staje się fakt, że otyłość oraz związane z nią zaburzenia metaboliczne coraz częściej rozpoznaje się u dzieci. Ważne jest więc poznanie mechanizmów powstawania otyłości w celu opracowania metod zapobiegania i skutecznego leczenia tego schorzenia.

W latach 80. XX wieku zaczęły się pojawiać pierwsze prace na temat związku TNF-α z otyłością. Wcześniej TNF-α, czyli kachektynę, kojarzono ze stanami patologicznymi, jak przewlekłe zakażenia, wstrząs septyczny i niektóre nowotwory, w których dochodziło do wyniszczenia organizmu [2]. Niespodzianką dla naukowców było stwierdzenie zwiększonej ekspresji TNF mRNA w adipocytach otyłych zwierząt i ludzi [3, 4]. U osób otyłych badacze stwierdzali zwiększoną ekspresję receptorów dla TNF-α (TNF-Rs mRNA) w tkance tłuszczowej [5] oraz istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnych form receptorów dla TNF-α (sTNF-Rs) w surowicy krwi [5]. Część autorów obserwowała zwiększone stężenie TNF-α w surowicy ludzi i zwierząt z otyłością, szczególnie typu brzusznego [6, 7, 8, 9]. Inni nie potwierdzali powyższych spostrzeżeń [4, 8, 10].

Celem pracy było oznaczenie stężenia TNF-α w surowicy krwi dzieci z nadwagą i otyłością prostą oraz ocena zależności między TNF-α a występowaniem w tej grupie insulinooporności i zaburzeń lipidowych. Dodatkowym celem była próba korelacji TNF-α z całkowitą tłuszczową masą ciała, wskaźnikiem masy ciała (BMI) i wskaźnikiem WHR oraz z leptyną i inhibitorem aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) jako czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy.

Materiał i metody

Badaniami objęto 160 dzieci w wieku 6–18,5 lat. Grupę badaną stanowiło 127 dzieci (75 chłopców i 52 dziewczynki) z nadwagą lub otyłością prostą. Grupę kontrolną utworzyło 33 dzieci (19 chłopców i 14 dziewcząt) z prawidłową w stosunku do wzrostu masą ciała i prawidłowymi parametrami gospodarki węglowodanowo-lipidowej. Od rodziców oraz dzieci > 13. r.ż. uzyskiwano pisemną zgodę na przeprowadzane badania (zgoda Komisji Bioetycznej

Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie z 23 kwietnia 2001 r.; uchwała nr BN-001/82/01). Do badań kwalifikowano dzieci, u których w wywiadzie, badaniu przedmiotowym i badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono obecności przewlekłych i ostrych procesów zapalnych.

Wysokość ciała dzieci mierzono, używając stadiometru Harpendera; masę ciała za pomocą wagi elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Obliczano wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI) wg wzoru: masa ciała/wysokość ciała^2 (kg/m^2). Za kryterium nadwagi przyjmowano BMI w przedziale 90–97 centyl, a u dzieci z BMI > 97 centyla w stosunku do wieku metrykalnego rozpoznawano otyłość. Posługiwano się siatkami centylowymi opracowanymi przez *Palczewską* i *Niedźwiecką* [11].

Względną zawartość tłuszczu w organizmie (%FAT) i bezwzględną masę tkanki tłuszczowej określano metodą bioimpedancji. Dokonywano pomiarów obwodu pasa, bioder, ramienia i uda za pomocą taśmy centymetrowej wg ogólnie przyjętych zasad oraz obliczano wskaźnik WHR (waist to hip ratio – obwód pasa [cm]/obwód bioder [cm]). Ciśnienie tętnicze krwi mierzono metodą Korotkowa, po 10 minutach odpoczynku, w pozycji siedzącej. Pomiarów dokonywano dwukrotnie za pomocą sfigmomanometru rtęciowego i obliczano średnią arytmetyczną. Oceny ciśnień skurczowego i rozkurczowego dokonywano za pomocą tabel wartości ciśnienia tętniczego krwi w zależności od wieku, płci i wysokości ciała dzieci [12]. Stadium pokwitania określano, posługując się 5-stopniową skalą Tannera. Wszystkie dzieci podzielono na grupy wg stadium pokwitania: I, II–III, IV–V.

Do badań biochemicznych krew pobierano na czczo po ok. 10–12-godz. przerwie w jedzeniu, pomiędzy godziną 8^{00} a 10^{00} rano. W surowicy krwi wszystkich dzieci oznaczono stężenia TNF-α, glukozy, insuliny, triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHc), frakcji cholesterolu – HDL i LDL oraz fibrynogenu. Przyjęto następujące normy dla poszczególnych parametrów lipidowych: TG < 1,48 mmol/L (130 mg/dL); LDL cholesterol: ≤ 2,85 mmol/L (110 mg/dL); HDL cholesterol: ≥ 0,90 mmol/L (35 mg/dL); CHc < 5,17 mmol/L (200 mg/dL) [13].

Krew na TNF-α pobierano do probówek na skrzep, odwirowywano przez 15 min przy przyspieszeniu 1000 × g, a odciągniętą surowicę przechowywano w temperaturze ok. -70°C. Oznaczeń TNF-α w przechowywanych próbkach dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA (zestawy Quantikine HS R&D Systems). Cholesterol całkowity oznaczano metodą enzymatyczno-kolorymetryczną (zestaw firmy Boehringer). Do oznaczania frakcji HDL i LDL wykorzystano metodę enzymatyczno-kolorymetryczną z odczynnikiem HYDREX, a TG oznaczono metodą enzymatyczno-kolorymetryczną przy użyciu odczynnika Cormay. Obliczono wskaźniki aterogenności: CHc/HDL, LDL/HDL, TG/HDL oraz cholesterolowy współczynnik miażdżycy (Ia) wg wzoru: (CHc – HDL)/HDL. Stężenie glukozy określano metodą kolorymetryczno-kinetyczną, a insuliny metodą radioimmunometryczną. Fibrynogen oznaczano chronometryczną metodą Claussa.

W grupie badanej dodatkowo wykonywano test doustnego obciążenia glukozą – OGTT (1,75 g glukozy/kg masy należnej, maks. 75 g), z oznaczaniem stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi żylnej w 30., 60. i 120. minucie trwania testu. Według kryteriów WHO prawidłowe stężenie glukozy w surowicy krwi żylnej na czczo powinno wynosić < 6,1 mmol/L (110 mg/dL). Wprowadzono termin nieprawidłowej glikemii na czczo, obejmującej wartości glukozy w surowicy 6,1–6,94 mmol/L (110–125 mg/dL). W przypadku upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) stężenie glukozy w surowicy na czczo może być prawidłowe, natomiast w 120. min OGTT ≥ 7,8 mmol/L (140 mg/dL). Cukrzycę rozpoznaje się przy stężeniach glukozy w surowicy na czczo ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) i przy stężeniach glukozy w surowicy w 120 minucie OGTT ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL) [14]. Po zakończeniu badań własnych i dokonaniu analizy statystycznej w 2005 r. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zmieniło kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Aktualnie prawidłowa glikemia na czczo, oznaczana w surowicy krwi żylnej, zawiera się w następujących granicach: 3,4–5,5 mmol/L (60–99 mg/dL) [15]. Na podstawie uzyskanych wyników stężeń glukozy i insuliny w surowicy obliczano wartości wskaźników insulinooporności: Insulina/Glukoza, HOMA IR i FIRI. Wskaźnik Insulina (mU/L = μU/mL)/Glukoza (mg/dL) określano w warunkach na czczo i dla wartości glukozy i insuliny uzyskanych w trakcie testu tolerancji glukozy. Wartość omawianego wskaźnika na czczo > 0,3 przy prawidłowej glikemii przemawia za insulinoopornością [16]. Drugi wskaźnik, HOMA IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) liczono wg następującego wzoru: HOMA IR = {stężenie insuliny w surowicy na czczo (μU/mL) × stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/L)}/ 22,5. Fasting insulin resistance index (FIRI) obliczano wg wzoru: FIRI = {stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/L) × stężenie insuliny w surowicy na czczo (μU/mL)}/ 25.

U dzieci z nadwagą lub otyłością określano stężenia leptyny i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) na czczo. Leptynę oznaczono w surowicy 103 dzieci metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów Linco Research Inc. (St. Charles, Mo, USA). Całkowite stężenie antygenu PAI-1 oznaczono w osoczu 83 dzieci metodą immunoenzymatyczną ELISA (zestawy Asserachrom PAI-1 Diagnostica Stago). Krew w ilości 4 mL po pobraniu wstrzykiwano do schłodzonych uprzednio probówek Diatube H firmy Diagnostica Stago zawierających cytrynian sodu, kwas cytrynowy i inhibitory agregacji płytek. Po trzykrotnym delikatnym wymieszaniu zawartość probówek wirowano przy przyspieszeniu 3000 × g przez 15 min, w temperaturze 4°C. Po odwirowaniu odciągano ok. 0,5–0,7 mL osocza, które zamrażano i przechowywano w temperaturze ok. -70°C do momentu oznaczenia.

W analizie statystycznej zmienne opisano przez mediany, wartości minimalne i maksymalne, średnie i odchylenia standardowe. Do sprawdzenia statystycznych zależności pomiędzy zmienną ciągłą a równocześnie zmiennymi dys-

kretnymi i ciągłymi zastosowano wieloczynnikową analizę kowariancji. Do sprawdzenia statystycznych zależności między zmienną ciągłą a równocześnie zmiennymi ciągłymi i dyskretnymi (nominalnymi lub porządkowymi, które zostały odpowiednio kodowane) zastosowano wielowymiarową analizę regresji. W kilku przypadkach w analizie tej zmienne ciągłe, dla których normalność rozkładu nie była zachowana, były stosowane po transformacji logarytmicznej. Wyniki przedstawiono przez podanie współczynnika korelacji cząstkowej, który opisuje wpływ danej zmiennej na zmienną zależną przy kontrolowaniu pozostałych oraz prawdopodobieństwa p. Za istotne statystycznie różnice we wszystkich przeprowadzonych testach uznano te, dla których $p < 0,05$. Natomiast wyniki uważano na granicy istotności statystycznej, jeżeli $p \geq 0,05$ i $p < 0,10$.

Wyniki

Średnie stężenia TNF-α w surowicy w grupach badanej i kontrolnej, przy uwzględnieniu płci i stadium pokwitania, były porównywalne (tab. 1). Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku, płci ani stadium pokwitania na stężenie TNF-α w surowicy krwi. Nie wykazano znamiennych zależności pomiędzy TNF-α a parametrami antropometrycznymi, ilością tkanki tłuszczowej, BMI i WHR. W trakcie bardziej szczegółowej analizy okazało się jednak, że zwiększenie wskaźnika WHR u dziewcząt wpływało na wzrost stężenia TNF-α w surowicy zarówno w grupie badanej ($r = 0,33$, $p = 0,0184$), jak i kontrolnej ($r = 0,58$, $p = 0,0377$). U chłopców nie znaleziono podobnej zależności (korelacje ujemne i nieistotne statystycznie) – rycina 1.

Przy uwzględnieniu płci i stadium pokwitania w grupie badanej stężenie TNF-α w surowicy wzrastało nieznacznie wraz ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi rozkurczowego. Korelacja z ciśnieniem skurczowym była także dodatnia, ale bardzo słaba. Natomiast u dzieci w II–III stadium pokwitania korelacja między TNF-α a ciśnieniem tętniczym krwi zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym była istotnie dodatnia (tab. 2).

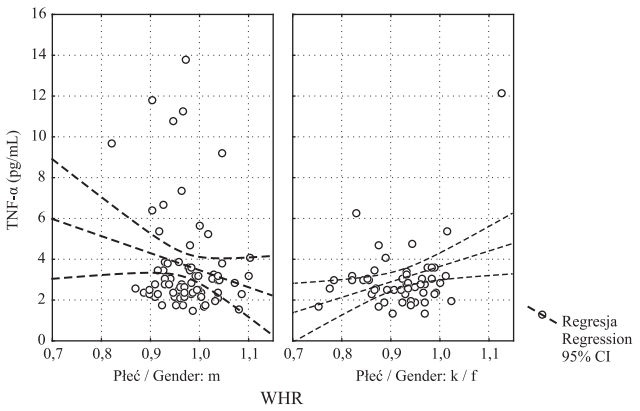
W wieloczynnikowej analizie kowariancji, przy uwzględnieniu płci i stadium pokwitania stwierdzono znamienny wzrost stężeń TG wraz ze wzrostem stężeń TNF-α w surowicy w grupie badanej (ryc. 2). W stadiach pokwitania II–III i IV–V uzyskano dodatnią korelację pomiędzy TNF-α a TG oraz ujemną miedzy TNF-α a HDL cholesterolem, ale istotność statystyczną uzyskano tylko w II–III stadium pokwitania. W II–III stadium pokwitania wykazano także dodatnią znamienną zależność między TNF-α a LDL cholesterolem oraz dodatnią korelację na granicy istotności z cholesterolem całkowitym (tab. 3). Stwierdzono, że u dzieci z nadmiarem masy ciała wraz ze wzrostem stężenia TNF-α

T a b e l a 1. **Wartości średnich stężeń, odchyleń standardowych (SD) i mediany TNF-α w surowicy w grupie badanej i kontrolnej**

T a b l e 1. **Mean serum concentrations, SD and medians for TNF-α in overweight/obese subjects and controls**

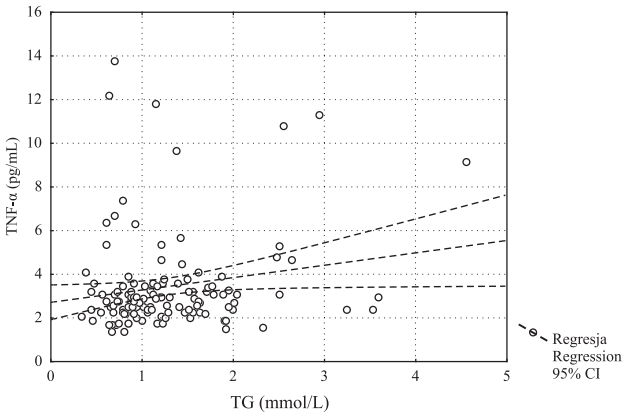
TNF-α (pg/mL)									
Grupa Group	n	Średnia Mean	SD	Minimum	Maksimum Maximum	Mediana Median	Q25%	Q75%	Poziom istotności p* P-value*
Badana Overweight/ obese	127	3,43	2,20	1,4	13,8	2,8	2,3	3,5	0,8592
Kontrolna Controls	33	3,14	1,59	1,4	10,6	2,8	2,4	3,4	

* poziom istotności p obliczono przy uwzględnieniu płci i stadium pokwitania / p-value counted after adjustment for gender and pubertal stage



Ryc. 1. Proste regresji i korelacje między TNF-α a WHR u dziewcząt (k) i chłopców (m) w grupie badanej

Fig. 1. Regression lines and correlations between TNF-α and waist to hip ratio (WHR) in girls (f) and boys (m) in overweight/obese subjects



Ryc. 2. Korelacja liniowa między TNF-α a triglicerydami (TG) w grupie badanej ($r = 0,19$, $p = 0,0317$)

Fig. 2. Linear regression analysis between TNF-α a triglycerides (TG) in overweight/obese children ($r = 0.19$, $p = 0.0317$)

T a b e l a 2. **Korelacje między TNF-α a ciśnieniem tętniczym krwi skurczowym (RRs) i rozkurczowym (RRr) w grupie badanej w poszczególnych stadiach pokwitania przy uwzględnieniu płci, BMI i WHR**

T a b l e 2. **Correlations between TNF-α and blood pressure: systolic (RRs) and diastolic (RRr) in overweight/obese children divided pubertal stage, after adjustment for gender, BMI and WHR**

TNF-α	Stadium pokwitania / Pubertal stage					
	I		II–III		IV–V	
	r	p	r	p	r	p
RRs	-0,14	0,3694	0,36	0,0244	0,17	0,3246
RRr	0,03	0,8465	0,33	0,0379	0,16	0,3639

w surowicy znamiennie zwiększa się wartość wskaźnika TG/HDL. Korelacje z pozostałymi wskaźnikami aterogenności okazały się również dodatnie, ale nieistotne statystycznie (tab. 4).

T a b e l a 3. **Korelacje między TNF-α a parametrami lipidowymi w poszczególnych stadiach pokwitania przy uwzględnieniu płci, BMI i WHR w grupie badanej**

T a b l e 3. **Correlations between TNF-α and lipids in overweight/obese children divided pubertal stage, after adjustment for gender, BMI and WHR**

TNF-α	Stadium pokwitania / Pubertal stage					
	I		II–III		IV–V	
	r	p	r	p	r	p
HDL	0,09	0,5605	-0,43	0,0070	-0,23	0,1862
LDL	-0,20	0,2114	0,32	0,0497	-0,10	0,5567
TG	0,07	0,6588	0,46	0,0034	0,25	0,1347
CHc	-0,21	0,1821	0,29	0,0724	-0,07	0,6906

CHc – cholesterol całkowity / total serum cholesterol; TG – triglicerydy / triglycerides

T a b e l a 4. **Korelacje między Log TNF-α a wskaźnikami aterogenności w grupie badanej**

T a b l e 4. **Correlations between Log TNF-α and atherogenic indexes in overweight/obese children**

Podsumowanie regresji zmiennej zależnej Log TNF-α dla grupy badanej przy uwzględnieniu: płci i stadium pokwitania Regression analysis with Log TNF-α as dependent variable in overweight/obese children after adjustment for gender and pubertal stage		
	korelacja cząstkowa correlation coefficients	istotność statystyczna p p-value
Log TNF-α & CHc/HDL	0,10	0,2652
Log TNF-α & LDL/HDL	0,08	0,3980
Log TNF-α & TG/HDL	0,18	0,0394
Log TNF-α & Ia	0,10	0,2707

CHc – cholesterol całkowity / total serum cholesterol; TG – triglicerydy / triglycerides; Ia – CHc (HDL)/HDL – cholesterolowy współczynnik miażdżycy / cholesterol atherogenic index

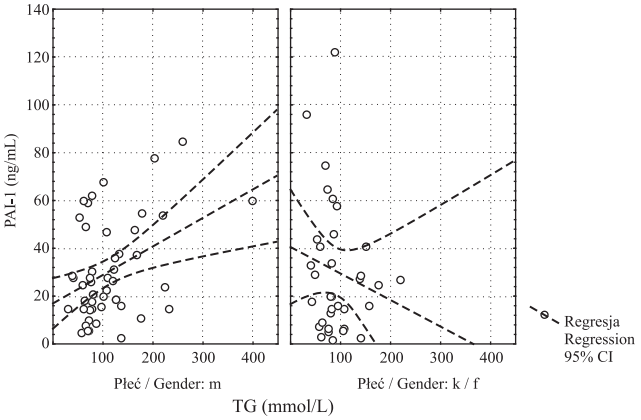
Wielowymiarowa analiza regresji przy uwzględnieniu płci i stadium pokwitania nie ujawniła istotnych zależności między TNF-α a badanymi parametrami gospodarki węglowodanowej u dzieci z nadmiarem masy ciała (wartości p od 0,4 do > 0,9). Uwagę zwróciło jedynie występowanie nieco wyższych stężeń TNF-α w surowicy dzieci, u których wskaźnik Insulina/Glukoza w 30. minucie testu OGTT znajdował się w przedziale > 0,3 (korelacja na granicy istotności: p = 0,0735).

W II–III stadium pokwitania w grupie badanej stężenie TNF-α wykazywało tendencję wzrostową w zależności od wzrostu stężenia fibrynogenu w surowicy (korelacja na granicy istotności) – tabela 5.

T a b e l a 5. **Korelacje między TNF-α a fibrynogenem w grupie badanej w poszczególnych stadiach pokwitania przy uwzględnieniu płci, BMI i WHR**

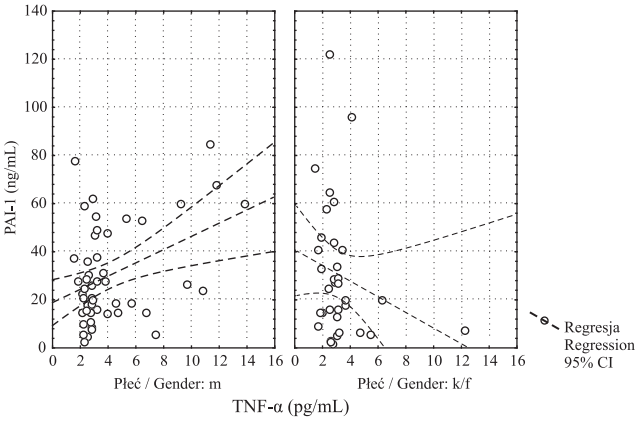
T a b l e 5. **Correlations between TNF-α and fibrinogen in overweight/obese children divided pubertal stage, after adjustment for gender, BMI and WHR**

TNF-α	Stadium pokwitania / Pubertal stage					
	I		II–III		IV–V	
	r	p	r	p	r	p
Fibrynogen Fibrinogen	-0,23	0,1521	0,31	0,0527	-0,10	0,5690



Ryc. 3. Proste regresji i korelacje między PAI-1 a triglcerydami (TG) u chłopców – m (r = 0,40; p = 0,0046) i dziewczynek – k (r = -0,16; p = 0,3518) z grupy badanej

Fig 3. Regression lines and correlations between PAI-1 and triglycerides (TG) in boys – m (r = 0.40, p = 0.0046) and girls – f (r = -0.16, p = 0.3518) in overweight/obese children



Ryc. 4. Proste regresji i korelacje między TNF-α a PAI-1 u chłopców – m (r = 0,40; p = 0,0047) i dziewczynek – k (r = -0,22; p = 0,2089) z grupy badanej

Fig. 4. Regression lines and correlations between TNF-α and PAI-1 in boys – m (r = 0.40, p = 0.0047) and in girls – f (r = -0.22, p = 0.2089) in overweight/obese children

W grupie badanej w wielowymiarowej analizie regresji z uwzględnieniem płci, stadium pokwitania, wieku, BMI i bezwzględnej ilości tkanki tłuszczowej wykazano istnienie dodatniej istotnej korelacji między PAI-1 a TG ($p = 0,0445$). W dalszych badaniach okazało się, że korelacja ta dotyczy tylko chłopców (ryc. 3).

Stwierdzono, że korelacja między TNF-α a PAI-1 także była uzależniona od płci: wykazywała ona istotną dodatnią zależność u chłopców z nadmiarem masy ciała (ryc. 4). W analizie regresji przy uwzględnieniu płci, stadium pokwitania, wieku, BMI i bezwzględnej ilości tłuszczu w organizmie korelacja TNF-α a PAI-1 była dodatnia, ale nieistotna statystycznie ($r = 0,18$, $p = 0,1233$).

Nie wykazano żadnej znamiennej zależności między TNF-α leptyną w grupie dzieci z nadmierną masą ciała.

Dyskusja

W istniejących doniesieniach liczebności badanych grup [4, 6, 7, 17] są mniejsze niż w pracy własnej. Większość prac dotyczy osób dorosłych, a tylko w nielicznych opracowaniach badaniami objęte są dzieci. W 2 z nich stężenie TNF-α jest znacząco wyższe u dzieci z otyłością oraz z otyłością i hiperinsulinemią lub cukrzycą [17, 18]. *Boeck i wsp.* [10] sygnalizują brak wykrywalnych stężeń TNF-α w surowicy krwi otyłych dzieci.

W badaniach własnych wyniki nie wykazały znamiennej różnicy stężeń TNF-α w surowicy między obiema grupami. Fakt ten nie dowodzi jednak braku zależności między TNF-α a otyłością. Być może, jak sugerują niektórzy autorzy, TNF-α wykazuje działanie auto i/lub parakrynne, a nie endokrynne [4] lub tylko w wysokich stężeniach działa endokrynnie [19]. *Zahorska-Markiewicz i wsp.* [20] są zdania, że ocena krążących cytokin, do których należy TNF-α, jest utrudniona z uwagi na ich względną niestabilność w płynach fizjologicznych. Uważają także, że TNF-α jest szybko usuwany z krążenia, co powoduje, że jego stężenie w surowicy bywa niskie lub nieoznaczalne. Stężenie TNF-α w surowicy jest modulowane przez szereg czynników, jak hormony, inne cytokiny [2], a także rozpuszczalne formy receptorów dla TNF-α [5]. Powyższe dane wskazują na to, że bardziej miarodajne byłoby oznaczanie ekspresji TNF mRNA w tkance tłuszczowej lub stężenia w surowicy rozpuszczalnych form receptorów dla TNF-α niż stężenia samego czynnika martwicy nowotworów α.

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnej zależności TNF-α od wieku, płci czy stadium pokwitania w grupie badanej. Na stężenie TNF-α w surowicy nie miały istotnego wpływu żadne parametry antropometryczne. Także wskaźnik masy ciała i zawartość tkanki tłuszczowej (względna i bezwzględna) nie wykazywały związku z TNF-α. Natomiast wzrost wartości wskaźnika WHR wiązał się ze znamiennym wzrostem stężenia TNF-α w surowicy, ale tylko u dziewcząt zarówno z grupy badanej, jak i kontrolnej. Podobną zależność w grupie otyłych kobiet opisują *Tsigos i wsp.* [8]. *Winkler i wsp.* [9] zwrócili uwagę na znacząco wyższe stężenia TNF-α w otyłości typu brzusznego w porównaniu z otyłością gynoidalną.

Wyniki licznych badań dotyczących korelacji TNF-α z BMI są niejednoznaczne [6, 8, 9, 18], podobnie jak podzielone są zdania na temat korelacji TNF-α z procentową zawartością tłuszczu w organizmie [7, 20].

Piśmiennictwo dostarcza wielu informacji o stwierdzanym in vitro wpływie TNF-α na występowanie zjawiska insulinooporności [2, 4]. Uważa się, że TNF-α powoduje dysfunkcję receptora insulinowego w tkankach obwodowych, głównie tłuszczowej i mięśniowej oraz w mniejszym stopniu w wątrobie [21]. Potwierdzenie udziału TNF-α w indukowaniu insulinooporności uzyskiwano w badaniach na zwierzętach doświadczalnych [21] oraz na ludziach [4, 8]. Pojawiały się jednak prace, w których nie obserwowano zależności między TNF-α a hiperinsulinemią i insulinoopornością [17, 22, 23].

Wyniki badań własnych nie potwierdzają istotnego znaczenia TNF-α w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dzieci z nadmiarem masy ciała, ale go także nie negują. Możliwe, że generacja większej insulinooporności, dającej w efekcie poważne zaburzenia tolerancji glukozy, z cukrzycą włącznie, zachodzi przy wyższych stężeniach TNF-α w surowicy niż rejestrowane w niniejszej pracy. W badaniach tylko u ok. 9,5% dzieci wartość wskaźnika Insulina/Glukoza 0` znajdowała się powyżej granicznej wartości 0,3. Upośledzoną tolerancję glukozy wykazywało 14,29% dzieci i tylko u 1 pacjenta rozpoznano cukrzycę. Prawdopodobnym wydaje się również przypuszczenie, że wiele czynników może odpowiadać za rozwój insulinooporności u ludzi [24].

Sygnalizowany w piśmiennictwie wpływ TNF-α na gospodarkę lipidową pod postacią hipertriglicerydemii [2, 8, 19, 25] znalazł potwierdzenie w badaniach własnych. *Tsigos i wsp.* [8] sugerowali zależność między TNF-α a HDL. W badaniach własnych wzrost stężenia TNF-α w surowicy dzieci z nadmierną masą ciała wpływał na obniżenie stężenia HDL w surowicy, ale korelacja ta była nieznamienna. Natomiast wartość wskaźnika aterogenności TG/HDL wzrastała istotnie wraz ze wzrostem stężenia TNF-α w surowicy. Wśród dzieci z grupy badanej o różnym stopniu dojrzewania interesujący wydaje się znaczący związek TNF-α z TG, HDL i LDL w II–III stadium pokwitania. Możliwe, że wiąże się to z fizjologicznym w tym okresie wzrostem insulinooporności [26]. Wiadomo bowiem, że insulinooporność sprzyja zaburzeniom lipidowym pod postacią wzrostu stężeń TG i LDL oraz obniżenia HDL cholesterolu w surowicy [27]. U dzieci z nadmierną masą ciała może więc powodować pogłębienie istniejącej już dyslipidemii. Insulinooporność oraz związane z nią zaburzenia lipidowe sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością [27]. W badaniach własnych wykazano dodatnią znamienną zależność między TNF-α a ciśnieniem tętniczym krwi (RR) skurczowym i rozkurczowym właśnie w II–III stadium dojrzewania. Powiązanie TNF-α z nadciśnieniem można znaleźć także w piśmiennictwie [25].

Interesująca jest dodatnia, choć na granicy istotności, zależność między fibrynogenem a TNF-α w wymienianej już grupie dzieci z nadmierną masą ciała w II–III stadium pokwitania. W dostępnym piśmiennictwie tylko *Tsigos i wsp.* [8] sugerują, że wzrost stężenia TNF-α w surowicy przyczynia się do wzrostu stężenia fibrynogenu.

Zaburzenia lipidowe z otyłością, insulinoopornością, hiperfibrynogenemią i nadciśnieniem tętniczym należą do cech zespołu metabolicznego [28], a jednocześnie są czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy [29]. Uważa się, że również TNF-α może brać udział w patogenezie miażdżycy [8]. Opisane wyżej korelacje między TNF-α a zaburzeniami lipidowymi, wyższymi wartościami RR oraz fibrynogenem – jako niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [30] – głównie w II–III stadium pokwitania mogą wskazywać na większe zagrożenie rozwojem miażdżycy i jej powikłań u dojrzewających dzieci z nadmierną masą ciała.

Istotnym czynnikiem miażdżycorodnym jest także inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 [30]. Jest on produkowany m.in. przez komórki tłuszczowe [31], a podstawowym czynnikiem zwiększającym jego stężenie w osoczu jest insulina [32]. W piśmiennictwie, podobnie jak w badaniach własnych, stwierdza się istotne dodatnie korelacje między PAI-1 a TG [32]. Wykryto, że TNF-α stymuluje wzrost produkcji PAI-1 [8]. Badania własne wykazały znamienną dodatnią korelację między TNF-α a PAI-1 u chłopców z grupy badanej. Także w innych pracach stężenia PAI-1 w osoczu były przeważnie wyższe u osób otyłych płci męskiej niż u dziewcząt i kobiet przed menopauzą [33]. Możliwe, że jest to efekt ochronnego wpływu estrogenów [33].

Ponieważ na wartości PAI-1 mogą mieć wpływ liczne czynniki, w tym BMI [34], bezwzględna zawartość tkanki tłuszczowej [32, 34] oraz wiek [34], dlatego w analizie statystycznej uwzględniono je wraz z płcią i stadium pokwitania. Uzyskano w ten sposób wprawdzie dodatnią, ale nieznamienną zależność między TNF-α a PAI-1. Nie neguje to konieczności roztoczenia opieki nad dziećmi z otyłością i cechami zespołu metabolicznego, nasilającego się wraz z naturalnym wzrostem insulinooporności w początkowych fazach pokwitania.

Szczególnie wnikliwa kontrola powinna dotyczyć dzieci z cechami otyłości androidalnej, dla której ryzyko rozwoju miażdżycy i jej powikłań jest większe niż w przypadku otyłości gynoidalnej [35]. Z piśmiennictwa wynika, że brzuszny typ otyłości jest bardziej charakterystyczny dla płci męskiej [36], ale oczywiście może dotyczyć także płci żeńskiej. Wówczas przy obecności wymienionych cech zespołu metabolicznego wzrasta ryzyko rozwoju miażdżycy, na co wskazuje ścisły związek między WHR u dziewcząt a TNF-α.

Innym czynnikiem mogącym wpływać na rozwój miażdzycy jest leptyna (hormon sytości) [35]. Wykazywany w niektórych pracach związek TNF-α z hiperleptynemią [37] nie został potwierdzony w badaniach własnych, co zgodne jest z opinią innych naukowców [30].

Pomimo sugerowanej w piśmiennictwie istotnej roli TNF-α w rozwoju otyłości, sprawa krążącego w surowicy czynnika martwicy nowotworów alfa jest nadal niejasna. Warto natomiast pamiętać, że otyłość prowadzi do występowania wielu zaburzeń metabolicznych, które przyczyniają się do rozwoju miażdżycy i jej powikłań [28, 29]. Występowanie cech zespołu metabolicznego jest bardziej charakterystyczne dla otyłości androidalnej, która w szczególności dotyka płci męskiej [36, 38]. Ważna jest więc stała profilaktyka i „zdrowy" styl życia już od okresu wczesnego dzieciństwa, obejmujący przede wszystkim właściwą dietę i aktywność fizyczną.

Wnioski

1. Stężenie TNF-α w surowicy krwi dzieci z nadwagą lub otyłością nie różni się istotnie od wartości stwierdzanych u dzieci z prawidłową masą ciała. Fakt ten nie neguje znaczenia czynnika martwicy nowotworów alfa w patogenezie otyłości.
2. Płeć i stadium pokwitania nie wywierają istotnego wpływu na stężenie TNF-α w surowicy.
3. Stężenie TNF-α w surowicy dziewcząt wzrasta wraz z narastaniem stopnia otyłości brzusznej wyrażonej zwiększaniem wskaźnika WHR. Pozostałe parametry antropometryczne, w tym BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej, nie mają wpływu na wartości TNF-α u dzieci z nadmierną masą ciała.
4. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym indukcja insulinooporności u dzieci z nadmierną masą ciała, prawdopodobnie nie zależy wyłącznie od TNF-α.
5. TNF-α wykazuje związek z obniżonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu i zwiększonym stężeniem triglicerydów w surowicy krwi dzieci z nadmierną masą ciała, a zwłaszcza w grupie znajdującej się w II–III stadium pokwitania wg skali Tannera.
6. Dzieci z nadmierną masą ciała, zwłaszcza w początkowych fazach dojrzewania, powinny zostać objęte szczególną opieką z uwagi na większe nasilenie cech zespołu metabolicznego w tym okresie oraz większe ryzyko rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych.
7. Ściślejszej kontroli powinni podlegać chłopcy z hipertriglicerydemią, z uwagi na wzrastające u nich ryzyko aterogenezy wyrażone wyższym stężeniem PAI-1 oraz dodatnią korelacją między TNF-α a PAI-1.
8. Brak zależności między TNF-α a leptyną nasuwa przypuszczenie, że regulacja produkcji i wydzielania leptyny podlega kontroli wielu różnych czynników.

Piśmiennictwo

1. *Szostak W., Cybulska B., Szostak-Węgierek D.*: Otyłość wisceralna jako zagrożenie przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Nowa Med. 1997, 4 (15), 11–15.
2. *Argiles J.M., Lopez-Soriano J., Busquets S., Lopez-Soriano F.J.*: Journey from cachexia to obesity by TNF. FASEB J. 1997, 11 (10), 743–751.

3. *Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M., Bosch R.J., Deem R., Simsolo R.B.*: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. J. Clin. Invest. 1995, 95 (5), 2111–2119.
4. *Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M.*: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 1995, 95 (5), 2409–2415.
5. *Hotamisligil G.S., Arner P., Atkinson R.L., Spiegelman B.M.*: Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. Diabetes, 1997, 46 (3), 451–455.
6. *Winkler G., Salamon F., Harmos G., Salamon D., Speer G., Szekeres O. et al.*: Elevated serum tumor necrosis factor – alpha concentrations and bioactivity in type 2 diabetics and patients with android type obesity. Diabetes Res. Clin. Pract. 1998, 42 (3), 160–174.
7. *Katsuki A., Sumida Y., Murashima S., Murata K., Takarada Y., Ito K. et al.*: Serum levels of tumor necrosis factor-α are increased in obese patients with noninsulin – dependent diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83 (3), 859–862.
8. *Tsigos C., Kyrou I., Chala E., Tsapogas P., Stavridis J.C., Raptis S.A. et al.*: Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. Metabolism, 1999, 48 (10), 1332–1335.
9. *Winkler G., Lakatost F., Salamon F., Nagy Z., Speert G., Kovacs M. et al.*: Elevated serum TNF-α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. Diabet. Med. 1999, 16 (3), 207–211.
10. *Boeck M.A., Chen C., Cunningham-Rundles S.*: Altered immune function in a morbidly obese pediatric population. Ann. NY Acad. Sci. 1993, 699, 253–256.
11. *Palczewska I., Niedźwiecka Z.*: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. Med. Wieku Rozwoj. 2001, 2, Suppl. 1, 113–114.
12. *Wyszyńska T., Litwin M.*: Tabela wartości ciśnienia tętniczego mieszczącego się między 90–95 percentylem dla chłopców i dziewcząt w wieku 1–17 lat w zależności od wzrostu (wg percentylowej krzywej wzrostu). In: Wyszyńska T., Litwin M.: Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży. Biblioteka Pediatry. Tom 40, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa. 2002, 38–39.
13. *Pyrżak B., Rymkiewicz-Kluczyńska B.*: Zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej u dzieci z otyłością prostą jako czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. Medipress Pediat. 1999, 5 (1), 12–18.
14. *Muchacka-Bianga M., Deja G., Jarosz-Chobot P.*: Cukrzyca – definicja, klasyfikacja, kryteria rozpoznania. Klin. Pediat. 2002, 10 (5), 551–553.
15. *Czech A., Grzeszczak W., Gumprecht J., Idzior-Waluś B., Jarosz-Chobot P., Karnafel W. et al.*: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Med. Prakt. 2005, 170 (4), 30.
16. *Majkowska L.*: Testy oceniające wrażliwość tkanek na insulinę in vivo. Przegl. Lek. 1999, 56 (5), 351–356.
17. *Berberoglu M.*: Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-α and relative body mass index (RBMI) in childhood. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001, 14 (5), 543–547.
18. *Berberoglu M.*: Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-α and relative body mass index (RBMI) in childhood. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001, 14 (5), 543–547.
19. *Bullo-Bonet M., Garcia-Lorda P., Lopez-Soriano F.J., Argiles J.M., Salas-Salvado J.*: Tumor necrosis factor, a key role in obesity? FEBS Lett. 1999, 451 (3), 215–219.
20. *Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Zurakowski A.*: Serum concentrations of TNF-α and soluble TNF-α receptors in obesity. Int. J. Obes. 2000, 24 (11), 1392–1395.
21. *Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J.*: Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. Endocrinology, 1992, 130 (1), 43–52.
22. *Koistinen H.A., Bastard J.P., Dusserre E., Ebeling P., Zegari N., Andeelli F. et al.*: Subcutaneous adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. Eur. J. Clin. Invest. 2000, 30 (4), 302–310.
23. *Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R.*: Effects of an engineered human anti-TNF-α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. Diabetes, 1996, 45 (7), 881–885.
24. *Kellerer M., Rett K., Renn W., Groop L., Haring H.U.*: Circulating TNF-alpha and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. Horm. Metab. Res. 1996, 28 (12), 737–743.
25. *Zinman B., Hanley A.J.G., Harris S.B., Kwan J., Fantus G.*: Circulating tumor necrosis factor-α concentrations in a native canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84 (1), 272–278.
26. *Moran A., Jacobs D.R., Steinberger J., Hong C., Prineas R., Luepker R. et al.*: Insulin resistance during puberty. Results from clamp studies in 357 children. Diabetes, 1999, 48, 2039–2044.
27. *Kuczerowski R., Bernas M., Jagielińska-Kalinowska E.*: Insulinooporność jako czynnik zagrożenia miażdżycą. Klinika, 1995, 10, 41–43.
28. *Sieradzki J.*: Rola insulinooporności w patogenezie otyłości. Pol. Tyg. Lek. 1995, 50, Suppl. 1, 35–36.
29. *Szmatłoch E.*: Współistnienie metabolicznych i innych czynników zagrożenia miażdżycą w otyłości. Pol. Tyg. Lek. 1995, 50, Suppl. 1, 41–42.
30. *Jastrzębska M.*: Hemostatyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Diag. Lab. 1995, 31, 107–114.
31. *Alessi M.C., Peiretti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I.*: Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes, 1997, 46, 860–867.
32. *Sudi K.M., Gallistl S., Trobinger M., Payerl D., Weinhandl G., Muntean W. et al.*: The influence of weight loss on fibrinolytic and metabolic parameters in obese children and adolescents. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001, 14 (1), 85–94.
33. *Elhasade A.S., Perkowska-Francka A., Szmidt J., Gaciong Z.*: Physiology of fibrinolysis. Med. Sci. Monit. 1998, 4 (3), 555–563.
34. *Sudi K.M., Gallistl S., Weinhandl G., Muntean W., Borkenstein M.H.*: Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin and fat mass in obese children and adolescents. Metabolism, 2000, 49 (7), 890–895.
35. *Misra A.*: Risk factors for atherosclerosis in young individuals. J. Cardiovasc. Risk, 2000, 7, 215–229.
36. *Milewicz A.*: Wybrane endokrynologiczne aspekty otyłości pokarmowej. Endokr. Pol. 2001, 52, 3, Suppl. 1, 79–85.
37. *Kirchgessner T., Uysal K., Wiesbrock S., Marino M., Hotamisligil G.*: Tumor necrosis factor-α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. J. Clin. Invest. 1997, 100 (11), 2777–2782.
38. *Janeczko D., Janeczko-Sosnowska E.*: Zespół metaboliczny – narastające problemy. Nowa Klin. 2005, 12 (3/4), 359–368.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 22–32

KATARZYNA FISCHER

CZYNNIKI RYZYKA POGRUBIENIA KOMPLEKSU BŁONY WEWNĘTRZNEJ I ŚRODKOWEJ ORAZ ROZWOJU BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ W TĘTNICACH SZYJNYCH U CHORYCH NA TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY*

RISK FACTORS OF THICKENED INTIMA-MEDIA AND ATHEROSCLEROTIC PLAQUE DEVELOPMENT IN CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Marek Brzosko*

Summary

Introduction: The aim of the study was: 1. The evaluation of the frequency of intima-media thickening (IMT) and the presence of atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in comparison with the control group. 2. The evaluation of the correlation between IMT and the presence of atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with SLE and the association of selected immunological and genetic parameters, markers of inflammation, traditional risk factors of atherosclerosis and its treatment. 3. The evaluation of practical usefulness of IMT measurement in diagnostics of early atherosclerosis and the evaluation of risk of its complications in patients with SLE. 4. The evaluation of the correlation between IMT and the presence of atherosclerotic plaques in carotid arteries and selected systemic complications in patients with SLE.

Material and methods: In a group of 103 SLE patients and 30 healthy people (control group) was performed B-mode ultrasound examination of carotid arteries, using HDI 3500 (ATL) with linear transducer 5–12 MHz to evaluate the presence of atherosclerotic changes. There were evaluated traditional risk factors of atherosclerosis, selected autoantibodies and markers of inflammatory reaction, selected genes polymorphism and applied treatment. Statistical analysis was performed with χ^2 Yates, χ^2 Pearson and R rank Spearman tests. Multivariate regression analysis was also done.

Results: Thickened IMT and carotid plaques are significantly more frequent in SLE patients in comparison with the control group ($p = 0.0002$ and $p = 0.0035$ respectively).

Among traditional risk factors of atherosclerosis hypertension, male gender and age above 45 years were significantly associated with the presence of atherosclerotic changes. The main autoantibodies, which were significantly associated with the risk of the presence of atherosclerotic disorders were as follows: antiprothrombin antibodies (aPTR) in IgA class (OR = 5.5; 95% CI: 1.1–30.2), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against elastase (OR = 14.7; 95% CI: 1.4–38.0) and cathepsin G (OR = 10.8; 95% CI: 1.1–126.3) and anti-endothelial cell antibodies (AECA) (OR = 6.6; 95% CI: 1.6–28.3). It was confirmed, that high cumulated dose of glucocorticosteroids is significantly associated with increased risk of development of atherosclerotic changes (OR = 2.4; 95% CI: 1.1–5.5).

Conclusions: 1. The thickening of intima-media and the presence of carotid plaques are significantly more frequent in patients with SLE in comparison with the control group. 2. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome are risk factors for thickening of intima-media and

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: dr hab. n. med., prof. nadzw. PAM *Marek Brzosko*. Oryginalny maszynopis obejmuje 210 stron, 25 rycin, 62 tabele, 149 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: *Marek Brzosko* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 210 pages, 25 figures, 62 tables, 149 references.

carotid plaques development. 3. The risk factors of thickening intima-media and carotid plaques development in patients with SLE are selected autoantibodies, inflammatory process and applied treatment. 4. Traditional risk factors of atherosclerosis are not the leading cause of thickened intima-media and carotid plaques development in patients with SLE contrary to the general population. 5. Measurement of intima-media thickness might be useful in the evaluation of early atherosclerosis and risk of its complications in patients with SLE in routine diagnostics. 6. Thickening of intima--media and the presence of carotid plaques in patients with SLE are associated with significant risk of severe systemic complications, mainly related to cardiovascular and central nervous system.

K e y w o r d s: systemic lupus erythematosus – atherosclerosis – intima-media thickness – risk factors.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była: 1. Ocena częstości występowania pogrubienia kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) oraz występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) w porównaniu z grupą kontrolną. 2. Ocena związku między pogrubieniem IMT oraz występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU a obecnością wybranych parametrów immunologicznych, genetycznych, markerów odczynu zapalnego i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy oraz stosowanym leczeniem. 3. Ocena praktycznej przydatności pomiaru grubości IMT w diagnostyce wczesnych zmian miażdżycowych i ocenie ryzyka ich powikłań u chorych na TRU. 4. Ocena związku między pogrubieniem IMT oraz występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych a wybranymi powikłaniami narządowymi u chorych na TRU.

Materiał i metody: U 103 chorych na TRU i 30 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną przeprowadzono badanie ultrasonograficzne w prezentacji B tętnic szyjnych aparatem HDI 3500 (ATL) z wieloczęstotliwościową głowicą liniową 5–12 MHz, w celu oceny obecności zmian miażdżycowych. Analizie poddano klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, wybrane autoprzeciwciała i markery odczynu zapalnego, polimorfizm wybranych genów i zastosowane leczenie. Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o testy χ^2 Pearsona z poprawką Yatesa, korelację rank Spearmana oraz wieloczynnikowy model regresji logistycznej z analizą krokową wsteczną.

Wyniki: Stwierdzono istotnie częstsze występowanie pogrubienia IMT i występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio p = 0,0002 i p = 0,0035). Spośród tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy na występowanie zmian miażdżycowych miały wpływ nadciśnienie tętnicze, płeć męska i wiek powyżej 45. r.ż. Autoprzeciwciała, które istotnie wiązały się z ryzykiem występowania zmian miażdżycowych, to przede wszystkim: przeciwciała przeciw protrombinie (aPTR) w klasie IgA (OR = 5,5; 95% CI: 1,1–30,2), przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA) skierowane przeciw elastazie (OR = 14,7; 95% CI: 1,4–38,0) i katepsynie G (OR = 10,8; 95% CI: 1,1–126,3) oraz przeciwciała przeciw komórkom śródbłonka – AECA (OR = 6,6; 95% CI: 1,6–28,3). Stwierdzono, że ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zmian miażdżycowych wiąże się istotnie duża całkowita dawka glikokortykosteroidów (OR = 2,4; 95% CI: 1,1–5,5).

Wnioski: 1. Pogrubienie IMT oraz występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych istotnie częściej stwierdza się u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną. 2. Toczeń rumieniowaty układowy i zespół antyfosfolipidowy są czynnikami ryzyka pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. 3. Czynnikami ryzyka pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU są przede wszystkim wybrane autoprzeciwciała, proces zapalny i zastosowane leczenie. 4. Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy nie stanowią, w odróżnieniu od populacji ogólnej, wiodącej przyczyny pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU. 5. Pomiar IMT może być wykorzystywany w rutynowej diagnostyce chorych na TRU do oceny obecności wczesnych zmian miażdżycowych i ryzyka wystąpienia ich powikłań. 6. Pogrubienie IMT oraz obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych wiążą się u chorych na TRU z istotnym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań narządowych, zwłaszcza ze strony układu sercowo--naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego.

H a s ł a: toczeń rumieniowaty układowy – miażdżyca – grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej – czynniki ryzyka.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której dochodzi do zajęcia wielu tkanek i narządów (skóry, stawów, nerek, układu nerwowego i sercowo-naczyniowego) [1].

W połowie lat 70. ubiegłego stulecia opracowano dwumodelowy wzór przyczyn śmiertelności u chorych na TRU. Pierwszy szczyt wzrostu śmiertelności spowodowany jest współwystępowaniem nefropatii toczniowej i infekcji. Po kilkunastu latach obserwuje się ponowny szczyt narastania śmiertelności, za który odpowiedzialny jest rozwój zmian miażdżycowych, zwłaszcza w naczyniach wieńcowych [2].

Należy zwrócić uwagę, że do klinicznych objawów, rozwijających się na podłożu miażdżycy (zawału serca,

dusznicy bolesnej), dochodzi u 6–10% chorych na TRU, ale u 30–40% można potwierdzić obecność subklinicznej miażdżycy. Z jednej strony miażdżyca jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych, a z drugiej jej wczesne rozpoznanie pozwala wdrożyć właściwe postępowanie prewencyjne [3, 4, 5].

W diagnostyce miażdżycowych zmian naczyniowych u chorych na TRU istotną rolę odgrywają badania obrazowe, zwłaszcza badanie ultrasonograficzne w prezentacji B tętnic szyjnych poprzez pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (IMT), czy stwierdzenie obecności blaszek miażdżycowych w tych tętnicach. Technika ta może być wykorzystana w badaniach epidemiologicznych, także w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań mózgowo-naczyniowych i sercowo-naczyniowych [6, 7].

Niezwykle ważne jest, aby w tej grupie chorych jak najwcześniej wprowadzić właściwe postępowanie prewencyjne i terapeutyczne. Należy doprowadzić do redukcji zarówno klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, jak i tych, które związane są z podłożem zapalnym i autoimmunologicznym TRU [8]. Istotna jest również modyfikacja leczenia, zwłaszcza gdy konieczne jest stosowanie leków, które mogą sprzyjać rozwojowi zmian miażdżycowych [9]. Być może nową drogę w profilaktyce miażdżycy i zapobieganiu jej objawom, nie tylko u chorych na TRU, wyznaczą badania nad zastosowaniem m.in. terapii genowej, mającej na celu hamowanie działania niektórych cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych w obrębie śródbłonka i naczyń [10, 11]. Podkreśla się również immunomodulacyjne i przeciwzapalne działanie statyn, dlatego rozważa się ich stosowanie w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy, także u chorych na układowe choroby tkanki łącznej [11].

Celem badania była:

1. Ocena częstości występowania pogrubienia IMT oraz występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Ocena związku między pogrubieniem IMT oraz występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU a obecnością wybranych parametrów immunologicznych, genetycznych, markerów odczynu zapalnego i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy oraz stosowanym leczeniem.
3. Ocena praktycznej przydatności pomiaru grubości IMT w diagnostyce wczesnych zmian miażdżycowych i ocenie ryzyka ich powikłań u chorych na TRU.
4. Ocena związku między pogrubieniem IMT oraz występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych a wybranymi powikłaniami narządowymi u chorych na TRU.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 103 chorych na TRU – 90 kobiet i 13 mężczyzn w wieku 19–76 lat (średnio 44,5 lat) oraz u 30 zdrowych osób (24 kobiet i 6 mężczyzn) w wieku 20–74 lat (średnio 42,9 lat), dobranych pod względem wieku i płci, stanowiących grupę kontrolną.

Rozpoznanie TRU ustalono na podstawie kryteriów *American Rheumatism Association* – ARA zmodyfikowanych w 1982 r. [12]. Stopień aktywności TRU określono wg skali *Systemic Lupus Erythematosus Activity Index* – SLEDAI [13]. Współistnienie zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) rozpoznawano na podstawie kryteriów opracowanych w Sapporo w 1999 r. [14]. Uwzględniono następujące powikłania narządowe: chorobę niedokrwienną serca, zawał mięśnia sercowego, odchylenia w funkcji lewej komory serca, udar niedokrwienny mózgu, przemijające incydenty niedokrwienne mózgu, nefropatię, zapalenie naczyń, objaw Raynauda i powikłania zatorowo-zakrzepowe.

Analizie poddano obecność klasycznych – środowiskowych i metabolicznych czynników ryzyka miażdżycy oraz rodzinnej historii chorób sercowo-naczyniowych.

U wszystkich osób z grupy badanej i grupy kontrolnej wykonano następujące badania:

1. Analityczne: profil lipidowy, markery odczynu zapalnego, stężenie glukozy, kwasu moczowego i homocysteiny, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji.
2. Serologiczne: profil przeciwciał antyfosfolipidowych (aPLs), przeciwciała przeciw utlenionym lipoproteinom o niskiej gęstości (aoxLDL), profil przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), profil przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), przeciwciała przeciw komórkom śródbłonka (AECA) w klasie IgG.
3. Genetyczne: polimorfizm genu FcγRIIA oraz genu N-acetylotransferazy 2 (*NAT2*).

Oceny obecności zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych dokonano w badaniu ultrasonograficznym w prezentacji B aparatem HDI 3500 (ATL) z wieloczęstotliwościową głowicą liniową 5–12 MHz [15, 16, 17].

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu testu χ^2 Yatesa, χ^2 Pearsona, korelacji rank Spearmana, a także zastosowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej z analizą krokową wsteczną.

Zgodę na zrealizowanie projektu wyraziła Komisja Bioetyczna Pomorskiej Akademii Medycznej w uchwale nr BN-001/50/05 z dnia 21 lutego 2005 r.

Wyniki

Ze względu na zmienność populacyjną IMT [15, 18, 19, 20, 21] wyznaczono zakres wartości referencyjnych na podstawie pomiarów IMT uzyskanych w grupie kontrolnej. Wartości $\leq 0{,}65$ mm uznano za prawidłową grubość IMT, wartości mieszczące się w przedziale 0,66–0,86 mm za średnio zwiększone, a $> 0{,}86$ mm za bardzo zwiększone.

W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie częściej stwierdzano pogrubienie IMT oraz obecność blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej i w tętnicach szyjnych ogółem (tab. 1).

Ryzyko względne wystąpienia zwiększonych wartości IMT jest 1–11,5 razy większe u chorych, u których wykazano współistnienie APS.

Porównanie chorych na TRU z wartościami IMT w zakresie 0,66–0,86 mm do chorych z prawidłową grubością tego kompleksu wykazało, że ryzyko względne pogrubienia kompleksu IMT w zakresie wartości średnich jest istotnie wyższe u chorych z obecnością aPLs, przy czym najwyższe jest u chorych z obecnością przeciwciał przeciw protrombinie (aPTR) w klasie IgA (tab. 2).

Pozostałe autoprzeciwciała, których obecność istotnie zwiększa ryzyko względne pogrubienia IMT w stopniu średnim, to ANCA skierowane przeciw mieloperoksydazie – MPO (ryzyko względne będzie 1,1–38 razy większe) i elastazie (ryzyko względne będzie 1,4–150,7 razy większe).

Częstość pogrubienia IMT w stopniu średnim jest istotnie większa u chorych z podwyższonym stężeniem homocysteiny (ryzyko względne będzie 1,1–21,4 razy większe) i fibrynogenu (ryzyko względne będzie 1,2–19,4 razy większe). Analiza klasycznych czynników ryzyka miażdżycy wykazała, że wiek powyżej 45. r.ż. oraz obecność nadciśnienia tętniczego istotnie zwiększają ryzyko względne pogrubienia IMT w zakresie 0,66–0,86 mm u chorych na TRU, które będzie odpowiednio 3,1–27,9 oraz 1,1–9 razy większe.

Stwierdzono, że zastosowanie w leczeniu wysokich skumulowanych dawek glikokortykosteroidów (GKS) w istotny sposób zwiększa ryzyko pogrubienia IMT w stopniu średnim w analizowanej grupie chorych (ryzyko względne 1,1–3,8 razy większe).

Ryzyko względne pogrubienia IMT w stopniu dużym u chorych na TRU w porównaniu do chorych z prawidłową grubością IMT było istotnie większe u chorych z obecnością AECA oraz ANCA skierowanych przeciwko katepsynie G (tab. 3).

T a b e l a 1. **Grubość kompleksu intima-media i występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną**

T a b l e 1. **Intima-media thickness and the presence of carotid plaques in patients with SLE in comparison to the control group**

Zmienna / Parameter		Chorzy na TRU Patients with SLE liczba (%) / number (%)	Grupa kontrolna Control group liczba (%) / number (%)	p
Grubość kompleksu intima-media w mm Intima-media thickness in mm	≤ 0,65	34 (33,0%)	22 (73,3%)	0,0002
	0,66–0,86	52 (50,5%)	8 (26,7%)	
	> 0,86	17 (16,5%)	0 (0,0%)	
Obecność blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej Presence of plaques in the bulb	nie / no	82 (79,6%)	30 (100,0%)	0,0070
	tak / yes	21 (20,4%)	0 (0,0%)	
Obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych ogółem Presence of plaques in carotid arteries in general	nie / no	79 (76,7%)	30 (100,0%)	0,0035
	tak / yes	24 (23,3%)	0 (0,0%)	

T a b e l a 2. **Częstość pogrubienia kompleksu intima-media w stopniu średnim u chorych na TRU w zależności od obecności przeciwciał antyfosfolipidowych**

T a b l e 2. **Presence of moderate thickened intima-media in patients with SLE in relation to the presence of antiphospholipid antibodies**

Czynnik ryzyka Risk factor		Grubość kompleksu intima-media 0,66–0,86 mm Intima-media thickness 0.66–0.86 mm liczba (%) / number (%)	Prawidłowa grubość kompleksu intima-media (≤ 0,65 mm) Normal intima-media thickness (≤ 0.65 mm) liczba (%) / number (%)	OR*	95% CI
aCL IgG	nie / no	31 (59,6%)	22 (64,7%)	1,0	1,1–9,7
	tak / yes	21 (40,4%)	12 (35,3%)	3,0	
aCL IgM	nie / no	39 (75,0%)	31 (91,2%)	1,0	1,1–20,7
	tak / yes	13 (25,0%)	3 (8,8%)	4,4	
aCL IgG/IgM	nie / no	26 (50,0%)	22 (64,7%)	1,0	1,3–14,9
	tak / yes	26 (50,0%)	12 (35,3%)	4,4	
LA	nie / no	43 (82,7%)	30 (88,2%)	1,0	1,1–19,4
	tak / yes	9 (17,3%)	4 (11,8%)	4,0	
aPTR IgA	nie / no	43 (84,3%)	31 (91,2%)	1,0	1,1–30,2
	tak / yes	8 (15,7%)	3 (8,8%)	5,5	

* OR skorygowane pod względem wieku i płci / adjusted for age and gender

Klasycznym czynnikiem ryzyka miażdżycy istotnie zwiększającym ryzyko pogrubienia IMT > 0,86 mm u chorych na TRU jest wiek powyżej 45. r.ż. (ryzyko względne będzie 7,5–251,4 razy większe). Ponadto istotny wpływ na zwiększenie ryzyka pogrubienia IMT w stopniu dużym u chorych na TRU ma podwyższone stężenie fibrynogenu (ryzyko względne będzie 1,3–65,6 razy większe).

U chorych na TRU z klasycznych czynników ryzyka jedynie podwyższone stężenie kwasu moczowego istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej (ryzyko względne będzie 1–120,1 razy większe).

U chorych na TRU z obecnością blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej w porównaniu do chorych, u których tych zmian nie stwierdzono, ryzyko względne rozwoju blaszek miażdżycowych jest istotnie większe u mężczyzn (ryzyko względne będzie 1–23,1 razy większe), chorych w wieku powyżej 45. r.ż. (ryzyko względne będzie 3,5–86 razy większe) oraz obecnością przeciwciał przeciwkardiolipimowych (aCL) w klasie IgM (tab. 4).

Stwierdzono, że chorzy z obecnością blaszek miażdżycowych w prawej opuszce tętnicy szyjnej w porównaniu do chorych bez tych zmian byli istotnie częściej leczeni dużymi dawkami GKS (ryzyko względne rozwoju blaszek miażdżycowych będzie 1,1–5,5 razy większe).

Wykazano, że u chorych na TRU, u których występują blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych ogółem w porównaniu do chorych bez obecności blaszek miażdżycowych w tych tętnicach, iż na zwiększenie ryzyka względnego rozwoju tych zmian istotnie wpływa płeć męska (ryzyko względne będzie 1–15,3 razy większe), wiek powyżej 45. r.ż. (ryzyko względne będzie 2,3–28,8 razy większe) oraz obecność aCL w klasie IgM (ryzyko względne będzie 1,3–13,8 razy większe).

Wykazano, że przy pogrubieniu IMT w zakresie wartości średnich (0,66–0,86 mm) istotnie zwiększa się ryzyko względne występowania choroby niedokrwiennej serca i zawału serca, które będzie 1,8–235 razy większe. Ponadto u chorych ze średnio zwiększonymi wartościami IMT istotnie częściej obserwuje się nefropatię (ryzyko względne będzie 1,2–17,6 razy większe), zaburzenia relaksacji mięśnia sercowego (ryzyko względne będzie 1,5–201,3 razy większe) oraz powikłania mózgowo-naczyniowe pod postacią przemijających epizodów niedokrwiennych mózgu lub udaru niedokrwiennego mózgu (ryzyko względne będzie 1,1–39,8 razy większe).

Wartości IMT > 0,86 mm istotnie zwiększają ryzyko względne występowania zarówno choroby niedokrwiennej, jak i zawału mięśnia sercowego, które będzie 7,0–1012,7 razy większe. Podobnie jak przy średnim pogrubieniu IMT, również i w tym przypadku, znamiennie częściej obserwuje się zaburzenia relaksacji mięśnia sercowego (ryzyko względne będzie 2,5–383,7 razy większe).

Obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej istotnie zwiększa ryzyko względne wystąpienia powikłań mózgowo-naczyniowych, które będzie 1–15,3 razy większe.

T a b e l a 3. **Częstość pogrubienia kompleksu intima-media w stopniu dużym u chorych na TRU w zależności od obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych i przeciw komórkom śródbłonka**

T a b l e 3. **Presence of high thickened intima-media in patients with SLE in relation to the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-endothelial cell antibodies**

Czynnik ryzyka Risk factor		Grubość kompleksu intima-media (> 0,86 mm) Itima-media thickness (> 0.86 mm)	Prawidłowa grubość kompleksu intima-media (≤ 0,65 mm) Normal intima-media thickness (≤ 0.65 mm)	OR*	95% CI
		liczba (%) / number (%)			
ANCA a-katepsyna G ANCA a-cathepsin G	nie / no	15 (88,2%)	30 (88,2%)	1,0	1,1–126,3
	tak / yes	2 (11,8%)	4 (11,8%)	10,8	
AECA	nie / no	7 (41,2%)	18 (52,9%)	1,0	1,6–28,3
	tak / yes	10 (58,8%)	16 (47,1%)	6,6	

* OR skorygowano pod względem wieku i płci / adjusted for age and gender

T a b e l a 4. **Częstość występowania blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej u chorych na TRU w zależności od obecności przeciwciał przeciwkardiolipimowych**

T a b l e 4. **Presence of plaques in the bulb in patients with SLE in relation to the presence of anti-cardiolipin antibodies**

Czynnik ryzyka Risk factor		Obecność blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej Presence of plaques in the bulb	Brak blaszek miażdżycowych w opuszce tętnicy szyjnej Lack of plaques in the bulb	OR*	95% CI
		liczba (%) / number (%)			
aCL IgM	nie / no	13 (61,9%)	70 (85,4%)	1,0	1,1–13,1
	tak / yes	8 (38,1%)	12 (14,6%)	3,8	

* OR skorygowano pod względem wieku i płci / adjusted for age and gender

Dyskusja

U chorych na TRU przeprowadzono analizę 77 zmiennych obejmujących: klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy (metaboliczne, środowiskowe oraz rodzinną historię chorób sercowo-naczyniowych), markery procesu zapalnego, homocysteinę i kwas moczowy, autoprzeciwciała (aPLs, profil ANA, profil ANCA, AECA), a także polimorfizm genotypu NAT2 i receptora FcγRIIA, czas trwania i aktywność TRU, stosowane leczenie oraz wybrane objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powikłania zatorowo-zakrzepowe, objaw Raynauda, współistnienie APS i zapalenie naczyń. Podstawowym celem badania była ocena, czy w przebiegu TRU częściej dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych niż w populacji nieobciążonej układowymi chorobami tkanki łącznej oraz które z badanych czynników mają istotne znaczenie w patogenezie miażdżycy u chorych na TRU.

Pierwsze doniesienia na temat rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na TRU opisano na podstawie badań sekcyjnych przeprowadzonych przez *Bulkley* i *Roberts* [22] w 1975 r. Rok później obserwacje potwierdzili *Urowitz i wsp.* [2] i opracowali dwumodelowy wzór przyczyn śmiertelności w tej grupie chorych, wskazując, że pierwszy szczyt śmiertelności dotyczy chorych z aktywną postacią TRU, przebiegającą z zajęciem nerek, nawracającymi zakażeniami oraz leczonych dużymi dawkami GKS. Drugi szczyt śmiertelności obejmuje chorych z nieaktywną postacią TRU, leczonych wiele lat GKS, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego na skutek rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych.

Wykazano, że w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej również dochodzi do przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych. Potwierdzono obecność wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [23], układowe zapalenia naczyń [24], czy chorych na APS [25].

Powyższe obserwacje spowodowały zwiększenie zainteresowania nie tylko etiologią i patogenezą miażdżycy oraz jej powikłań u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, ale również metodami diagnostycznymi, umożliwiającymi jak najwcześniejsze wykrycie i monitorowanie zmian naczyniowych u tych chorych.

Ocenę zmian miażdżycowych u chorych na TRU przeprowadzono na podstawie pomiaru grubości IMT oraz oceny obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych w badaniu ultrasonograficznym w prezentacji B zgodnie z wcześniej opisanym protokołem [15, 16, 17]. Decyzja o wyborze tej metody była spowodowana jej wysoką czułością i powtarzalnością. Poza tym metoda jest bezpieczna, nie powoduje żadnego dyskomfortu u chorego i pozwala na kompleksową ocenę zajęcia procesem miażdżycowym zarówno błony wewnętrznej, jak i środkowej tętnic szyjnych [6, 7]. Podstawową wadą tej metody jest duża zmienność pomiarów IMT w zależności od badanej populacji [18, 19, 20, 21]. Ponadto istnieją rozbieżności w kwestii interpretacji pomiarów IMT. Niektórzy badacze uznają za patologiczną grubość IMT > 1 mm [15], inni > 0,9 mm [26] czy > 1,3 mm [7]. Dlatego też zakresy wartości referencyjnych i patologicznych w tym badaniu w celu uzyskania jak najbardziej obiektywnych wyników wyznaczone zostały na podstawie pomiarów uzyskanych u osób zdrowych, dobranych pod względem wieku i płci, stanowiących grupę kontrolną. Ponadto, pomiaru IMT i oceny obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u wszystkich chorych na TRU i osób z grupy kontrolnej dokonywał zawsze w tych samych warunkach ten sam doświadczony ultrasonografista, aby wyeliminować ewentualne różnice wynikające z indywidualnej oceny analizowanych parametrów.

Przyczynę zmienności pomiarów IMT uzyskiwanych przez różnych badaczy stanowi także wybór lokalizacji, w których dokonuje się pomiaru IMT. Niektórzy badacze dokonują pomiaru tylko w jednej lokalizacji – w ścianie dalszej dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej [21]. Inni autorzy oceniają IMT w kilku lokalizacjach – w tętnicy szyjnej wspólnej, opuszce tętnicy szyjnej i tętnicy szyjnej wewnętrznej, a ostateczna wartość jest średnią uzyskaną ze wszystkich pomiarów. W tym badaniu zastosowano drugą z opisanych metod, gdyż jest często wykorzystywana do oceny subklinicznej miażdżycy u chorych na układowe choroby tkanki łącznej [26, 27, 28].

Wykazano, że u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną istotnie częściej dochodzi zarówno do pogrubienia IMT, jak i rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Potwierdzili to również *Svenungsson i wsp.* [29], którzy analizowali czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych na TRU oraz *Dropiński i wsp.* [27], którzy oceniali ryzyko wczesnej subklinicznej miażdżycy u chorych na TRU i inne układowe choroby tkanki łącznej. Ponadto *El-Magadmi i wsp.* [30] wykazali, że TRU jest niezależnym czynnikiem powodującym dysfunkcję śródbłonka, która jest kluczowym zjawiskiem inicjującym rozwój zmian miażdżycowych. Obserwacje te potwierdzają tezę, że TRU stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych.

Wielu badaczy podkreśla fakt, że klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy nie są wystarczające, aby wyjaśnić przyczyny wczesnej miażdżycy u chorych na TRU [26, 31, 32, 33]. Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdzają tę hipotezę. Spośród ocenianych tradycyjnych czynników ryzyka jedynie wiek powyżej 45. r.ż., płeć męska i obecność nadciśnienia tętniczego istotnie wpływały na rozwój zmian miażdżycowych u chorych na TRU. Znaczenie patogenetyczne tych czynników zostało udokumentowane również przez innych badaczy [26, 32, 34].

Celem pełniejszego wyjaśnienia patomechanizmu rozwoju wczesnej miażdżycy w analizowanej grupie chorych, poddano ocenie czynniki związane z autoimmunologicznym i zapalnym podłożem procesu chorobowego, jak i zastosowane leczenie.

W badaniu wykazano istotny wpływ współistnienia APS i obecności niektórych aPLs na rozwój wczesnych

zmian miażdżycowych u chorych na TRU wyrażonych zarówno jako pogrubienie IMT, jak i obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych.

Štalc i wsp. [35] potwierdzili nieprawidłową funkcję śródbłonka u chorych na pierwotny APS, co przejawiało się m.in. istotnie mniejszym rozszerzeniem prawej tętnicy ramiennej pod wpływem przepływu krwi oraz zwiększonym stężeniem cząsteczek adhezyjnych – międzykomórkowych i naczyniowych.

Rola APS i wybranych aPLs w patogenezie wczesnej miażdżycy u chorych na TRU również była przedmiotem wielu badań. *Jimenez i wsp.* [36] nie wykazali związku między rozwojem zmian miażdżycowych a ocenianymi przeciwciałami (aCL i LA) u chorych na TRU i pierwotny APS, ale potwierdzili, że u chorych na TRU (zwłaszcza ze współistnieniem APS) częściej dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w porównaniu do chorych z pierwotnym APS i grupy kontrolnej. Również *Vlachoyiannopoulos i wsp.* [17] potwierdzili, iż chorzy na TRU i chorzy na APS istotnie częściej narażeni są na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych i udowych, ale nie wykazali istotnego znaczenia aCL ani przeciwciał przeciw beta 2-glikoproteinie I ($a\beta_2GPI$) w rozwoju tych zmian. Z kolei *Meissner i wsp.* [37] analizowali grupę chorych z pierwotnym i wtórnym (w przebiegu TRU) APS, oceniając wpływ aCL w klasie IgG i IgM oraz LA na rozwój miażdżycy tętnic szyjnych u tych chorych. Wykazali oni istotną korelację przede wszystkim między podwyższonym mianem aCL w klasie IgG i rozwojem zmian miażdżycowych. W mniejszym stopniu wpływ na te zmiany miała obecność antykoagulanta tocznia (LA).

Odmienne wyniki uzyskali *Glueck i wsp.* [38], którzy analizowali wpływ aCL w klasie IgG i IgM na rozwój zmian miażdżycowych w grupie 411 chorych leczonych z powodu hiperlipidemii, u których doszło do rozwoju miażdżycy. Autorzy wykazali, że oba izotypy uczestniczą w patogenezie tych zmian jako niezależne czynniki ryzyka, a szczególnie aCL IgM pozytywnie korelowały z manifestacjami sercowo-naczyniowymi oraz z wystąpieniem zmian miażdżycowych o dowolnej lokalizacji, w tym również u chorych przed 55. r.ż.

Ciekawy jest również istotny wpływ aPTR na rozwój wczesnych zmian miażdżycowych w analizowanej grupie chorych na TRU. Przydatność oznaczania aPTR w diagnostyce APS została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych [39, 40]. W badaniach *Nojima i wsp.* [41] wykazano, że aPTR uczestniczą w patogenezie powikłań zatorowo-zakrzepowych, zarówno tętniczych, jak i żylnych, u chorych na TRU. Ponadto *Ostanek i wsp.* [42] udokumentowali istotny związek tych przeciwciał z objawami kardiologicznymi u chorych na TRU.

Wskazuje się na kilka mechanizmów wyjaśniających patogenetyczne znaczenie aPTR. Z punktu widzenia rozwoju zmian miażdżycowych najistotniejsza wydaje się zdolność aPTR do bezpośredniego oddziaływania na komórki śródbłonka, m.in. poprzez reagowanie z kompleksem protrombiny i fosfolipidu na ich powierzchni lub hamowanie modulującego wpływu trombiny, co skutkuje upośledzeniem uwalniania prostacykliny i hamowaniem aktywacji białka C [43]. Prozakrzepowe działanie aPTR oraz ich zdolność do aktywowania komórek śródbłonka potwierdzili również *Vega-Ostertag i wsp.* [44] w badaniach in vivo na modelach mysich i in vitro na HUVEC. Myszy immunizowane aPTR istotnie częściej rozwijały zakrzepicę w porównaniu do zwierząt kontrolnych, a na komórkach śródbłonka inkubowanych z aPTR stwierdzano kilkakrotnie większą ekspresję czynnika tkankowego i E-selektyny.

Nie wykazano związku między obecnością $a\beta_2GPI$ oraz aoxLDL i występowaniem zmian miażdżycowych u chorych na TRU. Doniesienia na temat ich udziału w patomechanizmie zmian miażdżycowych nie są jednoznaczne. Z jednej strony wielu autorów wskazuje na istotne znaczenie tych przeciwciał w patogenezie miażdżycy, nie tylko u chorych na układowe choroby tkanki łącznej [45, 46, 47], a z drugiej – niektórzy badacze nie potwierdzają ich patogennego wpływu [26, 29], czy wręcz donoszą o odwrotnej zależności między stężeniem aoxLDL a grubością IMT [48].

Markerem serologicznym, ważnym w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu TRU, są ANA, w tym przeciwciała skierowane przeciw wybranym antygenom docelowym. W badaniu nie potwierdzono istotnego związku między ich obecnością i rozwojem zmian miażdżycowych u chorych na TRU. Nieliczne doniesienia [49] sugerują, że oznaczenie to może być pomocne w ocenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, również u osób, u których nie stwierdza się układowej choroby tkanki łącznej, ale teza ta wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Innym analizowanym markerem, istotnym zwłaszcza w patogenezie zapalnych zmian naczyniowych, były ANCA. W TRU stwierdza się głównie p-ANCA i wiąże się je przede wszystkim z zapaleniem naczyń w przebiegu nefropatii toczniowej [50]. Wykazano, że p-ANCA, w tym skierowane przeciw elastazie, mieloperoksydazie i katepsynie G, istotnie zwiększają ryzyko pogrubienia IMT, zarówno w zakresie wartości średnich, jak i dużych. Analiza logistyczna krokowa wsteczna wykazała, że najistotniejszym spośród wymienionych czynników ryzyka są p-ANCA skierowane przeciw elastazie. Znaczenie ANCA w patogenezie zmian miażdżycowych było przedmiotem kilku badań. Badania przeprowadzone przez *van Haelst i wsp.* [51, 52] w grupie 286 chorych przed 55 r.ż., leczonych z powodu dyslipidemii i wczesnej miażdżycy, wykazały wprawdzie obecność p-ANCA jedynie u 5,6% chorych, to jednak u tych chorych istotnie częściej stwierdzano miażdżycę naczyń obwodowych, a także obecność AECA. Autorzy nie potwierdzili roli przeciwciał przeciw antygenom docelowym (MPO i proteinazie 3) w rozwoju zmian miażdżycowych w analizowanej grupie chorych. Natomiast *Ostanek i wsp.* [42, 53] wykazali, że p-ANCA, w tym głównie skierowane przeciw MPO i elastazie, istotnie wiązały się z ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i innych powikłań kardiologicznych u chorych na TRU. Dodatkowo w kilku badaniach doświadczalnych wykaza-

no, że ANCA mają zdolność oddziaływania na śródbłonek oraz mogą działać prozakrzepowo jako silni agoniści płytek krwi. *Ewert i wsp.* [54], analizując rolę przeciwciał przeciw MPO w patogenezie kłębuszkowego zapalenia nerek i zapalenia naczyń, wykazali w badaniach in vitro, że granulocyty aktywowane przez te przeciwciała są zdolne do uszkadzania śródbłonka naczyniowego. Efekt ten był zależny od nasilenia reakcji zapalnej – wcześniejsza stymulacja granulocytów za pośrednictwem czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα) i endotoksyn. Ponadto istniała bezpośrednia dodatnia zależność między rozmiarem uszkodzenia śródbłonka a m.in. zastosowanym stężeniem przeciwciał przeciw MPO. Inne badania, przeprowadzone przez *Kubes i wsp.* [55] nad mechanizmem leżącym u podstaw rozkładu fibronektyny przez proteazy uwalniane z azurofilnych ziarnistości aktywowanych granulocytów, wykazały ciekawą współzależność katepsyny G i elastazy. Enzymy te są zdolne do rozkładu elementów strukturalnych tkanki łącznej, prowadząc do niedoboru składników białkowych w ścianie mikronaczyń i w konsekwencji do dysfunkcji tkanek. Doświadczenie przeprowadzone przez autorów pokazało, że elastaza wykazuje zdolność proteolityczną tylko w obecności katepsyny G, prawdopodobnie odpowiedzialnej za jej uwalnianie lub aktywność biologiczną. Ponadto *Selak i wsp.* [56] opisali inny mechanizm, za pośrednictwem którego katepsyna G uczestniczy w patogenezie chorób o podłożu zapalnym. Badacze udokumentowali, że enzym ten jest silnym agonistą płytek krwi. Uwalniany z granulocytów w wyniku różnych procesów patologicznych indukuje aktywację krwinek płytkowych, prowadząc do ich wzmożonej agregacji.

Przeciwciałami uczestniczącymi w patogenezie immunologiczno-zapalnego uszkodzenia ściany naczyniowej są również AECA. Wykazano, że przeciwciała te istotnie zwiększają ryzyko pogrubienia IMT w zakresie wartości dużych w analizowanej grupie chorych na TRU. Problem udziału AECA w rozwoju zmian miażdżycowych jest dość dobrze udokumentowany. *D'Anastasio i wsp.* [57] oceniali grupę chorych z miażdżycą tętnic obwodowych pod względem obecności AECA i przeciwciał przeciw monocytom. Wykazali, że częstość występowania AECA w grupie badanej (63%) była zdecydowanie wyższa niż w grupie kontrolnej (7%), co sugeruje udział komponenty immunologicznej w rozwoju miażdżycy. *Nityanand i wsp.* [58], którzy analizowali grupę młodych chorych (przed 50. r.ż.) z miażdżycą naczyń obwodowych, potwierdzili u nich obecność zarówno AECA jak i aCL, sugerując, że przeciwciała te odgrywają istotną rolę w uszkodzeniu naczyń. Badania przeprowadzone przez *Wu i wsp.* [59] wskazały ponadto na krzyżową reaktywność AECA oraz $a\beta_2$GPI i aoxLDL u chorych na TRU. Zjawisko to zdaje się odgrywać istotną rolę w patogenezie wielu manifestacji klinicznych w przebiegu TRU, jak powikłania zakrzepowo-zatorowe, zapalenie naczyń lub rozwój zmian miażdżycowych. Dość dobrze udokumentowany jest również udział AECA w patogenezie choroby naczyń wieńcowych [60], powikłań po przeszczepie serca [61], granicznego nadciśnienia [62] i powikłań kardiologicznych u chorych na TRU [42].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono problemowi udziału procesu zapalnego w patogenezie zmian miażdżycowych. Wykazano, że spośród ocenianych parametrów, ze wzrostem ryzyka rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych pod postacią pogrubienia IMT zarówno w zakresie wartości średnich, jak i dużych wiązało się podwyższone stężenie fibrynogenu. Patogenetyczne znaczenie fibrynogenu zostało potwierdzone przez wielu badaczy zarówno w rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych u osób bez towarzyszącej układowej choroby tkanki łącznej [63], jak i u chorych na TRU [31]. Ponadto *Svenungsson i wsp.* [29] wykazali istotny związek podwyższonego stężenia fibrynogenu z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u chorych na TRU.

Analizowano także związek wybranych parametrów biochemicznych – stężenia kwasu moczowego i homocysteiny, z rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych u chorych na TRU. Stwierdzono, że podwyższone stężenie homocysteiny istotnie wiąże się z ryzykiem pogrubienia IMT w zakresie wartości średnich i wysokich. Natomiast wysokie stężenie kwasu moczowego znamiennie zwiększa ryzyko rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej. W badaniu epidemiologicznym, w którym oceniono grubość IMT u 1111 Japończyków (452 mężczyzn i 659 kobiet), potwierdzono, że wysokie stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych, wskazując istotną dodatnią korelację między grubością IMT i stężeniem homocysteiny [64]. Dodatkowo udokumentowano, że homocysteina jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby naczyń wieńcowych [53, 65]. Wykazano również liniową korelację między stężeniem homocysteiny i liczbą miażdżycowo zmienionych naczyń [65]. Ciekawe wyniki uzyskali także *Erdogan i wsp.* [66], którzy wykazali, że podwyższone stężenie kwasu moczowego (nawet w górnych granicach wartości referencyjnych) stanowi u zdrowych osób niezależny czynnik ryzyka pogrubienia IMT, co również potwierdzili *Kawamoto i wsp.* [67], i zmniejszenia elastyczności ściany aorty. Natomiast stężenia niższe (w dolnych granicach wartości referencyjnych) mają znaczenie ochronne i zabezpieczają przed rozwojem miażdżycy.

Jednym z założeń pracy była ocena wpływu zastosowanego leczenia na rozwój zmian miażdżycowych u chorych na TRU. Wykazano, że ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych wiąże się duża całkowita dawka GKS. Większość badaczy jest zgodna co do wpływu leczenia GKS na rozwój zmian miażdżycowych u chorych na TRU [31, 68]. Ponadto *Manzi i wsp.* [31] i *Doria i wsp.* [26] wykazali istotny wpływ wysokiej całkowitej dawki GKS na rozwój subklinicznej miażdżycy u chorych na TRU. Interesujące wyniki uzyskali *Petri i wsp.* [69], którzy wykazali, że zmniejszenie dawki GKS korzystnie wpływa na redukcję ryzyka rozwoju choroby wieńcowej.

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego czy OUN, rozwijające się na podłożu miażdżycy, stanowią jedną z wiodących przyczyn śmiertelności u chorych na TRU. Wykazano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań mózgowo-naczyniowych, choroby niedokrwiennej serca i zawału serca oraz odchyleń w funkcji lewej komory serca u chorych na TRU z obecnością wczesnych zmian miażdżycowych. Zwraca uwagę również ciekawa zależność między pogrubieniem IMT w zakresie wartości średnich a obecnością nefropatii u chorych na TRU [26, 70]. *Doria i wsp.* [26] wskazują na fakt, iż chorzy z zajęciem nerek w przebiegu TRU wymagają często bardziej agresywnego leczenia, w tym zastosowania wyższych dawek GKS. Może to prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń gospodarki lipidowej, stanowiących klasyczne czynniki ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Badacze potwierdzili, że uszkodzenie kłębuszków nerkowych może stanowić czynnik predykcyjny dla rozwoju subklinicznej miażdżycy u chorych na TRU. Również *Falaschi i wsp.* [70] wykazali u chorych na TRU poniżej 16. r.ż. istotny związek między pogrubieniem IMT i nefropatią. *Takashi i wsp.* [71] oraz *O'Leary i wsp.* [34] wykazali istotną korelację między pogrubieniem IMT a rozwojem choroby wieńcowej.

Wielu autorów wskazuje na związek subklinicznych zmian miażdżycowych z ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. *Kaźmierski i wsp.* [72] w grupie chorych z przebytym udarem niedokrwiennym wykazali istotne pogrubienie IMT w porównaniu z grupą kontrolną. *Chambless i wsp.* [73] oraz *Touboul i wsp.* [74] również potwierdzili, że pomiar IMT pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego i może być pomocny w różnicowaniu osób z niskim i wysokim ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego w ciągu najbliższych 10 lat.

Przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych u chorych na TRU stanowi niezwykle istotny problem kliniczny. Wśród czynników ryzyka wymienić należy przede wszystkim czynniki związane z procesem chorobowym – współistnienie APS, produkcję autoprzeciwciał i przewlekły proces zapalny. Nie bez znaczenia jest również wybór leczenia. Powszechnie stosowana u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, w tym TRU, terapia GKS w sposób istotny zwiększa ryzyko rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych. Modyfikacja leczenia, zwłaszcza u chorych, u których stwierdzono obecność czynników przyczyniających się do rozwoju miażdżycy, może mieć istotne znaczenie w profilaktyce powikłań sercowo-naczyniowych i ze strony OUN. Zwraca uwagę mierne znaczenie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy. Najistotniejszymi w ocenie ryzyka zagrożenia miażdżycą u chorych na TRU są wiek powyżej 45. r.ż. oraz obecność nadciśnienia tętniczego. Wykrywanie zmian miażdżycowych już na bardzo wczesnym etapie jest możliwe dzięki coraz doskonalszym narzędziom diagnostycznym. Pomiar IMT w badaniu ultrasonograficznym w prezentacji B jest użytecznym wskaźnikiem do oceny obecności uogólnionej miażdżycy i powinien stanowić stały element w diagnostyce chorych na TRU, aby umożliwić prowadzenie właściwych działań profilaktycznych i prewencyjnych.

Wnioski

1. Pogrubienie IMT oraz występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych istotnie częściej stwierdza się u chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Toczeń rumieniowaty układowy i APS są czynnikami ryzyka pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych.
3. Czynnikami ryzyka pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU są przede wszystkim wybrane autoprzeciwciała, proces zapalny i zastosowane leczenie.
4. Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy nie stanowią, w odróżnieniu od populacji ogólnej, wiodącej przyczyny pogrubienia IMT oraz rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych na TRU.
5. Pomiar IMT może być wykorzystywany w rutynowej diagnostyce chorych na TRU do oceny obecności wczesnych zmian miażdżycowych i ryzyka wystąpienia ich powikłań.
6. Pogrubienie IMT oraz obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych wiążą się u chorych na TRU, z istotnym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań narządowych, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego i OUN.

Piśmiennictwo

1. *Chwalińska-Sadowska H., Jędryka-Góral A.*: Toczeń rumieniowaty układowy (TRU). Reumatologia, 2000, 38 (Supl.), 21–26.
2. *Urowitz M.B., Bookman A.A.M., Koehler B.E., Gordon D.A., Smythe H.A., Ogryzlo M.A.*: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. 1976, 60, 221–225.
3. *Urowitz M.B., Gladman D.D.*: Accelerated atheroma in lupus – background. Lupus, 2000, 9, 161–165.
4. *Hallegua D.S., Wallace D.J.*: How accelerated atherosclerosis in SLE has changed our management of the disorder. Lupus, 2000, 9, 228–231.
5. *Salmon J.E., Roman M.J.*: Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. Curr. Opin. Rheumatol. 2001, 13, 341–344.
6. *Manzi S., Kuller L.H., Edmundowicz D., Sutton-Tyrrell K.*: Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. Lupus, 2000, 9, 176–182.
7. *Kawecka-Jaszcz K., Jankowski P.*: Ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Terapia, 2005, 5–9.
8. *van Leuven S.I., Kastelein J.J.P., D'Cruz D.P., Hughes G.R., Stroes E.S.*: Atherogenesis in rheumatology. Lupus, 2006, 15, 117–121.
9. *Schattner A., Naparstek Y.*: The future of treatment of systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol. 2005, 23, 254–260.
10. *Sherer Y., Shoenfeld Y.*: Immunomodulation for treatment and prevention of atherosclerosis. Autoimmun. Rev. 2002, 1, 21–27.
11. *Zimmermann-Górska I.*: Miażdżyca a układowe choroby tkanki łącznej. Pol. Arch. Med. Wewn. 2004, 112, 61–64.
12. *Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F. et al.*: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982, 25 (11), 1271–1277.

13. *Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B., Caron D., Chang C.H.*, Committee Of Prognosis Studies In SLE.: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum. 1992, 35 (6), 630–640.
14. *Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T.,Lockshin M.D., Branch D.W., Piette J.W. et al.*: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 1999, 42 (7), 1309–1311.
15. *Howard G., Sharrett A.R., Heiss G., Evans G.W., Chambless L.E., Riley W.A et al.*: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. Stroke, 1993, 24, 1297–1304.
16. *Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Meilahn E., Bunker C., Matthews K.A., Kuller H.K.*: Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. Stroke, 1998, 29, 1116–1121.
17. *Vlachoyiannopoulos P.G., Kanellopoulos P.G., Ioannidis J.P.A., Tektonidou M.G., Mastorakou I., Moutsopoulos H.M.*: Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. Rheumatology, 2003, 42, 645–651.
18. *Sun Y., Lin C.H., Lu C.J., Yip P.K., Chen R.C.*: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors – an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. Atherosclerosis, 2002, 164, 89–94.
19. *Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., Wannamethee G., Walker M., Nicolaides A.N. et al.*: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. Stroke, 1999, 30, 841–850.
20. *Homma S., Hirose N., Ishida H., Ishii T., Araki G.*: Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. Stroke, 2001, 32, 830–835.
21. *Denarié N., Gariepy J., Chironi G., Massonnean M., Laskri F., Salomon J. et al.*: Distribution of ultrasonographically – assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. Atherosclerosis, 2000, 148, 297–302.
22. *Bulkley B.H., Roberts W.C.*: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. Am. J. Med. 1975, 58, 243–264.
23. *Kumeda Y., Inaba M., Goto H., Nagata M., Henmi Y., Furumitsu Y. et al.*: Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002, 46 (6), 1489–1497.
24. *Swets B.P., Brouwer D.A.J., Tervaert J.W.C.*: Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibody against oxidised LDL. Clin. Exp. Immunol. 2001, 124, 163–167.
25. *Ames P.R.J., Margarita A., Sokoll K.B., Weston M., Brancaccio V.*: Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. Ann. Rheum. Dis. 2005, 64, 315–317.
26. *Doria A., Shoenfeld Y., Wu R., Gambari P.F., Puato M., Ghirardell A. et al.*: Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2003, 62, 1071–1077.
27. *Dropiński J., Szczeklik W., Węgrzyn W.*: Wzmożona grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych w chorobach układowych tkanki łącznej jako zwiastun miażdżycy. Kardiol. Pol. 2003, 59, 479–483.
28. *Ames P.R.J., Alves J.D., Lopez L.R., Gentik F., Margarita A., Pizzella L. et al.*: Antibodies against β_2-glycoprotein I complexed with an oxidized lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome. Clin. Develop. Immunol. 2006, 13 (1), 1–9.
29. *Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M., Silveira A., Hamsten A., de Faire U. et al.*: Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Circulation, 2001, 104, 1887–1893.
30. *El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y., Durrington P.N., Mackness M., Walker M. et al.*: Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. Circulation, 2004, 110, 399–404.
31. *Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S.G., Rairie J.E., Tracy R.P. et al.*: Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999, 42 (1), 51–59.
32. *Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T., Li Y., Panaritis C., du Berger R. et al.*: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001, 44 (10), 2331–2337.
33. *De Souza A.G.S., Hatta F.S., Miranda F., Sato E.I.*: Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. Sao Paulo Med. J. 2005, 123 (3), 137–142.
34. *O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmai R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K.*: Carotid- artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 14–22.
35. *Štalc M., Poredoš P., Peternel P., Tomšič M., Šebeštjen M., Kveder T.*: Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. Thromb. Res. 2006, 118, 455–461.
36. *Jimenez S., Garcia-Criado M.A., Tássies D., Reverter J.L., Cervera R., Gilabert M.R. et al.*: Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology, 2005, 44, 756–761.
37. *Meissner M., Chwalińska-Sadowska H., Butkiewicz L., Chwalińska-Sadowska H., Ząbek J., Małek G. et al.*: Zespół antyfosfolipidowy (APS) pierwotny (PAPS) i wtórny (SAPS) jako czynnik ryzyka miażdżycy. Twój Mag. Med. 2005, 3 (152), 49–53.
38. *Glueck C.J., Lang J.E., Tracy T., Sieve-Smith L., Wang P.*: Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. Am. J. Cardiol. 1999, 83, 1490–1494.
39. *Kandiah D.A., Krilis S.A.*: Anti-β2-glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in patients with the "antiphospholipid" syndrome: immunological specificity and clotting profiles. Lupus, 1998, 7, 323–332.
40. *Galli M., Beretta G., Daldossi M., Bevers E.M., Barbui T.*: Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb. Haemost. 1997, 77, 486–491.
41. *Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T. et al.*: Association between the prevalence of antibodies to β_2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. Clin. Chem. 2001, 47 (6), 1008–1015.
42. *Ostanek L., Płońska E., Peregud-Pogorzelska M., Mokrzycki K., Brzosko M., Fischer K. et al.*: Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w oparciu o badania echokardiograficzne. Pol. Merkur. Lekarski, 2006, 117, 305–308.
43. *Galli M., Barbui T.*: Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. Blood, 1999, 93, 2149–2157.
44. *Vega-Ostertag M., Liu X., Kwan-Ki H., Chen P., Pierangeli S.*: A human monoclonal antiprothrombin antibody is thrombogenic *in vivo* and upregulates expression of tissue factor and E-selectin on endothelial cells. Br. J. Haematol. 2006, 135, 214–219.
45. *Le Tonquéze M., Salozhin K., Dueymes M., Piette J.C., Kovalev V., Shoenfeld Y. et al.*: Role of β_2-glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. Lupus, 1995, 4, 179–186.
46. *Bergmark C., Wu R., de Faire U., Lefvert A.K., Swedenborg J.*: Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995, 15, 441–445.
47. *Faviou E., Vourli G., Nounopoulos C., Zachari A., Dionyssiou-Asteriou A.*: Circulating oxidized low density lipoprotein, autoantibodies against them and homocysteine serum levels in diagnosis and estimation of severity of coronary artery disease. Free Radic. Res. 2005, 39 (4), 419–429.
48. *Fukumoto M., Shoji T., Emoto M., Kawagishi T., Okuno Y., Nishizawa Y.*: Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, 20, 703–707.

49. *Grainger D.J., Bethell H.W.L.*: High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. Ann. Rheum. Dis. 2002, 61, 110–114.
50. *Pradhan V.D., Badakere S.S., Bichile L.S., Almeida A.F.*: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. J. Assoc. Physycians India, 2004, 52, 533–537.
51. *Van Haelst P.L., Asselbergs F.W., van Doormaal J.J., Veeger N.J., May J.F., Holvoet P. et al.*: Antineutrophil cytoplasmatic antibodies in patients with premature atherosclerosis: prevalence and association with risk factors. J. Int. Med. 2002, 251, 29–34.
52. *Van Haelst P.L., Muller Kobold A.C., van Doormaal J.J., Cohen Tervaert J.W.*: AECA and ANCA in patients with premature atherosclerosis. Intern. Rev. Immunol. 2002, 21, 19–26.
53. *Ostanek L., Brzosko M., Fischer K., Płońska E.*: Zespół antyfosfolipidowy i przeciwciała antyfosfolipidowe jako czynniki ryzyka choroby wieńcowej i zawału serca u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Pol. Arch. Med. Wewn. 2006, 5 (5), 407–413.
54. *Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J.*: Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. Kidney Int. 1992, 41, 375–383.
55. *Kubes P., Smith R., Grisham M.D., Granger D.N.*: Neutrophil-mediated proteolysis. Differential roles for cathepsin G and elastase. Inflammation, 1993, 17 (3), 321–332.
56. *Selak M.A., Chignard M., Smith J.B.*: Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. Biochem. J. 1988, 251, 293–299.
57. *D'Anastasio C., Impallomeni M., McPherson G.A.D., Clements W.G., Howells G.L., Brooks P.A. et al.*: Antibodies against monocytes and endothelial cells in the sera of patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. Atherosclerosis, 1988, 74, 99–105.
58. *Nityanand S., Bergmark C., de Faire U., Swedenborg J., Holm G., Lefvert A.K.*: Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease. J. Int. Med. 1995, 238, 437–443.
59. *Wu R., Svenungsson E., Gunnarsson I., Haegerstrand-Gills C., Andersson B., Lundberg I. et al.*: Antibodies to adult human endothelial cells cross- react with oxidized low-density lipoprotein and β_2- glycoprotein I (β_2-GPI) in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol. 1999, 115, 561–566.
60. *Farsi A., Domeneghetti M.P., Brunelli T., Gori A.M., Fedi S., Gensini G.F. et al.*: Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies. Atherosclerosis, 2001, 154, 429–436.
61. *Fredrich R., Toyoda M., Czer L.S., Galfayan K., Galera O., Trento A. et al.*: The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. Transplantation, 1999, 67, 385–391.
62. *Frostegård J., Wu R., Gillis-Haegerstrand C., Lemne C., de Faire U.*: Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension. Circulation, 1998, 98, 1092–1098.
63. *Páramo J.A., Beloqui O., Roncal C., Benito A., Orbe J.*: Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. Haematologica, 2004, 89 (10), 1226–1231.
64. *Adachi H., Hirai Y., Fojiura Y., Matsuoka H., Satoh A., Imaizumi T.*: Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan. Epidemiological study by use of carotid ultrasonography. Stroke, 2002, 33, 2177–2181.
65. *Sharif Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.R., Bagheri Lankarani K., Hosseini E.*: Homocysteine level and coronary artery disease. Angiology, 2006, 57 (1), 9–14.
66. *Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., Yildirim E., Bilgi M., Ulus T. et al.*: Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. Int. J. Clin. Pract. 2005, 59, 1276–1282.
67. *Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Ohtsuka N., Kamitani A.*: Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons. Intern. Med. 2005, 44, 787–793.
68. *McDonald J., Stewart J., Urowitz M.B., Gladman D.D.*: Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 1992, 51, 56–60.
69. *Petri M., Lakatta C., Magder L., Goldman D.*: Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. Am. J. Med. 1994, 96, 254–259.
70. *Falaschi F., Ravelli A., Martignoni A., Migliavacca D., Sartori M., Pistoria A. et al.*: Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2000, 43 (6), 1405–1409.
71. *Takashi W., Tsutomu F., Kentaro F.*: Ultrasonic correlates of common carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Angiology, 2002, 53, 177–183.
72. *Kaźmierski R., Kozubski W., Watała C.*: Grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych oceniona metodą ultrasonografii jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Neur. Neurochir. Pol. 2000, 34 (2), 243–253.
73. *Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., Sharret A.R., Shahar E., Nieto F.J. et al.*: Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am. J. Epidemiol. 2000, 151 (5), 478–487.
74. *Touboul P.J., Labreuche J., Vicaut E., Amarenco P.*: Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. Stroke, 2005, 36, 1741–1745.

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, 2, 33–36

MARIUSZ LIPSKI, KRZYSZTOF WOŹNIAK, DAMIAN LICHOTA, KATARZYNA JAMROSZCZYK, ALICJA NOWICKA, MONIKA GÓRA, MARLENA TRĄBSKA-ŚWISTELNICKA[1], EWA SOBOLEWSKA[2], MAŁGORZATA TOMASIK[3], JADWIGA BUCZKOWSKA-RADLIŃSKA

OCENA PORÓWNAWCZA ENDOMETRÓW APEX D.S.P. I ROOT ZX. BADANIE IN VITRO

A COMPARATIVE EVALUATION OF APEX D.S.P. AND ROOT ZX APEX LOCATORS. AN IN VITRO STUDY

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*

[1] 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*

[2] Zakład Protetyki Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Bogumiła Frączak*

[3] 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: In modern endodontics, no possibility of the root canal preparation is allowed, unless its length was individually determined. Only until recently, the length was assessed on the basis of the radiograph with the file placed into the root of the canal. However, apex locators have been in use for this assessment for some time. The newest ones, called the apex locators with different frequencies, in opposition to the classical ones, allow for accurate measurement even in teeth with wet content and periapical lesions.

The aim of this in vitro study was a comparison of accuracy of two apex locators with different frequencies.

Material and methods: Thirty single-rooted teeth were used in this study. After access cavity preparation, the actual canal length was determined, and subsequently they were placed in alginate impression material in order to perform measurements with Root ZX (Morita, Japan) and Apex D.S.P. (Septodont, France) apex locators. The obtained lengths were measured with endodontic ruler.

Results: Length concordance with the actual canal length for Root ZX apex locator was 93.3%. In two cases, electronic measurement was inaccurate – one too short and one too long. For Apex D.S.P. device precise measurements were obtained in 90% of cases with 10% of results being too long if compared to the actual values. Statistical analysis did not disclose significant differences between the measurements. Length value comparison, for the assessed apex locators, allowed to confirm result concordance in 28 of 30 measurements (93.3%). In 2 remaining cases, lengths determined by the Apex D.S.P. device were 1 mm longer than the values for Root ZX apex locator.

Conclusions: Root ZX and Apex D.S.P. apex locators allow for relatively accurate assessment of the root canal length. Precision of these two devices is comparable.

K e y w o r d s: apex locators – working length – in vitro study – endodontic treatment.

Streszczenie

Wstęp: We współczesnej endodoncji nie dopuszcza się możliwości opracowywania kanału korzeniowego, którego

długość nie została ustalona indywidualnie. Do niedawna długość tę określano powszechnie na podstawie zdjęcia rentgenowskiego z narzędziem wprowadzonym do kanału korzeniowego. Od pewnego czasu stosuje się w tym celu urządzenia elektryczne – endometry. Te najnowsze, zwane częstotliwościowymi, zapewniają w odróżnieniu od endometrów konwencjonalnych, dość dokładne pomiary, nawet w przypadku zębów z wilgotną zawartością oraz zmianami zapalnymi w tkankach przyzębia wierzchołkowego.

Celem pracy było porównanie dokładności wskazań dwu endometrów częstotliwosciowych w warunkach in vitro.

Materiał i metody: Do badania posłużyło 30 jednokanałowych zębów ludzkich. Po stworzeniu dostępu do jamy zębów określono długość rzeczywistą kanałów, a następnie umieszczono je w masie alginatowej w celu przeprowadzenia pomiarów za pomocą endometrów: Root ZX (Morita, Japonia) i Apex D.S.P. (Septodont, Francja). Uzyskane długości mierzono linijką endodontyczną.

Wyniki: Zgodność długości ustalonych endometrem Root ZX z rzeczywistą długością kanału wyniosła 93,3%. W 2 przypadkach pomiar endometryczny okazał się nieprawidłowy (1 pomiar za krótki i 1 za długi). W przypadku endometru Apex D.S.P. stwierdzono wyłącznie pomiary zgodne (90%) bądź za długie (10%). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy wskazaniami endometrów. Porównanie długości określonych za pomocą ocenianych endometrów wykazało zgodność pomiaru w 28 przypadkach z 30 (93,3%). W pozostałych 2 przypadkach długości określone za pomocą endometru Apex D.S.P. okazały się dłuższe o 1 mm niż ustalone na podstawie badania endometrem Root ZX.

Wnioski: Endometry Root ZX i Apex D.S.P. zapewniają względnie dokładne określenie długości kanału korzeniowego zęba. Dokładność wskazań obu urządzeń jest porównywalna.

H a s ł a: endometry – długość robocza – badanie in vitro – leczenie endodontyczne.

Wstęp

We współczesnej endodoncji nie dopuszcza się możliwości opracowywania kanału korzeniowego, którego długość nie została ustalona indywidualnie [1]. W związku z powyższym lekarz dentysta przed przystąpieniem do leczenia kanałowego zobligowany jest do obliczenia tzw. długości roboczej, czyli odległości pomiędzy koronowym punktem referencyjnym (np. brzegiem siecznym) a wierzchołkowym punktem referencyjnym, tj. otworem fizjologicznym, względnie miejscem znajdującym się w jego pobliżu [1, 2]. Do niedawna długość roboczą określano powszechnie [2]. Od pewnego czasu dużą popularnością cieszą się endometry. Te najnowsze, zwane częstotliwościowymi, zapewniają dość dokładne pomiary, nawet w przypadku zębów z wilgotną zawartością oraz zmianami zapalnymi w tkankach przyzębia wierzchołkowego [1, 2, 3].

Ostatnio na rynku stomatologicznym pojawił się endometr – Apex D.S.P., który cieszy się dużym zainteresowaniem, głównie ze względu na małe rozmiary. Urządzenie to, podobnie jak wszystkie endometry częstotliwościowe, określa położenie otworu wierzchołkowego w kanałach z wilgotną zawartością. Dzięki małym rozmiarom można go podczas pomiaru umieścić na klatce piersiowej pacjenta, a krótkie przewody istotnie zmniejszają prawdopodobieństwo interferencji pomiędzy tym aparatem a innymi urządzeniami elektronicznymi znajdującymi się w gabinecie.

Celem badania była ocena dokładności wskazań endometru Apex D.S.P. w porównaniu z dokładnością najbardziej przebadanego endometru częstotliwościowego Root ZX.

Materiał i metody

Do badania posłużyło 30 jednokanałowych zębów ludzkich usuniętych ze wskazań periodontologicznych. Zęby miały w pełni zakończony rozwój korzenia; obserwacje w powiększeniu 20-krotnym (mikroskop medyczny Karl Kaps SOM 62, Karl Kaps, Niemcy) nie wykazały jakichkolwiek pęknięć czy uszkodzeń korzeni ani resorpcji ich wierzchołków. W celu uzyskania równej i równoległej do osi długiej zębów płaszczyzny stanowiącej jednoznaczny koronowy punkt referencyjny, korony zębów zeszlifowano za pomocą tarczy diamentowej do momentu odsłonięcia komory. Pozostałości sklepienie komory usunięto za pomocą wierteł różyczkowych osadzonych w kątnicy mikrosilnika, a ujścia kanałów opracowano za pomocą wierteł Gatesa–Gliddena nr 3 i 4. Następnie w celu sprawdzenia drożności kanałów oraz określenia długości zębów wprowadzano do ich światła pilnik K nr 10, aż do momentu ukazania się jego szczytu w otworze anatomicznym korzenia zęba. W chwili gdy szczyt pilnika znalazł się w otworze wierzchołkowym przesuwano ogranicznik na narzędziu do wysokości referencyjnego punktu koronowego, po czym wyjmowano narzędzie z kanału i mierzono długość ograniczonego narzędzia. Do pomiaru długości użyto linijki endodontycznej, a obserwacji dokonano w powiększeniu 20-krotnym (mikroskop medyczny Karl Kaps SOM 62). Następnie próbki umieszczono w plastykowej kuwecie wypełnionej masą alginatową, odpowiednio je oznaczając. Zęby osadzono w masie na długości ¾ korzenia, w znacznej odległości (ok. 2 cm) od siebie, wypełniając ich kanały 2% roztworem podchlorynu sodu ok. 1 mm poniżej ujścia kanału. Roztwór aplikowano za pomocą strzykawki i igły. Pomiarów dokonano za pomocą endometrów: Root ZX (Morita, Japonia) – rycina 1 i Apex D.S.P. (Septodont, Francja) – rycina 2. W tym celu elektrody wargowe obu urządzeń umieszczono w masie alginatowej przy brzegu kuwet. Procedura pomiaru w przypadku endometru Root ZX polegała na powolnym wprowadzeniu pilnika nr 10 do kanału korzeniowego, aż do momentu zasygnalizowania przez urządzenie osiągnięcia otworu wierzchołkowego. Następnie pilnik wolno wycofywano z kanału do chwili,

gdy wskazówka widoczna na ekranie ciekłokrystalicznym osiągnęła wartość 0,5. Na tym etapie, nie poruszając instrumentem, przesuwano na nim ogranicznik do wysokości referencyjnego punktu koronowego, po czym wyjmowano narzędzie z kanału i mierzono ustaloną tym sposobem długość. Tak jak w przypadku określania rzeczywistej długości kanału, do pomiaru użyto linijki endodontycznej. Pomiary wykonywały dwie osoby, trzykrotnie, w celu sprawdzenia powtarzalności wyniku.

Ryc. 1. Endometr Root ZX

Fig. 1. Root ZX electronic apex locator

Ryc. 2. Endometr Apex D.S.P.

Fig. 2. Apex D.S.P. electronic apex locator

W bardzo podobny sposób dokonano pomiarów endometrem Apex D.S.P. Narzędzie również wprowadzano do kanału, aż do momentu zasygnalizowania osiągnięcia otworu wierzchołkowego, tj. do momentu zapalenia się diody czerwonej, oznaczonej napisem APEX, a następnie wycofywano do momentu, aż zgasła dioda czerwona, a zapaliła się ostatnia dioda zielona, oznaczona liczbą 0,25 (dioda znajdująca się bezpośrednio przed diodą czerwoną). Do pomiaru określonej długości użyto linijki endodontycznej. Pomiary zostały wykonane przez te same osoby, również trzykrotnie.

Długości uzyskane na podstawie badania endometrycznego porównano z rzeczywistą długością kanałów. Jeśli długość określoną endometrami była zgodna z długością rzeczywistą kanału lub nieznacznie mniejsza (do 1 mm), wówczas pomiar uznawano za prawidłowy. W pozostałych przypadkach pomiar określano jako za krótki bądź za długi.

W badania porównano również długości ustalone ocenianymi endometrami. Pomiar uważano za zgodny, gdy różnica pomiędzy ustalonymi długościami nie przekraczała 0,5 mm.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem χ^2 z poprawką Yatesa oraz dokładnym testem Fischera.

Wyniki

Zgodność długości ustalonych endodmetrem Root ZX z rzeczywistą długością kanału wyniosła 93,3%, a endometru Apex D.S.P. odpowiednio 90%. W pozostałych przypadkach stwierdzono pomiary za długie (1 pomiar wykonany z użyciem endometru Root ZX i 3 pomiary wykonane z użyciem endometru Apex D.S.P.) lub za krótkie (1 pomiar wykonany endometrem Root ZX).

Porównując długości robocze ustalone na podstawie wskazań obu urządzeń, stwierdzono ich zgodność (różnica nie większa niż 0,5 mm) w 28/30 przypadkach (93,3%). W pozostałych 2 przypadkach różnica wyniosła 1 mm, przy czym w obu przypadkach pomiar dokonany za pomocą endometru Apex D.S.P. okazał się dłuższy niż ustalony na podstawie badania endometrem Root ZX.

Dyskusja

Endometria kanałowa staje się coraz powszechniej stosowaną metodą określania długości kanału korzeniowego. W 2001 r. zaledwie co 10 amerykański dentysta stosował tę metodę, natomiast już w 2004 r. endometry używane były przez ponad 80% dentystów ogólnie praktykujących [4, 5]. Endometry swą dużą popularność zawdzięczają przede wszystkim temu, że są łatwe w obsłudze, tanie i bezpieczne. Nie narażając pacjenta i personelu medycznego na napromieniowanie, mogą być z powodzeniem stosowane u kobiet w ciąży oraz u osób młodych [1, 3]. Według niektórych autorów gwarantują również dokładniejsze wyniki aniżeli badanie rentgenowskie, co wynika z faktu, że lokalizują otwór wierzchołkowy. Natomiast na podstawie zdjęcia rentgenowskiego można jedynie zlokalizować szczyt korzenia (tzw. wierzchołek radiologiczny) i zakładając, że w jego pobliżu jest otwór wierzchołkowy, określić jego położenie [6, 7, 8].

Duże zainteresowanie dentystów endometrami powoduje, że co roku na rynku pojawiają się nowe urządzenia. Jednym z takich względnie nowych endometrów jest Apex D.S.P., który od wcześniej dostępnych urządzeń różni się tym, że jest małych rozmiarów i może w związku z powyż-

szym znajdować się na klatce piersiowej pacjenta w trakcie wykonywania pomiaru.

W badaniu oceniono aparat Apex D.S.P., porównując go z jednym z najbardziej przebadanych endometrów częstotliwościowych. Uzyskane wyniki nie wykazały istotnych różnic w dokładności wskazań obu urządzeń. Oba endometry lokalizowały tzw. wierzchołkowy punkt referencyjny w odległości 0–1 mm od otworu anatomicznego w ponad 90% przypadków. Istotnych różnic nie wykazano także porównując długości ustalone z użyciem zarówno Root ZX, jak i Apex D.S.P. Rozbieżność dotyczyła bowiem zaledwie 2 pomiarów.

W badaniu oceny dokonano w warunkach in vitro, umieszczając zęby w masie alginatowej (masa wyciskowa), stosowanej powszechnie jako materiał symulujący tkanki otaczające korzeń zęba [9, 10, 11, 12]. Wprawdzie w tym celu zaleca się również żelatynę, względnie 0,9% roztwór NaCl, ale jak wykazały badania in vitro, najdokładniejsze wskazania uzyskuje się, gdy zęby umieszczone są w masie alginatowej [13].

Dokonując pomiaru endometrem Apex D.S.P. wprowadzano elektrodę czynną do kanału, aż do momentu zasygnalizowania przez urządzenie osiągnięcia tzw. apexu (zapalenia się diody czerwonej), a następnie wycofywano instrument do chwili, aż dioda czerwona zgasła, a zapaliła się dioda zielona. Postępowanie takie przyjęto, wychodząc z założenia, że endometr sygnalizuje osiągnięcie okolicy wierzchołka korzenia, gdy szczyt narzędzia znajdzie się już poza otworem fizjologicznym [14, 15]. Jeśli odległość pomiędzy otworem fizjologicznym a anatomicznym jest nieznaczna, wówczas może okazać się, ze wierzchołek narzędzia znajduje się już w tkankach okołowierzchołkowych. W związku z powyższym wycofywano nieco instrument, by uniknąć pomiarów za długich. Powyższą prawidłowość zaobserwował producent Root ZX, który przewidział w sygnalizacji swego urządzenia zarówno osiągnięcie tzw. apeksu, jak i punktu znajdującego się nieco dokoronowo (linia na ekranie aparatu oznaczona 0,5).

Własne obserwacje potwierdzają w dużym stopniu wyniki badań *Vossa* i *Siebenkeesa* [16], którzy porównali dokładność lokalizacji otworu wierzchołkowego korzenia zęba za pomocą endometrów Apit i Root ZX. Najlepsze wskazania uzyskano, gdy narzędzie kanałowe wprowadzano do kanału, aż do momentu zasygnalizowania przez endometry osiągnięcia „0,5 mm przed apexem" (95 % prawidłowych pomiarów). Jeśli narzędzie wprowadzano do kanału aż do momentu zasygnalizowania przez endometry osiągnięcie otworu wierzchołkowego („apex"), to odsetki prawidłowych pomiarów malały na korzyść pomiarów za długich, co było zgodne z wynikami badań in vitro. W badaniach tych zaobserwowano, że endometry częstotliwościowe sygnalizują osiągnięcie otworu wierzchołkowego w momencie przejścia szczytu narzędzia poza otwór wierzchołkowy. W związku z powyższym autorzy cytowanego badania sugerują, aby w celu określenia długości roboczej kanału wprowadzać narzędzie do jego światła, aż do momentu zasygnalizowania przez endometr „0,5 mm przed apexem" lub wprowadzać do momentu „apex", a określoną tym sposobem długość pomniejszyć o 0,5 mm.

Wnioski

1. Endometry Root ZX i Apex D.S.P. zapewniają względnie dokładne określenie długości kanału korzeniowego zęba.
2. Dokładność wskazań obu urządzeń jest porównywalna.

Piśmiennictwo

1. *Hülsmann M., Rödig T.*: Die Röntgenmessaufnahme. Endodontie, 2001, 1, 21–37.
2. *Katz A., Tamse A., Kaufman AY.*: Tooth length determination: a review. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1991, 72, 238–242.
3. *Gordon M.P.J., Chandler N.P.*: Electronic apex locators. Int. Endod. J. 2004, 37, 452–457.
4. *Whitten B.H., Gardiner D.L., Jeansonne B.G., Lemon R.R.*: Current trends in endodontic treatment: report of a national survey. J. Am. Dent. Assoc. 1996, 127, 1333–1341.
5. *Yoshikawa G., Sawada N., Wettasinghe K.A., Suda H.*: Survey of endodontic treatment in Japan. J. Endod. 2001, 27, 236–237.
6. *Kuźmiński M.*: Porównanie dokładności pomiaru długości zębów z użyciem endometru i technik radiologicznych. Czas. Stomatol. 2001, 54, 427–430.
7. *Chunn C.B., Zardiackas I.D., Menke R.A.*: In vivo root canal determination using the Forameter. J. Endod. 1981, 7, 515–520.
8. *Steffen H., Löw A.*: Klinische Bewertung der Messgenauigkeit des Root ZX im Vergleich zur Röntgnmessaufnahme. Dtsch. Zahnarztl. Z. 1999, 54, 559–562.
9. *Tinaz A.C., Alacam T., Topuz O.*: A simple model to demonstrate the electronic apex locator. Int. Endod. J. 2002, 35, 940–945.
10. *Nguyen H.Q., Kaufman K.Y., Komorowski R.C., Friedman S.*: Electronic length using small and large files in enlarged canals. Int. Endod. J. 1996, 29, 359–364.
11. *Goldberg F., De Silvio A.C., Manfre S., Nastri N.*: In vitro measurement accuracy of an electronic apex locator in teeth with simulated apical root resorption. J. Endod. 2002, 28, 461–462.
12. *Fouad A.F., Krell K.V., McKendry D.J., Koorbusch G.F., Olson R.A.*: Clinical evaluation of five electronic root canal length measuring instruments. J. Endod. 1990, 16, 446–449.
13. *Baldi J.V., Victorino F.R., Bertrandes V.R., Moraes I.G., Bramante C.M., Garcia R.B. et al.*: Influence of embedding media on the assessment of electronic apex locators. J. Endod. 2007, 33, 476–479.
14. *Czerw R.J., Fulkerson M.S., Donnely J.C., Walmann J.O.*: "In vitro" evaluation of the accuracy of several electronic apex locators. J. Endod. 1995, 21, 572–575.
15. *Pahncke D., Voss A.*: Die Abhängichkeit endometrischen Messungen von den Bedienungen im Wurzelkanal. Dtsch. Zahnarztl. Z. 1991, 46, 635–636.
16. *Voss A., Siebenkees J.*: Experimentelle und klinische Bewertung der Endometriegeräte Apit und Root ZX. Dtsch. Zahnarztl. Z. 1994, 49, 281–285.

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, 2, 37–40

EWA LEWIŃSKA, MARIUSZ LIPSKI[1], MAŁGORZATA MARCINIAK-PARADOWSKA[2],
KRZYSZTOF WOŹNIAK[1], DAMIAN LICHOTA[1]

OCENA PRZYDATNOŚCI ENDOMETRU APEX D.S.P. DO POMIARU DŁUGOŚCI KANAŁU KORZENIOWEGO. BADANIA IN VITRO

THE EVALUATION OF THE ABILITY OF APEX D.S.P. TO DETERMINE THE LENGTH OF ROOT CANAL. IN VITRO STUDY

Studium Doktoranckie Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jerzy Malinowski*

[1] 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*

[2] Grupowa Praktyka Stomatologiczna w Szczecinie
ul. Derdowskiego 28/4, 71-087 Szczecin
Kierownik: lek. dent. *Ewa Perzanowska*, lek. dent. *Danuta Olkuśnik-Grudzińska*

Summary

Introduction: Precise determination of an individual root canal length is one of the main factors affecting the results of endodontic treatment. There are a few ways to determine an individual root canal length. Two of them, radiologic and endometric are in common use. The disadvantage of using the first method is that it is only approximate determination of the apical foramen that can cause incorrect preparation and filling of root canals. Alternative to radiologic method is an endodontic method in which resistance apex locators can be applied or the next generation devices called frequency apex locators, which include Apex D.S.P.

The aim of the study was to examine the accuracy of working length measurements of root canals, as determined using Apex D.S.P., new generation apex locator, with reference to the real canal length.

Material and methods: A total of 102 canals were examined in 73 extracted human teeth with mature apices. The crown was sectioned with a diamond disc to allow an access to the root canal. After removing the contents of canals, the actual root canal length was measured by inserting the file into the root canal until the file tip was just visible at the level of the apical foramen. Then the teeth were placed in contact with an alginate impression material to simulate the periodontium. Electronic measurement was achieved using the Apex D.S.P. Measurements were taken until the red diode lights and then after the last green diode lights (0.5 mark). The differences between the actual root canal lengths and the measurement results were noted. All lengths of files were measured using endodontic ruler. The χ^2 test was used to analyse statistically.

Results: The Apex D.S.P. located the apical constriction accurately within ± 0.5 mm in 88.2% of canals. Statistical analysis has shown that more accurate results were reached when the file was introduced until the last green diode lit ($p < 0.05$).

Conclusions: The latest generation of apex locators provides an accurate and useful assistance for the determination of the root canal length.

K e y w o r d s: electronic apex locator – working length – in vitro study.

Streszczenie

Wstęp: Jednym z istotnych czynników decydujących o wyniku leczenia kanałowego jest precyzyjne określenie indywidualnej długości roboczej kanału korzeniowego. Zna-

nych jest kilka sposobów wyznaczania długości roboczej kanału, z których obecnie powszechnie stosowane są dwa: radiologiczny i endometryczny. Ujemną stroną stosowania pierwszej metody jest orientacyjne wyznaczanie otworu wierzchołkowego. Takie szacunkowe określanie długości roboczej może skutkować nieprawidłowym opracowaniem i wypełnieniem kanałów. Alternatywą dla metod radiologicznych mogą być metody endometryczne, w których można stosować endometry opornościowe lub nowszej generacji, tzw. endometry częstotliwościowe, do których należy Apex D.S.P.

Celem pracy była ocena dokładności lokalizacji otworu wierzchołkowego korzenia zęba za pomocą endometru nowej generacji Apex D.S.P. firmy Septodont.

Materiał i metody: Do badania posłużyły 73 usunięte zęby ludzkie. Pomiaru dokonano w 102 kanałach. Wszystkie zęby miały całkowicie uformowany wierzchołek korzenia. Korony zębów odcięto w celu ułatwienia dostępu do jamy zęba. Po usunięciu zawartości kanałów, wprowadzano do ich światła narzędzia endodontyczne do momentu ukazania się wierzchołka instrumentu w otworze anatomicznym. Tym sposobem określono długość rzeczywistą. Następnie zęby umieszczono w masie alginatowej symulującej tkanki otaczające ząb i wykonano pomiary długości kanałów z użyciem endometru Apex D.S.P. Narzędzia wprowadzano do momentu zasygnalizowania przez aparat osiągnięcia otworu wierzchołkowego (czerwona dioda) oraz do momentu zapalenia się diody zielonej oznaczonej jako 0,5. Określono różnicę pomiędzy rzeczywistą długością kanałów a uzyskanymi pomiarami endometrycznymi. Wszystkie długości narzędzi mierzono z zastosowaniem linijki endodontycznej z dokładnością 0,25 mm. Wyniki poddano analizie statystycznej, stosując test χ^2.

Wyniki: Analiza statystyczna wykazała mniej przypadków wprowadzania narzędzia poza otwór wierzchołkowy korzenia zęba w przypadku dokonywania pomiaru do momentu zapalenia się diody zielonej, aniżeli diody czerwonej ($p < 0,05$).

Wnioski: Stwierdzono przydatność endometru Apex D.S.P. do pomiaru długości kanału korzeniowego. Uzyskane wyniki sugerują, aby w celu pomiaru długości kanału korzeniowego wprowadzać narzędzie do momentu zapalenia się ostatniej diody zielonej.

H a s ł a: endometr – długość robocza – badanie in vitro.

Wstęp

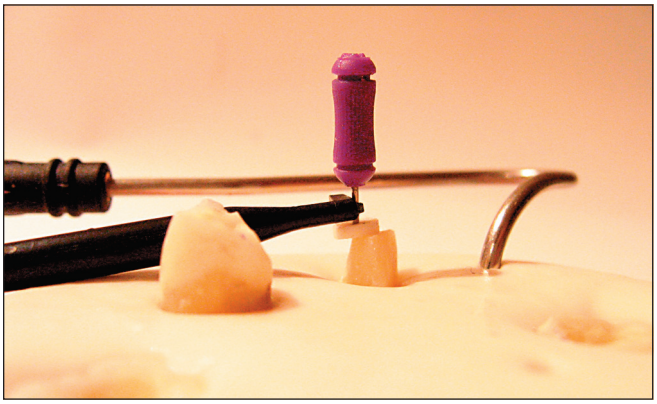
Jednym z istotnych czynników decydujących o wyniku leczenia kanałowego jest precyzyjne określenie indywidualnej długości roboczej kanału korzeniowego [1]. Znanych jest kilka sposobów wyznaczania długości roboczej kanału, z których obecnie powszechnie stosowane są dwa: radiologiczny i endometryczny. Pierwszy z nich może być przeprowadzany przy zastosowaniu radiografii konwencjonalnej lub radiografii cyfrowej. Ta ostatnia metoda jest coraz częściej stosowana ze względu na możliwość szczegółowego analizowania anatomii korzenia na monitorze komputera. Ponadto pacjent narażony jest na mniejsze dawki promieniowania w porównaniu do radiografii konwencjonalnej. Pomiar długości kanałów z wykorzystaniem zdjęć rentgenowskich, niestety, w niektórych przypadkach może być utrudniony lub niemożliwy. Dotyczy to sytuacji, w których wierzchołki korzeni nakładają się na struktury anatomiczne kości szczęk. Przykładem mogą być korzenie zębów trzonowych górnych, na których wierzchołki nakłada się nisko schodzący zachyłek zębodołowy zatoki szczękowej lub łuk jarzmowy. Ujemną stroną stosowania metod radiologicznych jest orientacyjne wyznaczanie otworu wierzchołkowego. W zależności od wieku pacjenta, od całkowitej długości zęba odejmuje się od 0,5 mm do nawet 2 mm [2, 3, 4]. Takie szacunkowe określanie długości roboczej może skutkować nieprawidłowym opracowaniem i wypełnieniem kanałów.

Alternatywą dla metod radiologicznych mogą być metody elektroniczne z użyciem endometrów opornościowych lub nowszej generacji tzw. endometrów częstotliwościowych. Są to urządzenia elektroniczne, które lokalizują otwór wierzchołkowy kanału korzeniowego, wykorzystując oporność elektryczną ludzkich tkanek. Konwencjonalne endometry opornościowe pracują na zasadzie pomiaru oporu prądu elektrycznego płynącego między elektrodą czynną a bierną. Opór ten jest niezależny od wieku, płci i wynosi 6,5 kΩ. Obecnie nie są powszechnie stosowane ze względu na niski odsetek prawidłowych wyników pomiaru. Wpływ na dokładność pomiaru z użyciem tego rodzaju endometrów ma wiele czynników, m.in.: wilgoć w kanale korzeniowym, obecność zapalenia okołowierzchołkowego czy też duża średnica otworu wierzchołkowego. Natomiast w endometrach częstotliwościowych wyeliminowano wpływ wymienionych czynników na dokładność pomiaru. Pracują one na zasadzie obliczania stosunku oporów prądów o różnych częstotliwościach. Do endometrów tej generacji należy m.in. Apex D.S.P. firmy Septodont, który posiada 5 diod (cztery zielone i jedną czerwoną), które zapalają się kolejno w trakcie wprowadzania narzędzia do kanału. Według producenta, zapalenie się diody czerwonej świadczy o osiągnięciu otworu anatomicznego, natomiast szybkie migotanie tej diody o wprowadzeniu narzędzia poza ten otwór. Niewątpliwą zaletą tego urządzenia jest fakt, iż pomiary mogą być wykonywane zarówno w suchym, jak i wilgotnym kanale. Ponadto krótkie przewody użyte w endometrze zmniejszają ryzyko zafałszowania wyniku przez inne urządzenia wytwarzające pole magnetyczne, np. telefony komórkowe. Endometr Apex D.S.P. jest lekki i mały. Bez problemu można go umieścić na piersi pacjenta, dzięki czemu praca staje się bardziej ergonomiczna.

Celem badania in vitro było porównanie długości rzeczywistej kanału z długością określoną z użyciem endometru Apex D.S.P.

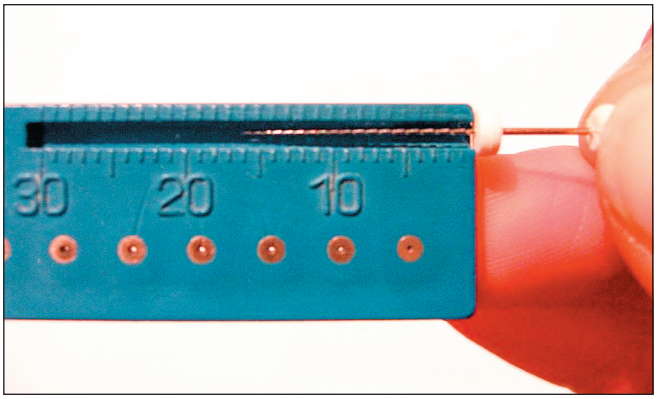
Materiały i metody

Do badania posłużyły 73 usunięte zęby ludzkie. Pomiaru dokonano w 102 kanałach. Wszystkie zęby miały całkowicie uformowany wierzchołek korzenia. Korony zębów odcięto w celu ułatwienia dostępu do jamy zęba oraz dla uzyskania równej płaszczyzny stanowiącej jednoznaczny punkt referencyjny podczas określania długości roboczej. Po usunięciu zawartości kanałów, wprowadzano do ich światła narzędzia endodontyczne (pilnik Kerra nr 10), aż do momentu ukazania się wierzchołka instrumentu w otworze anatomicznym. Tym sposobem określono długość rzeczywistą kanału. Następnie zęby umieszczono do 2/3 długości w masie alginatowej (Kromopan produkcji Lascod) symulującej tkanki otaczające ząb i wykonano pomiary długości kanałów z użyciem endometru Apex D.S.P. (ryc. 1). Przed wykonaniem pomiaru kanały wypełniono 2% roztworem podchlorynu sodu za pomocą strzykawki z cienką igłą. Narzędzia wprowadzano do momentu zasygnalizowania przez aparat osiągnięcia otworu wierzchołkowego (czerwona dioda) oraz do momentu zapalenia się diody zielonej oznaczonej jako 0,5. Określono różnicę pomiędzy rzeczywistą długością kanałów a uzyskanymi pomiarami endometrycznymi. Wszystkie długości narzędzi mierzono z wykorzystaniem linijki endodontycznej z dokładnością 0,25 mm (ryc. 2). Wyniki poddano analizie statystycznej, stosując test χ^2.



Ryc. 1. Zęby umieszczone w masie alginatowej

Fig. 1. Teeth placed in alginate impression material

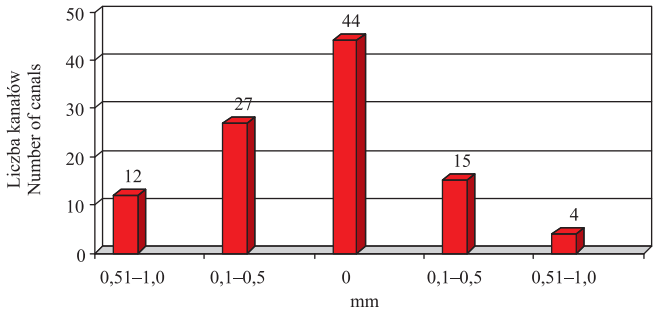


Ryc. 2. Określenie długości roboczej z użyciem linijki endodontycznej

Fig. 2. Working length determination using endodontic ruler

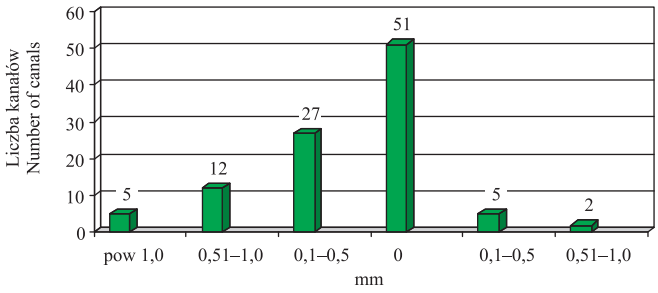
Wyniki

Wprowadzając narzędzie do momentu zapalenia się czerwonej diody, uzyskano zgodność pomiaru w 44 przypadkach (43,1%). W 27 przypadkach (26,5%) długość endometryczna była krótsza od rzeczywistej o 0,1–0,5 mm, a w 12 przypadkach (11,8%) o 0,51–1,0 mm. W 15 przypadkach (14,7%) narzędzie zostało wprowadzone poza otwór wierzchołkowy na długość 0,1–0,5 mm, w 4 (3,9%) zaś na długość 0,51–1,0 mm (ryc. 3). Jeśli narzędzie wprowadzono do momentu zapalenia się ostatniej diody zielonej, wówczas uzyskano następujące wyniki: zgodność pomiarów 51 przypadków (50%), pomiar krótszy o 0,1–0,5 mm; 0,51–1,0 mm i powyżej 1,0 mm odpowiednio w 27 (26,5%), 12 (11,8%), 5 (4,9%) przypadkach oraz pomiar dłuższy od rzeczywistego o 0,1–0,5 mm, 0,51–1,0 mm, odpowiednio w 5 (4,9%) i 2 (2,0%) przypadkach (ryc. 4).



Ryc. 3. Wyniki pomiaru endometrycznego – narzędzie wprowadzano aż do momentu zapalenia się diody czerwonej

Fig. 3. Results of apex locator measurement – the instrument was introduced until the red diode lights



Ryc. 4. Wyniki pomiaru endometrycznego – narzędzie wprowadzano aż do momentu zapalenia się diody zielonej

Fig. 4. Results of apex locator measurement – the instrument was introduced until the last green diode lights

Analiza statystyczna wykazała częstsze wprowadzanie narzędzia poza otwór wierzchołkowy korzenia zęba w przypadku dokonywania pomiaru, aż do momentu zapalenia się diody czerwonej, aniżeli diody zielonej ($p < 0,05$).

Dyskusja

Obecnie stosowane są dwie metody wyznaczania długości roboczej kanału korzeniowego: radiologiczna i endometryczna. Najczęściej stosowaną metodą oblicza-

nia długości kanału w grupie metod radiologicznych jest metoda „dodawania" Ingle'a i Nicholsa [3, 5]. Polega ona na wykonaniu zdjęcia z narzędziem o znanej długości, umieszczonym wewnątrz kanału, a następnie na zmierzeniu linijką na zdjęciu odległości od końca narzędzia do wierzchołka radiologicznego korzenia zęba. Dodając obydwie wartości otrzymuje się długość całkowitą zęba, a odejmując tzw. margines bezpieczeństwa wynoszący 1 mm uzyskuje się długość roboczą. Odsetek prawidłowo wyznaczonych długości roboczych z zastosowaniem tej metody stanowi zaledwie 60 [3, 6]. Z kolei skuteczność metod endometrycznych ocenia się na 75–97% [7]. Najlepsze wyniki osiąga się stosując endometry należące do ostatniej generacji, do których zalicza się m.in. Apex D.S.P.

Odsetek prawidłowo wyznaczonych długości roboczych z użyciem endometru Apex D.S.P. w badaniach własnych wyniósł 88,2, gdy narzędzie wprowadzano do momentu zapalenia się diody zielonej. Za pomiary prawidłowe uznano takie, które mieściły się w przedziale 0–1 mm przed otworem anatomicznym. Brak doniesień o urządzeniu ocenianym w tym badaniu uniemożliwia bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników. Możliwe jest natomiast porównanie dokładności endometru Apex D.S.P. z dokładnością wskazaną przez inne urządzenia należące do tej samej generacji endometrów.

D'Assunção i wsp. [7] w badaniach in vitro uzyskali 89,7% wyników prawidłowych w przypadku endometru Root ZX i 82,1% w przypadku urządzenia Novapex. Autorzy przyjęli za poprawny zakres ± 0,5 mm. Z kolei *Lucena-Martín i wsp.* [8], przyjmując takie same kryteria, uzyskali 80–85% prawidłowych pomiarów, używając endometru Justy II oraz 85–90% i 85% stosując odpowiednio endometry Neosomo i Root ZX. *Górski i wsp.* [4] otrzymali 87,5–96,9% prawidłowych pomiarów w przypadku Neosno i 78,1–84,4% w przypadku endometru Raypex 4.

Wnioski

Stwierdzono przydatność endometru Apex D.S.P. do pomiaru długości kanału korzeniowego. Uzyskane wyniki sugerują, aby w celu pomiaru długości kanału korzeniowego wprowadzać narzędzie do momentu zapalenia się ostatniej diody zielonej, a nie czerwonej, jak zaleca producent. Endometry nie zastąpią całkowicie zdjęć rentgenowskich, gdyż tylko dzięki nim można ocenić anatomię zębów i wypełnienia kanałów. Jednak znacznie mogą ułatwić pracę oraz zwiększyć liczbę prawidłowo wykonanych leczeń endodontycznych.

Piśmiennictwo

1. *Barańska-Gachowska M.*: Endodoncja wieku rozwojowego i dojrzałego. Czelej, Lublin 2004.
2. *Romankiewicz-Woźniczko G., Góra B.*: Histofizjologia tkanki miazgowo-ozębnej w aspekcie leczenia endodontycznego. Czas. Stomatol. 1991, 44, 3, 167–172.
3. *Kuźmiński M., Alwas-Danowska M.*: Wybrane aspekty endometrii kanałowej na podstawie piśmiennictwa i spostrzeżeń własnych. Czas. Stomatol. 2001, 8, 54, 510–516.
4. *Górski M., Lipski M., Lichota D., Buczkowska-Radlińska J.*: Porównanie dokładności pomiarów długości roboczej kanałów endometrem Raypex 4 i Neosno Co-pilot – badanie in vitro. Czas. Stomatol. 2003, 56, 1, 5–10.
5. *Frank A.L., Torabinejad M.*: An in vivo evaluation of Endex electronic apex locator. J. Endod. 1993, 19, 4, 177–179.
6. *Dunlap C.A., Remeikis N.A., BeGole E.A., Rauschenberger C.R.*: An in vivo evaluation of an electronic apex locator that uses the ratio method in vital and necrotic canals. J. Endod. 1998, 24, 1, 48–50.
7. *D'Assunção F.L.C., Santana de Albuquerque D., Correia de Queiroz Ferreira L.*: The ability of two apex locators to locate the apical foramen: An in vitro study. J. Endod. 2006, 32, 6, 560–562.
8. *Lucena-Martin C., Robles-Gijón V., Ferrer-Luque C.M., Navajas-Rodríguez de Mondelo J.M.*: In vitro evaluation of the accuracy of three electronic apex locators. J. Endod. 2004, 30, 4, 231–233.

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, 2, 41–46

MARIA KORZONEK[1, 4], KRZYSZTOF SAFRANOW[2], VIOLETTA SULŻYC-BIELICKA[3], ANNA HAJDUK

CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU U OSÓB Z CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AMONG PATIENTS SUFFERING FROM CORONARY ARTERY DISEASE

[1] Centralna Pracownia Endoskopii SPSK nr 2 w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Maria Korzonek*

[2] 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*

[3] Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik dr hab. n. med., prof. PAM *Józef Kładny*

[4] Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Klinicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Anna Hajduk*

Summary

Introduction: In recent years, the increasing frequency of gastroesophageal reflux disease (GERD) occurrence has been observed. Gastroesophageal reflux disease may take the form of so called 'heart mask' (i.e. chest pain) imitating ailments typical for the myocardial ischemia.

The aim of this work was to evaluate frequency of GERD symptoms and the oesophagitis among patients suffering from angiographically confirmed coronary artery disease. The patients mentioned above were ordered to undergo CABG.

Material and methods: 134 coronary artery disease (CAD) patients were observed. All patients underwent collection of medical history and gastrointestinal endoscopy.

Results: Gastroesophageal reflux disease symptoms were found in 46 patients diagnosed with CAD what constitutes 34% of the total number of patients (28.3 vs. 3.4%, p = 0.00006). It has to be mentioned that oesophagitis was found more often among patients suffering from GERD (i.e. among 24% of the total number of patients). According to the Los Angeles classification, type A of the reflux oesophagitis occurred more frequently than type B did (A = 15.3%, B = 10.9%). Barrett's oesophagus had been observed among 5.5% of patients. Other complications of GERD had not been found.

It is worth to emphasize that there was a significant statistical correlation between GERD, hiatal hernia, myocardial infarction and smoking.

Conclusions: Patients suffering from myocardial ischemia may often have GERD symptoms that are not accompanied by injury of oesophageal mucosae in most cases. Confirmation and explanation of the observed relation between the presence of hiatal hernia and infarction underwent require further research.

K e y w o r d s: coronary artery disease – gastroesophageal reflux disease – oesophagitis.

Streszczenie

Wstęp: W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowań na chorobę refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD), która może przebiegać pod postacią „maski sercowej", imitując dolegliwości występujące w ostrym zespole wieńcowym.

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów choroby refluksowej przełyku i zmian zapalnych przełyku u chorych z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, zakwalifikowanych do operacji pomostowania naczyń wieńcowych.

Materiał i metody: Badaniami objęto 134 chorych z chorobą niedokrwienną serca. U wszystkich chorych przeprowadzono ankietę w kierunku objawów GERD, badanie kliniczne i gastrofiberoskopię.

Wyniki: Objawy GERD stwierdzono u 46 badanych, co stanowi 34% chorych. Zmiany zapalne błony śluzowej przełyku wykryto istotnie statystycznie częściej u chorych z GERD niż bez GERD (28,3 vs 3,4%; p = 0,00006). Najczęściej było to zapalenie przełyku typu A (15,3%), rzadziej typu B (10,9%) wg klasyfikacji Los Angeles. Przełyk Barretta wykryto u 5,5% badanych, innych powikłań choroby refluksowej przełyku nie wykryto. U chorych z GERD wykryto istotnie statystycznie częściej w porównaniu z pozostałymi obecność przepukliny rozworu przełykowego przepony (47,8 vs 23,8%; p = 0,0064). W tej grupie chorych istotnie statystycznie częściej występował zawał serca i palenie papierosów.

Wnioski: U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca często występują objawy choroby refluksowej przełyku, którym w większości przypadków nie towarzyszą cechy uszkodzenia śluzówki przełyku. Dalszych badań wymaga potwierdzenie i wyjaśnienie zaobserwowanego związku pomiędzy obecnością przepukliny rozworu przełykowego i przebytego zawału serca.

H a s ł a: choroba niedokrwienna serca – choroba refluksowa przełyku – zapalenie przełyku.

Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) stanowi obecnie jedno z najczęściej spotykanych schorzeń w gastrologii. Objawy kliniczne występujące w tej chorobie związane są z zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, chociaż w niektórych przypadkach może to być treść alkaliczna, wywołana zarzucaniem żółci. Do typowych dolegliwości występujących u chorego zaliczamy zgagę, odbijania, cofanie się treści pokarmowej do przełyku, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, nudności, ślinotok czy czkawkę. Jednak choroba ta może przebiegać pod postacią nietypowych „masek" upodabniając się swymi objawami klinicznymi do objawów typowych dla danego narządu: maska oskrzelowo-płucna, laryngologiczna, stomatologiczna, sercowa (dławicopodobna).

„Maska sercowa" charakteryzuje się występowaniem bólów za mostkiem o charakterze pieczenia lub palenia, czasem przeszywających do kręgosłupa piersiowego, wraz z towarzyszącym uczuciem duszności i lęku. Bóle występują zazwyczaj w porze nocnej i są najczęściej związane z obfitym posiłkiem, zwłaszcza bogatotłuszczowym, często połączonym z alkoholem. Objawy kliniczne niewątpliwie mogą sugerować typowy ból dławicowy jak w ostrym zespole wieńcowym.

Wiadomo, że niektóre czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca mogą również warunkować rozwój choroby refluksowej przełyku. Otyłość, nieprawidłowe odżywianie się, hiperlipidemia, siedzący tryb życia, palenie papierosów, a wreszcie stres, są odpowiedzialne za rozwój obu tych schorzeń. *Kamolz* i *Pointer* [1] podkreślają wpływ uwarunkowań psychologicznych na wzmożone odczuwanie dolegliwości związanych z GERD. Chorzy ci mają niejednokrotnie silne poczucie lęku, depresji, niepokoju, hipochondrii, a nawet histerii. Występuje u nich znaczne obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem. Zarówno w chorobie niedokrwiennej serca, jak i w chorobie refluksowej przełyku dominuje wzór zachowania typu A, a więc są to osoby charakteryzujące się nadmiernym poczuciem odpowiedzialności, rywalizacją, nierzadko agresywnością w działaniu, ciągłą walką w osiąganiu celów [2].

Niewątpliwie w patogenezie tych chorób duże znaczenie mają powiązania neurogenne. Nakładanie się nerwowych dróg czuciowych, mających lokalizację w rdzeniu kręgowym, odpowiednio w segmencie C8–Th10 dla przełyku i Th1–Th4 dla serca powoduje podobną lokalizację odbieranych bodźców bólowych [3]. Nadwrażliwość na bodźce pobudzające mechanoreceptory i chemoreceptory zlokalizowane w przełyku wywołuje specyficzną odpowiedź neuronów czuciowych w rdzeniu kręgowym, co może manifestować się bólem za mostkiem. Po raz pierwszy test prowokujący wystąpienie bólu za mostkiem podczas infuzji kwasu solnego do przełyku przeprowadzili *Bernstein* i *Baker* w 1958 r. [4]. Uzyskane przez *Bernsteina* wyniki potwierdzono wielokrotnie, udowadniając, że u 30–60% chorych z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w badaniu angiograficznym, przyczyną bólu za mostkiem jest nadmierna ekspozycja przełyku na kwas solny [5]. Z kolei *Orski i wsp.*, badając wpływ posiłku na obraz krzywej EKG u osób z chorobą niedokrwienną serca, stwierdzili, że w 30 min po spożytym posiłku dochodzi do upośledzenia tolerancji wysiłku i pojawienia się objawów niewydolności wieńcowej, widocznej w teście wysiłkowym EKG [6].

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów choroby refluksowej przełyku i zmian zapalnych przełyku u chorych z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, zakwalifikowanych do operacji pomostowania naczyń wieńcowych.

Materiał i metody

Badaniami objęto 134 chorych: 122 mężczyzn i 12 kobiet w wieku 61,1 ± 8,0 lat, którzy mieli potwierdzoną angiograficznie chorobę niedokrwienną serca w klasie II–III wg CCS i byli kwalifikowani do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG). Przed zabiegiem byli oni rutynowo kierowani do Centralnej Pracowni Endoskopii Samodzielnego Państwowego Szpitala Klinicznego nr 2 w Szczecinie celem wykonania gastrofiberoskopii.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie kliniczne i dokładny wywiad lekarski w postaci ankiety, uwzględniający czas trwania choroby niedokrwiennej serca, przebyty zawał serca, obecność i czas trwania nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy. Uwzględniono również typowe dolegliwości dla GERD: zgagę, odbijania, regurgitację treści pokarmowej.

U wszystkich badanych podczas gastrofiberoskopii dokonano oceny zmian zapalnych przełyku zgodnie z klasyfikacją Los Angeles: stopień A – gdy jest obecna przynajmniej jedna nadżerka, ale nie dłuższa niż 4 mm, stopień B – gdy co najmniej jedna z nadżerek jest dłuższa niż 4 mm, stopień C – gdy nadżerki zlewają się ze sobą, ale łącznie obejmują mniej niż 75% obwodu przełyku, stopień D – gdy nadżerki zlewając się ze sobą obejmują łącznie ponad 75% obwodu przełyku. Oceniano również występowanie ewentualnych powikłań choroby refluksowej przełyku: zwężenia przełyku, krwawienia, przełyku Barretta.

Objawy choroby refluksowej przełyku rozpoznawano na podstawie wywiadu (dokładnej ankiety), a badanie endoskopowe pozwalało na ocenę zmian zapalnych przełyku i wykrycie powikłań GERD. Jest to zgodne ze stanowiskiem Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, która opracowała wytyczne dotyczące diagnostyki choroby refluksowej przełyku [7].

Dla oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami zastosowano test U Manna–Whitneya dla zmiennych ilościowych i dokładny dwustronny test Fishera dla zmiennych jakościowych. W analizie niezależnych czynników ryzyka GERD zastosowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej. Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie 134 badanych z udowodnioną angiograficznie chorobą niedokrwienną serca objawy choroby refluksowej przełyku stwierdzono u 46 badanych, co stanowi 34%.

Dokonując analizy statystycznej obu grup chorych, tj. grupy z objawami choroby refluksowej przełyku (GERD+) i grupy bez objawów choroby refluksowej przełyku (GERD-), nie stwierdzono pomiędzy nimi różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania choroby niedokrwiennej serca, występowania i czasu trwania nadciśnienia tętniczego, przebytego zawału serca, palenia papierosów. Stwierdzono jedynie u pacjentów z cukrzycą dłuższy czas jej trwania w grupie GERD+ (tab. 1).

Zmiany zapalne błony śluzowej przełyku wykryto badaniem endoskopowym u 13 chorych. Były one istotnie częstsze w grupie GERD+ (11/46 – 24%) niż w grupie GERD- (2/88 – 2,3%). Najczęściej było to zapalenie przełyku typu A, rzadziej typu B wg klasyfikacji Los Angeles (tab. 2). Nie stwierdzono ani jednego przypadku zapalenia przełyku typu C lub D, co oznacza, że chorzy mieli łagodną postać GERD.

U 3 chorych (5,5%) wykryto przełyk Barretta, w tym u 1 chorego bez typowych dolegliwości charakterystycznych dla GERD. Innych powikłań choroby refluksowej przełyku, jak krwawienie czy zwężenie przełyku, w badanym materiale nie stwierdzono.

Obecność objawów GERD wykazywała 81% czułość i 72% swoistość w przewidywaniu obecności zmian zapalnych lub przełyku Barretta w badaniu endoskopowym.

Przeprowadzając analizę statystyczną, nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem zapalenia przełyku a czasem trwania choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, obecnością przebytego zawału czy cukrzycy.

Przepuklinę rozworu przełykowego stwierdzono istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie GERD+ (48%) niż w grupie GERD- (24%). Jak podają inni autorzy, obecność przepukliny wślizgowej rozworu przełykowego przepony może sprzyjać rozwojowi choroby refluksowej przełyku poprzez osłabienie włókien odnóg mięśniowych przepony i tym samym osłabienie czynności dolnego zwieracza przełyku [8]. Nie mniej jednak przepuklina rozworu przełykowego nie stanowi warunku *sine qua non* rozwoju choroby refluksowej.

T a b e l a 1. **Charakterystyka badanych z objawami GERD (GERD+) i bez objawów GERD (GERD-)**

T a b l e 1. **Characteristics of patients with GERD symptoms (GERD+) and without GERD symptoms (GERD-)**

Charakterystyka badanych / Characteristics of patients	GERD+ (n = 46)	GERD- (n = 88)	Istotność statystyczna p Statistical significance p
Wiek (lata) / Age (years)	60,2 ± 7,5	61,6 ± 8,2	NS
Płeć (M/K) / Gender (M/F)	40/6 (87%/13%)	82/6 (93%/7%)	NS
Czas trwania IHD (lata) / IHD duration (years)	3,9 ± 5,2 lata / years	5,5 ± 6,9 lata / years	NS
Obecność HA / HA presence	29 (63%)	51 (58%)	NS
Czas trwania HA (lata) / HA duration (years)	11,1 ± 9,9 (n = 29)	10,7 ± 8,9 (n = 51)	NS
Obecność DM / DM presence	6 (13%)	19 (22%)	NS
Czas trwania DM (lata) / DM duration (years)	15,3 ± 11,8 (n = 6)	6,1 ± 5,1 (n = 19)	0,036
Przebyty zawał / Underwent infarction	27 (59%)	51 (58%)	NS
Palenie papierosów / Smoking	27 (59%)	45 (51%)	NS

IHD – choroba niedokrwienna serca / ischemic heart disease; HA – nadciśnienie tętnicze / arterial hypertension; DM – cukrzyca / diabetes mellitus

W materiale własnym obecność przepukliny rozworu przełykowego przepony i zmiany zapalne przełyku stanowiły niezależne czynniki powiązane z występowaniem objawów GERD w analizie wieloczynnikowej (tab. 3). Ponadto wykazano, że w grupie chorych z obecnością przepukliny rozworu przełykowego przepony istotnie statystycznie częściej występował zawał serca i palenie papierosów, pomimo że chorzy ci byli młodsi od pacjentów bez przepukliny (tab. 4).

T a b e l a 2. **Zmiany endoskopowe przełyku stwierdzane w grupie chorych z objawami GERD (GERD+) i bez objawów GERD (GERD-)**

T a b l e 2. **Endoscopic changes of oesophagus found in the group of sick with GERD symptoms (GERD+) and without GERD symptoms (GERD-)**

Zmiany endoskopowe / Endoscopic changes	GERD+ (n = 46)	GERD- (n = 88)	Istotność statystyczna Statistical significance
Zapalenie przełyku typu A / Oesophagitis type A	6 (13,0%)	2 (2,3%)	0,02000
Zapalenie przełyku typu B / Oesophagitis type B	5 (10,9%)	0 (0%)	0,00410
Przełyk Barretta / Barrett's oesophagus	2 (4,5%)	1 (1,1%)	NS
Zmiany zapalne (typu A lub B lub przełyk Barretta) Inflammatory changes (type A or B or Barrett's esophagus)	13 (28,3%)	3 (3,4%)	0,00006
Przepuklina rozworu przełykowego / Hiatal hernia	22 (47,8%)	21 (23,8%)	0,00640
Brak zmian / No changes	30 (65,2%)	64 (72,7%)	0,00003

T a b e l a 3. **Analiza regresji logistycznej czynników związanych z występowaniem objawów GERD**

T a b l e 3. **Analysis of logistic regression of factors related to occurrence of GERD symptoms**

Czynniki ryzyka występowania objawów GERD Risk factors of GERD symptoms occurrence	OR	95% CI	Istotność statystyczna Statistical significance
Model 1 (bez uwzględnienia wieku i płci pacjentów) / Model 1 (not including age and gender of patients)			
Zmiany zapalne (typu A lub B lub przełyk Barretta) Inflammatory changes (type A or B or Barrett's oesophagus)	13,38	3,38–52,92	0,00019
Przepuklina rozworu przełykowego / Hiatal Henia	3,49	1,52–7,99	0,0028
Model 2 (z uwzględnieniem wieku i płci pacjentów) / Model 2 (including age and gender of patients)			
Wiek / Age	0,97	0,91–1,02	NS
Płeć męska / Male gender	0,43	0,11–1,68	NS
Zmiany zapalne (typu A lub B lub przełyk Barretta) Inflammatory changes (type A or B or Barrett's oesophagus)	16,00	3,85–66,52	0,00012
Przepuklina rozworu przełykowego / Hiatal henia	2,86	1,20–6,82	0,017

W modelu 1 analizowano łączny wpływ obecności zmian zapalnych w przełyku i przepukliny rozworu przełykowego, a w modelu 2 dodatkowo uwzględniono wiek i płeć pacjentów / Total influence of presence of inflammatory changes of oesophagus and hiatal hernia has been analysed in model 1 and additionally in model 2 age and gender have been taken into consideration

T a b e l a 4. **Charakterystyka badanych z obecną przepukliną rozworu przełykowego przepony (Hernia+) i bez przepukliny (Hernia-)**

T a b l e 4. **Characteristics of patients with hiatal hernia (Hernia+) and without hiatal hernia (Hernia-)**

Charakterystyka badanych Characteristics of patients	Hernia+ (n = 43)	Hernia- (n = 91)	Istotność statystyczna Statistical significance
Wiek (lata) / Age (years)	57,9 ± 7,0	62,6 ± 8,0	0,0025
Płeć (M/K) / Gender (M/F)	37/6	85/6	NS
Czas trwania IHD (lata) IHD duration (years)	4,3 ± 5,0	5,3 ± 7,0	NS
Obecność HA / HA presence	22 (51,6%)	58 (63,7%)	NS
Obecność DM / DM presence	6 (13,9%)	19 (20,8%)	NS
Przebyty zawał / Underwent infarction	31 (72,0%)	47 (51,0%)	0,0380
Palenie papierosów / Smoking	31 (72,0%)	41 (45,0%)	0,0051
Zapalenie przełyku A / Oesophagitis type A	2 (4,6%)	6 (6,6%)	NS
Zapalenie przełyku B / Oesophagitis type B	3 (7,0%)	2 (2,2%)	NS
Przełyk Barretta / Barrett's oesophagus	0 (0,0%)	3 (3,3%)	NS

IHD – choroba niedokrwienna serca / ischemic heart disease; HA – nadciśnienie tętnicze / arterial hypertension; DM – cukrzyca / diabetes mellitus

Dyskusja

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowań na chorobę refluksową przełyku, która może przebiegać pod postacią „maski sercowej", powodując dolegliwości typowe dla choroby niedokrwiennej serca. Współistnienie tych dwóch chorób, wpływ wzajemnych powiązań patogenetycznych na przebieg kliniczny obu schorzeń, stanowi obecnie przedmiot dociekań naukowych.

W materiale własnym u 34% chorych z udowodnioną angiograficznie chorobą wieńcową stwierdzono objawy choroby refluksowej przełyku. Spośród tych osób zmiany zapalne przełyku wykryto jedynie u 24% badanych, a u 4% stwierdzono przełyk Barretta. Oznacza to, że duża grupa chorych (72% badanych) z typowymi objawami dla GERD nie ma żadnych cech uszkodzenia śluzówki przełyku w badaniu endoskopowym.

Na podstawie danych z piśmiennictwa ocenia się, że u ok. 40–60% chorych z typowym obrazem klinicznym choroby refluksowej przełyku nie występują żadne uszkodzenie śluzówki przełyku w badaniu endoskopowym. Nawet 24-godzinna pH-metria nie wykrywa incydentów patologicznego zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku u tych chorych [9]. Badania *Fitzgeralda i wsp.* potwierdzają brak cech uszkodzenia śluzówki przełyku u ok. 60% chorych z typowym obrazem klinicznym choroby refluksowej przełyku, przy czym zapalenie przełyku występowało u ok. 30% chorych, a przełyk Barretta u ok. 10% badanych, a więc nieco częściej niż w materiale własnym [10]. Wydaje się więc, że u pacjentów z chorobą wieńcową częściej niż w innych wcześniej badanych grupach objawom GERD nie towarzyszą endoskopowe cechy uszkodzenia śluzówki przełyku.

Pozostaje pytanie, ile incydentów kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego wywołującego ból za mostkiem jest odbieranych jako ból wieńcowy? Być może chorzy nie potrafią zróżnicować pochodzenia bólu za mostkiem. W piśmiennictwie ocenia się, że 20–67% przypadków bólu za mostkiem u osób z chorobą niedokrwienną serca może być spowodowanych chorobą refluksową przełyku [11, 12].

Kolejnym istotnym zagadnieniem jest możliwość związku epizodów refluksu z występowaniem rzeczywistego niedokrwienia mięśnia sercowego i zaburzeniami rytmu serca. Wykazano istnienie powiązań patofizjologicznych pomiędzy dolnym zwieraczem przełyku a sercem, które powodują upośledzenie krążenia wieńcowego. *Chauhan i wsp.* udowodnili, że podczas ekspozycji przełyku na kwas solny dochodzi do redukcji przepływu wieńcowego ocenianego za pomocą dopplerowskiej ultrasonografii wewnątrzwieńcowej [13]. Co ciekawe, spadek przepływu wieńcowego zaobserwowano zarówno u chorych z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi (kardiologiczny zespół X), jak i z miażdżycą naczyń wieńcowych. Jedynie u chorych po transplantacji serca nie stwierdzono redukcji przepływu krwi, co tłumaczono odnerwieniem serca i brakiem reakcji na odruchy trzewne [13].

Dobrzycki i wsp. przeprowadzili badania w grupie chorych z udowodnioną angiograficznie chorobą wieńcową, oceniając wpływ epizodów kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego na epizody niedokrwienia stwierdzane w 24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera [11]. Stwierdzili oni, że kwaśny refluks żołądkowo-przełykowy może indukować niedokrwienie mięśnia sercowego, co obrazuje obniżenie odcinka ST w badaniu EKG. Z kolei *Budzyński i wsp.* nie wykazali zależności pomiędzy obecnością epizodów patologicznego refluksu przełykowego a istotnym obniżeniem odcinka ST w trakcie próby wysiłkowej EKG [14]. Niemniej jednak badacze twierdzą, że u tych chorych dochodzi do spadku perfuzji wieńcowej poprzez wzrost oporu w mikrokrążeniu, co udowodnili badaniem scyntygraficznym serca. W tym kontekście należy zastanowić się nad wartością diagnostyczną próby wysiłkowej u chorych z GERD, co sygnalizują autorzy.

Tougas i wsp. badali wpływ trzewnej percepcji bodźców u chorych z przełykiem nadwrażliwym na zmienność rytmu zatokowego, dokonując infuzji kwasu solnego do przełyku. Wykazali oni, że u chorych z przełykiem nadwrażliwym dochodzi do znamiennych statystycznie różnic w funkcjonowaniu autonomicznego układu wegetatywnego przejawiających się wzrostem podstawowej częstości serca i pobudzeniem układu sympatycznego w warunkach podstawowych i podczas ekspozycji na kwas [15].

Wsteczny refluks żołądkowo-przełykowy może wyzwalać nieprawidłowe odruchy trzewne, a zwłaszcza odruchy przełykowo-sercowe, wpływające na funkcjonowanie układu krążenia. Znaczenie odruchu trzewnego przełykowo-sercowego potwierdzają badania *Bortolottiego i wsp.* przeprowadzone w grupie osób bez choroby wieńcowej i z udowodnioną chorobą niedokrwienną serca. W obu grupach zaobserwowano występowanie zaburzeń rytmu serca po mechanicznej stymulacji balonem przełyku [16]. Podobnie u chorych z napadowym migotaniem przedsionków występowały objawy dysfagii, co również wskazuje na pobudzenie odruchu wagalnego sercowo-przełykowego.

Podobny wpływ układu autonomicznego obserwuje się w stanach stresu, napięcia i lęku, kiedy wzrasta aktywność układu sympatycznego. Z tego względu sytuacje stresowe mogą u tych osób nasilać nie tylko dolegliwości związane z „przełykiem nadwrażliwym", ale i wywoływać tachykardię oraz dysrytmię.

W materiale własnym przeprowadzona analiza statystyczna wykazała zależność pomiędzy występowaniem przepukliny rozworu przełykowego przepony a chorobą refluksową przełyku, przebytym zawałem serca i paleniem papierosów. Nie można wykluczyć, że częstsze występowanie zawału u pacjentów z przepukliną wiązało się z nasileniem niedokrwienia mięśnia sercowego prowokowanym przez refluks, lecz udowodnienie tej hipotezy wymagałoby wykonania badań prospektywnych. Być może za ich powiązanie były odpowiedzialne wspólne czynniki ryzyka nieanalizowane w pracy (np. otyłość).

Skoro ekspozycja przełyku na kwas solny może wywołać spadek perfuzji wieńcowej, to czy niedokrwienie mięśnia sercowego ma wpływ na refluks żołądkowo-przeły-

kowy? Udowodniono, że stymulacja sercowych receptorów nerwu błędnego zlokalizowanych w nasierdziu powoduje spadek napięcia dolnego zwieracza przełyku. Czynnikiem stymulującym receptory była bradykinina, która jest uwalniana podczas bólu wieńcowego [17]. Możliwe jest, że takie powiązania patogenetyczne są odpowiedzialne za obserwowane częste występowanie objawów GERD bez towarzyszących zmian śluzówki przełyku u pacjentów z chorobą wieńcową.

Skojarzone występowanie dwóch chorób – GERD i choroby niedokrwiennej serca *Budzyński i wsp.* określają mianem „zespołu nakładania" [18]. *Botoman* uważa, że w przypadku oporności choroby wieńcowej na leki i utrzymywaniu się dolegliwości należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku GERD [19]. W przypadku podejrzenia GERD użyteczny okazał się test z inhibitorem pompy protonowej. Polega on na podaniu inhibitora pompy protonowej w podwójnej dawce porannej i pojedynczej wieczornej na 30 min przed posiłkiem [8]. Wysoką czułość i specyficzność tego testu potwierdzili *Xia i wsp.*, którzy w grupie chorych z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w badaniu angiograficznym i bez cech uszkodzenia śluzówki przełyku zastosowali inhibitor pompy protonowej, obserwując znamienne statystycznie zmniejszenie incydentów bólowych za mostkiem w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo [20].

Korzystny wpływ zastosowania inhibitora pompy protonowej wykazano u chorych z GERD i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca. *Świątkowski i wsp.* udowodnili, że u 79% badanych po dwutygodniowym leczeniu rabeprazolem następuje poprawa kliniczna, tj. mniejsza częstość incydentów wieńcowych w postaci bólów dławicowych za mostkiem i lepsza tolerancja wysiłku w próbie wysiłkowej EKG [21]. Niestety, badanie nie zostało przeprowadzone w sposób randomizowany, a angiografię naczyń wieńcowych wykonano jedynie u 6 chorych.

Na postawie wyników uzyskanych przez autorów ww. prac można wysunąć hipotezę, że inhibitory pompy protonowej powinny być włączone do leczenia u chorych z tzw. oporną chorobą wieńcową, niereagującą na dotychczas stosowane leki z grupy ß-blokerów, inhibitorów enzymu konwertazy czy blokerów kanału wapniowego, bowiem te grupy leków wpływają niekorzystnie na dolny zwieracz przełyku, obniżając jego napięcie i powodując refluks żołądkowo-przełykowy.

Wnioski

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca często występują objawy choroby refluksowej przełyku, którym w większości przypadków nie towarzyszą cechy uszkodzenia śluzówki przełyku. Przeprowadzenia dalszych badań wymaga potwierdzenie i wyjaśnienie zaobserwowanego związku pomiędzy obecnością przepukliny rozworu przełykowego i przebytego zawału serca.

Piśmiennictwo

1. *Kamolz T., Pointer R.*: Gastroesophageal reflux disease. Heart-burn from a psychological view. Minerva Gastroenterol. Dietol. 2004, 50, 261–268.
2. *Marcinkowska-Bachlińska M., Małecka-Panas E.*: Rola wzoru zachowania Typu A w patogenezie choroby refleksowej. Przegl. Gastrol. 2006, 1 (2), 98–104.
3. *Świątkowski M., Budzyński J.*: Gastroenterologiczne przyczyny dolegliwości kardiologicznych. Kardiol. Pol. 2002, 57, 262–267.
4. *Bernstein L.M., Baker L.A.*: A clinical test for esophagitis. Gastroenterology, 1958, 34, 760–781.
5. *Frobert O., Funch-Jensen P., Bagger P.D.*: Diagnostic value of esophageal studies in patients with angina-like chest pain and normal coronary arteries. Ann. Inter. Med. 1996, 124, 959–969.
6. *Orski J., Pawlik T., Bednarz S., Grodziski T.*: Wpływ posiłku na obraz elektrokardiogramu u osób z chorobą niedokrwienną serca. Przegl. Lek. 2003, 60, 11, 671–674.
7. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: Choroba refluksowa przełyku. Gastroneterol. Pol. 2005, 12, 4.
8. *Wocial T.*: Choroby przełyku w praktyce internistycznej – wybrane zagadnienia. Pol. Arch. Med. Wewn. 2004, Materiały XXXV Zjazdu TIP, 281–284.
9. *Klinkenberg-Knol E.C., Castell D.O.*: Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Ed. D.O. Castell. The esophagus Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, 375–388.
10. *Fitzgerald R., Onwuegbusi B., Bajaj-Eliot M.*: Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. Gut, 2002, 50, 45–49.
11. *Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Musiał W.*: Choroba niedokrwienna serca a choroba refluksowa przełyku – ocena za pomocą jednoczasowego 24-godzinnego monitorowania EKG i pH przełyku. Przegl. Lek. 2002, 59, 9, 675–677.
12. *Cooke O., Singh S., Richter J.E., Hewson E.G.*: The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. Ann. Int. Med. 1992, 117, 824–826.
13. *Chauhan A., Petch M.C., Schofield P.M.*: Cardioesophageal reflex in humans as mechanism for "linked angina". Eur. Heart. J. 1996, 17, 407–410.
14. *Budzyński J., Świątkowski. M, Kłopocka M., Fabisiak J.*: Zależność wyników elektrokardiograficznej próby wysiłkowej od pH wewnątrzprzełykowego u mężczyzn z nietypowymi bólami w klatce piersiowej. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000, 3, 4, 133–138.
15. *Tougas G., Spaziani R., Hollerbach S.*: Cardiac autonomic function oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. Gut, 2001, 49, 706–712.
16. *Bortolotti M., Marzocchi A., Bacchelli S.*: The esophagus as a possible cause of chest pain in patients with and without angina pectoris. Hepatogastroenterology, 1990, 37, 360–365.
17. *Caldwell M.T.P., Byrne P.J., Marks P.*: Bradykinin, coronary artery disease and gastro-oesophageal reflux. Br. J. Surg. 1994, 81, 1462–1467.
18. *Budzyński J., Kłopocka M., Świątkowski M.*: Choroba refluksowa przełyku jako ważny element diagnostyki różnicowej bólu w klatce piersiowej. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999, 3, (9), 807–814.
19. *Botoman A.V.*: Noncardiac chest pain. J. Clin. Gastroenterol. 2002, 34 (1), 6–14.
20. *Xia H.H.X., Lai K.C., Hu N.Y.H, Wong W.M., Hui C.P., Chen W.H., Chan C.K.*: Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003, 17, 369–377.
21. *Świątkowski M, Budzyński J., Kłopocka M., Pulkowski G.*: Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. Med. Sci. Monit. 2004, 10, 9, 524–529.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 47–51

DANUTA BOBROWSKA-SNARSKA, LIDIA OSTANEK, MAREK BRZOSKO

EOZYNOFILOWE ZAPALENIE POWIĘZI – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

EOSINOPHILIC FASCIITIS – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Marek Brzosko*

Summary

Eosinophilic fasciitis is a rare disease classified by some authors to scleroderma like syndromes. It occurs the most frequently between the second and the sixth decade of life, mainly in Caucasians. It usually appears in young males and exceptionally in children. It has an abrupt onset. The etiology of this disease is unknown. Hardening of the skin and subcutaneous tissue, eosinophilia in peripheral blood and hypergammaglobulinaemia are the most characteristic features of the disease. Inflammation and fibrosis of the fascia that spreads over into the deeper layers of skin and muscles are typical for its histological picture. The infiltration is composed of the lymphocytes, plasmocytes and eosinophiles. The involvement of internal organs in the course of the disease is rare. The course of eosinophilic fasciitis can be different. Prognosis is generally good, however recurrences of the disease can happen. The treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or with glucocorticosteroids is not satisfactory in some cases. It is not uncommon that intense immunosuppressive treatment is required.

K e y w o r d s: *eosinophilic fasciitis* – immunologic disturbances – histopathology – immunosuppressive treatment.

Streszczenie

Eozynofilowe zapalenie powięzi (EZP) jest rzadko występującą chorobą zaliczaną przez niektórych autorów do zespołów twardzinopodobnych. Najczęściej występuje między drugą i szóstą dekadą życia, głównie u przedstawicieli rasy kaukaskiej. Dotyczy zwykle młodych mężczyzn, a wyjątkowo dzieci. Zaczyna się na ogół nagle. Etiologia choroby jest nieznana. Charakteryzuje się symetrycznym stwardnieniem skóry i tkanki podskórnej oraz eozynofilią we krwi obwodowej i hipergammaglobulinemią. Cechą charakterystyczną w badaniu histopatologicznym jest zapalenie i włóknienie powięzi, które w czasie trwania choroby może się rozprzestrzeniać na głębiej położone warstwy skóry i mięśni. Naciek złożony jest głównie z limfocytów, plazmocytów i eozynofilów. W przebiegu choroby rzadko dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych.

Przebieg EZP może być różny. Rokowanie na ogół jest dobre, choć obserwowane są nawroty aktywności choroby. Odpowiedź na leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi i/lub glikokortykosteroidami w niektórych przypadkach jest niezadowalająca. Nierzadko konieczne jest intensywne leczenie immunosupresyjne.

H a s ł a: eozynofilowe zapalenie powięzi – zaburzenia immunologiczne – badanie histopatologiczne – leczenie immunosupresyjne.

*

W 1994 r. *Shulman i wsp.* [1] opisali 2 pacjentów ze zmianami skórnymi przypominającymi twardzinę, eozynofilią we krwi obwodowej i hipergammaglobulinemią. Początkowo chorobę tę traktowano jako twardzinę przebiegającą bez objawu Raynauda i zajęcia narządów wewnętrznych, dobrze odpowiadającą na leczenie glikokortykosteroidami.

Późniejsze obserwacje i pojawiające się nowe kazuistyczne doniesienia pozwoliły na wyodrębnienie eozynofilowego zapalenia powięzi (EZP) jako rzadko występującej jednostki chorobowej o innym niż twardzina obrazie klinicznym. Do chwili obecnej nie ustalono jej miejsca w klasyfikacji chorób reumatycznych. Ujednolicenie nomenklatury, coraz większa liczba doniesień pogłębiających wiedzę na temat tej jednostki chorobowej spowodowały, że większość autorów [2, 3, 4] traktuje EZP jako odrębną, niezależną jednostkę nozologiczną. Obecną nazwę dla tej choroby zaproponowali *Rodnan G. i wsp.* [5] w 1975 r., jakkolwiek niektórzy autorzy zaliczają ją do zespołów twardzinopodobnych [6, 7, 8], a jeszcze inni uważają za jeden z wariantów twardziny [9, 10, 11].

W 1981 r. na I Zjeździe Reumatologicznym w Neapolu poświęconym EZP, zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego [12, 13], jednostka ta zakwalifikowana została do grupy układowych chorób tkanki łącznej. Większość doniesień na temat EZP stanowią opisy pojedynczych przypadków, tylko nieliczne prace dotyczą większych grup chorych, co utrudnia opracowanie standardów diagnostycznych i terapeutycznych.

Ciągle brak jest sprecyzowanych, udowodnionych poglądów na temat etiologii EZP. Wystąpienie objawów może być poprzedzone intensywnym wysiłkiem fizycznym, zwłaszcza u osób mało aktywnych na co dzień [14, 15, 16], urazem [12, 17], długotrwałą ekspozycją na zimno [6], spożywaniem preparatów L-tryptofanu [8, 14, 18], zakażeniem krętkiem *Borrelia burgdorferi* [19, 20], stosowaniem leków (statyn, fenytoiny) [21]. Wiodące znaczenie w etiopatogenezie choroby wydają się mieć zaburzenia immunologiczne, za czym przemawiać może zwiększona liczba komórek plazmatycznych w zmienionej powięzi i skórze oraz szpiku kostnym, z towarzyszącą eozynofilią we krwi obwodowej i hipergammaglobulinemią [1, 16]. Hipotezę tę popierać może również współwystępowanie EZP z chorobami takimi jak: zespół Sjögrena, wole Hoshimoto, choroba Gravesa–Basedowa [22, 23]. W tym zakresie istotne znaczenie mają prace, w których wykazano występowanie złogów immunoglobulin i czynnika C3 układu dopełniacza w powięzi i zmienionej zapalnie skórze [24, 25, 26].

Istnieją sugestie, że duże obciążenia fizyczne mogą wywoływać odpowiedź antygenową w obrębie powięzi i tkanki podskórnej, co staje się przyczyną patologicznych zmian występujących w różnych chorobach przebiegających z zapaleniem i włóknieniem tkanki podskórnej oraz powięzi mięśniowej, takich jak: twardzina ograniczona głęboka, *lupus panniculitis*, przewlekły obrzęk limfatyczny, przewlekła niewydolność żylna, reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi i inne [27]. Pozostali autorzy [28] uważają, że EZP cechuje unikalny obraz reakcji skóry na różne czynniki stymulujące.

Sugeruje się, że istotną rolę w patogenezie włóknienia odgrywa eozynofilia. Eozynofile biorą niewątpliwy udział w aktywacji fibroblastów. Wykazano, że aktywowane eozynofile wykazują ekspresję genu dla fibrogennego, cytokinowego transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGFβ1) [29]. Zwiększoną ekspresję TGFβ1 stwierdzono w komórkach nacieku w powięzi i mięśniach. Wykazano, że czynnikiem odpowiedzialnym za produkcję, aktywację, adhezję i degranulację eozynofili jest interleukina-5 (Il-5), której podwyższone stężenie stwierdzono u chorych na EZP. Wysokie stężenie Il-5 pozostaje w ścisłym związku z wysokim stężeniem TGFβ1 i w następnym etapie – czynnika nekrotyzującego (*tumor necrosis factor* – TNFα).

Niektórzy autorzy podważają znaczenie eozynofilii w patogenezie EZP, dowodząc, że eozynofilia we krwi obwodowej i naciekach zapalnych stwierdzana w ostrej fazie choroby jest tylko wtórną reakcją na czynniki chemotaktyczne produkowane przez skumulowane w naciekach zapalnych komórki, np.: limfocyty czy komórki tuczne.

Inne hipotezy sugerują znaczenie stymulacji fibroblastów przez cytokiny pochodzące z komórek nacieku zapalnego. W obrazie patogenetycznym choroby uwzględnia się udział metaloproteinazy-1 (TIMP-1), której stężenie uważane jest za serologiczny marker aktywności choroby [17, 30]. Transformujący czynnik wzrostu β1 oraz interleukina-4 (Il-4) i interleukina-13 (Il-13) są czynnikami stymulującymi fibroblasty.

Komórkami biorącymi udział w procesie zapalnym w EZP są przede wszystkim makrofagi i limfocyty T CD8+. Sugeruje to znaczący udział cytotoksycznej odpowiedzi komórkowej w patogenezie włóknienia w przebiegu EZP. Dobra odpowiedź na cymetydynę potwierdza udział limfocytów w patogenezie EZP [31].

Choroby tarczycy pod postacią np. zapalenia tarczycy są uwzględniane jako jeden z czynników wyzwalających rozwój EZP. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy opisywano w nielicznych tylko przypadkach EZP. Część z nich współistniała z powikłaniami hematologicznymi (anemia aplastyczna, nowotwory układu krwiotwórczego) [32]. W obserwacji autorów [33] w grupie 5 chorych na EZP, u 4 występowały przeciwciała przeciwtarczycowe, co może potwierdzać udział tych mechanizmów w rozwoju choroby.

Choroba u większości chorych zaczyna się nagle, występuje głównie u przedstawicieli rasy kaukaskiej, najczęściej między 2. a 6. dekadą życia. Dotyczy szczególnie mężczyzn pomiędzy 50. a 60. rokiem życia [6, 14]. Opisywano pojedyncze przypadki wystąpienia EZP u rocznego [17] i 4-letniego dziecka [34]. Najważniejszym objawem są zmiany skórne pod postacią stwardnienie skóry i tkanki podskórnej. Cechy charakterystyczne zmian skórnych:

– wystąpienie zmian może poprzedzać osutka odropodobna, wykwity o charakterze rumienia, niekiedy świąd [2],

– obrzęk, uciskowa bolesność skóry i tkanki podskórnej [12],

– powierzchnia skóry nieregularna, guzowata, twarda, o wyglądzie „skórki pomarańczy" [2, 35],

– zaburzenia pigmentacji – odbarwienia lub przebarwienia w fazie zejściowej zmian [36],

– wzmożone napięcie skóry i tkanki podskórnej, które może prowadzić do ograniczenia ruchomości w dużych stawach i przykurczu w małych [6, 20],
– zajęcie skóry głównie kończyn, tułowia i szyi, wyjątkowo rzadko twarzy, rąk i stóp [14],
– zmiany symetryczne z lokalizacją ogniskową, która może wykazywać tendencję do szerzenia się na proksymalne części kończyn [15, 37],
– wyjątkowo rzadkie występowanie objawu Raynauda i/lub guzków reumatoidalnych [26, 38, 39].

Charakterystycznym objawem jest objaw bruzdy (w uniesionej kończynie tworzą się linijne zagłębienia nad powierzchownie przebiegającymi żyłami) [12, 33, 40].

We wczesnym okresie choroby częstym objawem są bóle, rzadziej zapalenie stawów obwodowych o różnej lokalizacji [15, 41]. Często występuje zespół kanału nadgarstka [15, 42], czasami parestezje dotyczące palców rąk bez cech zespołu kanału nadgarstka.

Osłabienie siły mięśniowej oraz ból mięśni zgłaszane są przez większość chorych z EZP [41, 43]. W pojedynczych przypadkach obserwowano wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) i aldolazy sugerujący uszkodzenie mięśni [37]. Niektórzy autorzy negują wzrost stężenia CPK w EZP, który może być wynikiem obecności inhibitorów CPK w tej grupie chorych, stąd większe znaczenie diagnostyczne przypisuje się wysokim stężeniom aldolazy.

Występowanie objawów hematologicznych nie jest częste. Stwierdzano u chorych: niedokrwistość aplastyczną, hemolityczną, małopłytkowość, chłoniaki i białaczkę limfocytową typu B [2, 7, 37]. Obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia zespołów mielodysplastycznych [9, 38]. Opisywano również nieliczne przypadki współwystępowania EZP z sarkoidozą [44, 45].

Występowanie zmian narządowych w przebiegu EZP nie jest częste, jednak wymagają one uwzględniania w diagnostyce różnicowej. Do najczęściej opisywanych zalicza się:
– splenomegalię [31],
– zmiany restrykcyjne w płucach [37],
– zaburzenia perystaltyki przełyku [8],
– neuropatię obwodową [2],
– autoimmunnologiczne zapalenie tarczycy [46],
– limfadenopatię [2],
– zapalenie osierdzia [47],
– colitis [47],
– kłębuszkowe zapalenie nerek [47].

Badania odczynów ostrej fazy: odczyn opadania krwinek czerwonych (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), jak również eozynofilia we krwi obwodowej są bardzo istotnymi elementami diagnostycznymi dla EZP. Wartości OB mogą zachowywać się bardzo różnie, od zupełnie prawidłowych [39, 43], poprzez umiarkowanie podwyższone [18, 48, 49] do wysokich [18, 38]. Eozynofilia we krwi obwodowej (20–30%) z reguły występuje w początkowej fazie choroby oraz w czasie jej nawrotu [11, 43]. Inne wartości morfologii krwi obwodowej są prawidłowe.

Do często opisywanych odchyleń w badaniach laboratoryjnych należy hipergammaglobulinemia, najczęściej o charakterze poliklonalnym, zwykle dotycząca immunoglobuliny IgG i/lub IgA, opisywana u ok. 65% chorych [37].

Istotną cecha różnicującą w diagnostyce EZP jest nieobecność czynnika reumatoidalnego (RF) i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), jakkolwiek niektórzy autorzy, w tym niniejszego doniesienia, obserwowali występowanie ANA u pojedynczych chorych. Pacjenci tacy wymagają wnikliwej obserwacji celem wykluczenia zespołów twardzinopodobnych i innych chorób tkanki łącznej [2, 15, 48]. W surowicy chorych na EZP można stwierdzić obecność krążących kompleksów immunologicznych, których stężenie koreluje bardziej z aktywnością choroby niż z eozynofilią we krwi obwodowej [6].

Według niektórych autorów obecność kompleksów immunologicznych może być markerem zwiększonego ryzyka przedłużania się aktywności choroby bądź tendencji do jej nawrotów. Stężenie dopełniacza jest najczęściej prawidłowe, rzadziej obniżone, czemu może towarzyszyć obecność krioglobulinemii. Obecność złogów immunoglobulin, zwykle IgG i składników dopełniacza, opisywano również w zmienionych zapalnie tkankach [49, 50].

Nieswoiste odchylenia w badaniach laboratoryjnych szybko się normalizują pod wpływem leczenia prednizonem, nawet jeśli zmiany skórne się nie zmieniają, a nawet nasilają [51].

O ostatecznym rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne głębokiego wycinka skórno-mięśniowego. Obraz histopatologiczny w EZP różni się w zależności od fazy choroby. W pierwszej fazie dominują objawy zapalenia stwierdzane w skórze, tkance podskórnej, powięzi i mięśniach. Najbardziej nasilone są w powięzi. W zapalnie zmienionych tkankach stwierdza się naciek złożony z granulocytów kwasochłonnych, limfocytów, komórek plazmatycznych i histiocytów. W późniejszym okresie choroby dominują objawy zwłóknienia tkanek i pogrubienia powięzi, które mogą być nie do odróżnienia od obrazu występującego w twardzinie układowej. Według *Wojas-Pelc i wsp.* [31], niezależnie od okresu choroby zmiany nie dotyczą naskórka. Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu zmian o typie zapalenia naczyń w przebiegu EZP [52, 53].

W badaniach z ostatnich lat wykazano przydatność tomografii rezonansu magnetycznego (MR) w diagnostyce i monitorowaniu zmian w obrębie powięzi, tkanki mięśniowej i podskórnej w przebiegu EZP. W aktywnej fazie choroby podkreśla się charakterystyczny obraz, wynikający z pogrubienia powięzi, ulegający wzmocnieniu w sekwencji T2, po podaniu kontrastu. Zmiany obrzękowe obserwowane były również w obrębię przylegających do powięzi włókien mięśniowych. Niewykluczone, że badanie MR będzie przydatne w diagnostyce wczesnej fazy choroby jeszcze przed uzyskaniem wyniku histopatologicznego. Należy jednak pamiętać, że obraz ten nie jest swoisty tylko dla EZP i powinien być uzupełniony badaniem histopatologicznym. Może być natomiast przydatny przy wyborze miejsca biopsji tkanek [54, 55, 56].

Do ustalenia rozpoznania eozynofilowego zapalenia powięzi konieczne jest spełnienie następujących kryteriów [14]:

1) stwardnienie i włóknienie tkanek miękkich, które często początkowo dotyczy kończyn, ale zwykle z zaoszczędzeniem ich części dystalnych (dłonie i stopy),

2) brak objawu Raynauda i objawów zajęcia narządów (występujących w twardzinie),

3) w badaniu histopatologicznym obecność nacieków limfoplazmatycznych w powięzi ze zmienną liczbą eozynofilów, brak zmian nekrotycznych w naczyniach.

Jakkolwiek brak objawu Raynauda i brak odchyleń w badaniu kapilaroskopowym jest charakterystyczny dla EZP u dorosłych, to u dzieci objaw Raynauda i hepatosplenomegalia mogą należeć do obrazu choroby i mogą być markerem dobrej odpowiedzi na glikokortykosteroidy [57]. Następną odmiennością obrazu klinicznego EZP u dzieci jest zajęcie skóry twarzy i dłoni [57].

Leczenie EZP jest trudne. Brak jest standardów postępowania farmakologicznego. Istnieją opinie, że nie wszyscy pacjenci wymagają leczenia, ponieważ w niektórych przypadkach opisywano samoistne remisje. Podstawowe znaczenie w leczeniu ma glikokortykoterapia [4, 14, 15, 41, 43]. W przypadkach nieodpowiadających na glikokortykosteroidy stosowano:

- hydroksychlorochinę [58],
- azatioprynę [58],
- metotreksat [41].

W przypadkach opornych na leczenie stosuje się cyklofosfamid, cyklosporynę A, globulinę przeciwtymocytarną [4, 59]. Dobre wyniki leczenia uzyskiwano też po zastosowaniu H2-blokerów (cymetydyny i cytrezyny) [60]. Wykazano, że cymetydyna jako antagonista receptora H2 działa nie tylko na komórki tuczne, ale może wywierać wpływ na subpopulację limfocytów obwodowych, na powierzchni których występuje również receptor H2. Opisywano korzystną odpowiedź na fotochemioterapię UVA z użyciem psoralenu [2].

Doniesienia na temat skuteczności kolchicyny i d-penicylaminy są mniej zachęcające [41]. Przypadki oporne na leczenie wymagają stosowania skojarzonego leczenia immunosupresyjnego [4, 37, 41, 59]. Zróżnicowany obraz kliniczny EZP, różna odpowiedź na stosowane leczenie, niewielka ilość doniesień na temat tej jednostki chorobowej i brak doświadczeń co do skuteczności leczenia powodują, że każda nowa obserwacja może okazać się przydatna w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. *Shulman L.E.*: Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? J. Rheumatol. 1984, 11, 569–570.
2. *Varga J., Griffin R., Newman J.H., Jimenez S.A.*: Eosinophilic fasciitis is clinically distinguishable from the eosinophilia-myalgia syndrome and is not associated with L-tryptophan use. J. Rheumatol. 1991, 18, 259–263.
3. *Bertken R., Shaller D.*: Chronic progressive eosinophilic fasciitis: report of a 20-year failure to attain remission. Ann. Rheum. Dis. 1983, 42, 103–105.
4. *Valencia I.C., Chang A., Kirsner R.S., Kerdel F.A.*: Eosinophilic fasciitis responsive to treatment with pulsed steroids and cyclosporine. Int. J. Dermatol. 1999, 38, 369–372.
5. *Rodnan G.P., DiBartolomeo A.G., Medsger T.A.*: Eosinophilic fasciitis:report of six cases of a newly recognised scleroderma-like syndrome. Arthritis Rheum. 1975, 18, 525.
6. *Małdyk H., Jędryka-Góral A., Połowiec Z.*: Fasciitis eosinophilica in the light of observed cases. Reumatologia, 1983, 21, 277–284.
7. *Bachmeyer C., Monge M., Dhôte R., Sanguina M., Aractingi S., Mougeot-Martin M.*: Eosinophilic fasciitis following idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Hashimoto's disease. Dermatology, 1999, 199, 282.
8. *Silver R.M., Heyes M.P., Maize J.C., Quearry B., Vionnet-Fuasset M., Sternberg E.M.*: Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. N. Engl. J. Med. 1990, 29, 874–881.
9. *Fleming C.J., Clarke P., Kemmett D.*: Eosinophilic fasciitis with myelodysplasia responsive to treatment with cyclosporin. Br. J. Dermatol. 1997, 136, 297–298.
10. *Jarratt M., Bybee J.D., Ramsdell W.*: Eosinophilic fasciitis: an early variant of scleroderma. J. Am. Acad. Dermatol. 1979, 1, 221–226.
11. *Cramer S.F., Kent L., Abramowsky C., Moskowitz R.W.*: Eosinophilic fasciitis. Immunopathology, ultrastructure, literature review, and consideration of its pathogenesis and relation to scleroderma. Arch. Pathol. Lab. Med. 1982, 106, 85–91.
12. *Samborski W., Żaba W.*: Zastosowanie dożylnej pulsacyjnej terapii glikokortykosteroidami u chorego na eozynofilowe zapalenie powięzi. Derm. Klin. 2000, 2, 33–36.
13. *Schumacher H.R.*: ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. Arthitis Rheum. 1983, 26, 1029–1032.
14. *Martin R.W., Duffy J., Lie J.T.*: Eosinophilic fasciitis associated with use of L-tryptophan: a case-control study and comparison of clinical and histopathologic features. Mayo Clin. Proc. 1991, 66, 892–898.
15. *Lakhanpal S., Ginsburg W.W., Michet C.J., Doyle J.A., Moore S.B.*: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin. Arthritis Rheum. 1988, 17, 221–231.
16. *Wojas-Pelc A., Wielowieyska-Szybińska D., Lipko-Godlewska S.*: Eosinophilic fasciitis current knowledge. Przegl. Lek. 2003, 60, 116–119.
17. *Antic M., Lautenschlager S., Itin P.H.*: Eosinophilic fasciitis 30 years after – what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. Dermatology, 2006, 213, 93–101.
18. *Kaufman L.D., Seidman R.J., Gruber B.L.*: L-tryptophan-associated eosinophilic perimyositis, neuritis, and fasciitis. A clinicopathologic and laboratory study of 25 patients. Medicine (Baltimore), 1990, 69, 187–199.
19. *Granter S.R., Barnhill R.L., Duray P.H.*: Borrelial fasciitis: diffuse fasciitis and peripheral eosinophilia associated with Borrelia infection. Am. J. Dermatopathol. 1996, 18, 465–473.
20. *Mosconi S., Streit M., Brönimann M., Braathen L.R.*: Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). Dermatology, 2002, 205, 204–206.
21. *DeGiovanni C., Chard M., Woollons A.*: Eosinophilic fasciitis secondary to treatment with atorvastatin. Clin. Exp. Dermatol. 2006, 31, 131–132.
22. *Smiley A.M., Husain M., Indenbaum S.*: Eosinophilic fasciitis in association with thyroid disease: a report of three cases. J. Rheumatol. 1980, 7, 871–876.
23. *Crofford L.J.*: Connective tissue disorders. In: Rheumatology. Eds: J.H. Klippel, P.A. Dieppe. Mosby-Tear Book 2000.
24. *Małdyk H., Jędryka-Góral A.*: Twardzina układowa i eozynofilowe zapalenie powięzi (fasciitis eosynophilica). In: Postępy reumatologii. Ed. M. Sadowska-Wróblewska. CMPK, Warszawa 1996, 102.
25. *Maddison P.J.*: Eosinophilic fasiitis. Br. J. Rheumatol. 1990, 29, 81–82.
26. *Michet C.J. Jr., Doyle J.A., Ginsburg W.W.*: Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. Mayo Clin. Proc. 1981, 56, 27–34.

27. *Blaser K.U., Steiger U., Würsch A., Speck B.*: Eosinophilic fasciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example. Schweiz. Med. Wochenschr. 1989, 119, 1899–1906.
28. *Naschitz J.E., Boss J.H., Misselevich I., Yeshurun D., Rosner I.*: The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathologic features. Medicine (Baltimore), 1996, 75, 6–16.
29. *Ohno L., Lea R.G., Flanders K.C.*: Eosinophiles in chronically inflamed human upper airway express transforming growth factor-beta 1 gene (TGFbeta1). J. Clin. Invest. 1992, 89, 1662–1668.
30. *Jinnin M., Ihn H., Yamane K., Asano Y., Yazawa N., Tamaki K.*: Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. Br. J. Dermatol. 2004, 151, 407–412.
31. *Wojas-Pelc A., Wielowieyska-Szybińska D., Lipko-Godlewska S.*: Eosinophilic fasciitis current knowledge. Pol. Merkuriusz Lek. 2004, 96, 585–588.
32. *Hur J.W., Lee H.S., Uhm W.S., Jun J.B., Bac S.C., Park C.K. et al.*: Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroiditis. Korean. J. Intern. Med. 2005, 20, 180–182.
33. *Bobrowska-Snarska D., Ostanek L., Brzosko M.*: Fasciitis eosinophilica: personal observations and a review of the literature. Pol. Arch. Med. Wewn. 2007, 117, 64–71.
34. *Bowszyc J., Stepień B., Janicka D.*: Fasciitis eosinophilica. Dermatologica, 1983, 167, 331–334.
35. *Brűhl W.*: Zarys reumatologii. PZWL, Warszawa 1987, 164–165.
36. *Szymańska-Jagiełło W.*: Eozynofilowe zapalenie powięzi. Zapalne układowe choroby tkanki łącznej u dzieci i młodzieży. PZWL, Warszawa 1985, 190–194.
37. *Caspi D., Fishel R., Varon M., Yona E., Baratz M., Yaron M.*: Multisystem presentation of eosinophilic fasciitis. Rheumatol. Rehabil. 1982, 21, 218–221.
38. *Khanna D., Verity A., Grossman J.M.*: Eosinophilic fasciitis with multiple myeloma: a new haematological association. Ann. Rheum. Dis. 2002, 61, 1111–1112.
39. *Henc-Mitis J., Kierat J.*: Eosinophilic fasciitis in a young woman. Wiad. Lek. 1986, 39, 344–347.
40. *Horacek E., Sator P.G., Gschnait F.*: 'Venous furrowing': a clue to the diagnosis of eosinophilic fasciitis. A case of eosinophilic fasciitis ultimately treated with oral PUVA therapy. Dermatology, 2007, 215, 89–90.
41. *Pouplin S., Daragon A., Le Loët X.*: Treatment of eosinophilic fasciitis with methotrexate. J. Rheumatol. 1998, 25, 606–607.
42. *Doyle J.A.*: Eosinophilic fasciitis: extracutaneous manifestations and associations. Cutis, 1984, 34, 259–261.
43. *Abeles M., Belin D.C., Zurier R.B.*: Eosinophilic fasciitis: a clinicopathologic study. Arch. Intern. Med. 1979, 139, 586–588.
44. *Rożycka B., Szepietowski J., Szybejko-Machaj G., Maj J.*: Eozynofilowe zapalenie powiezi u chorego na sarkoidozę płucną: trudności terapeutyczne. Post. Derm. Alergol. 2001, 28, 242–246.
45. *Boscagli A., Labbe P., Houvenagel E., Mulliez P., Wisniewski M.*: Eosinophilic fasciitis associated with sarcoidosis: apropos of a case. Rev. Med. Interne, 1996, 17, 500–501.
46. *Wisłowska M., Rok M., Matuszczyk M.*: Eozynofilowe zapalenie powięzi: opis przypadku. Reumatologia, 2005, 43, 35–38.
47. *Suresh E., Doherty V., Schofield O., Goddard C., Dhillon V.*: Eosinophilic fasciitis and eosinophilic colitis: a rare association. Rheumatology, 2005, 44, 411–413.
48. *Gallardo F., Vadillo M., Mitjavila F., Servitje O.*: Systemic lupus erythematosus after eosinophilic fasciitis: a case report. J. Am. Acad. Dermatol. 1998, 39, 283–285.
49. *Viallard J.F., Taupin J.L., Ranchin V., Leng B., Pellegrin J.L., Moreau J.F.*: Analysis of leukemia inhibitory factor, type 1 and type 2 cytokine production in patients with eosinophilic fasciitis. J. Rheumatol. 2001, 28, 75–80.
50. *Seibold J.R., Rodnan G.P., Medsger T.A. Jr., Winkelstein A.*: Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. Arthritis Rheum. 1982, 25, 1180–1185.
51. *Mori Y., Kahari V.M., Varga J.*: Scleroderma-like cutaneous syndromes. Curr. Rheumatol. Rep. 2002, 4, 113–122.
52. *Naschitz J.E., Yeshurun D., Miselevich I., Boss J.H.*: Colitis and pericarditis in a patient with eosinophilic fasciitis. A contribution to the multisystem nature of eosinophilic fasciitis. J. Rheumatol. 1989, 16, 688–692.
53. *Song Y.W., Kim H.A., Song K.Y.*: Eosinophilic fasciitis with occlusive vasculitis and gangrene of the finger. J. Rheumatol. 1995, 22, 356–359.
54. *Chan V., Soans B., Mathers D.*: Ultrasound and magnetic resonance imaging features in a patient with eosinophilic fasciitis. Australas Radiol. 2004, 48, 414–417.
55. *Baumann F., Brühlmann P., Andreisek G., Michel B.A., Marincek B., Weishaupt D.*: MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. AJR Am. J. Roentgenol. 2005, 184, 169–174.
56. *Moulton S.J., Kransdorf M.J., Ginsburg W.W., Abril A., Persellin S.*: Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. AJR Am. J. Roentgenol. 2005, 184, 975–978.
57. *Quintero-Del-Rio A.I., Punaro M., Pascual V.*: Faces of eosinophilic fasciitis in childhood. J. Clin. Rheumatol. 2002, 8, 99–103.
58. *Farrell A.M., Ross J.S., Bunker C.B.*: Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroid disease and myelodysplasia treated with pulsed methylprednisolone and antihistamines. Br. J. Dermatol. 1999, 140, 1185–1187.
59. *Bonnotte B., Chauffert B., Caillot D., Martin F., Lorcerie B.*: Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporin A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. Br. J. Rheumatol. 1998, 37, 1358–1359.
60. *Solomon G., Barland P., Rifkin H.*: Eosinophilic fasciitis responsive to cimetidine. Ann. Intern. Med. 1982, 97, 547–549.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 52–58

ANNA KACALAK-RZEPKA, ADAM KLIMOWICZ[1], STANISŁAWA BIELECKA-GRZELA[2],
ELŻBIETA ZAŁUGA, ROMUALD MALESZKA, HONORATA FABIAŃCZYK[1]

RETROSPEKTYWNA ANALIZA NIEPOŻĄDANYCH SKÓRNYCH REAKCJI POLEKOWYCH U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHORÓB SKÓRNYCH I WENERYCZNYCH POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W LATACH 1996–2006

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ADVERSE CUTANEOUS DRUG REACTIONS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN DEPARTMENT OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY OF POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY IN 1996–2006

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Romuald Maleszka*

[1] Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Adam Klimowicz*

[2] Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Stanisława Bielecka-Grzela*

Summary

Introduction: Every adverse and undesirable event observed after administration of the therapeutic dose of the drug is defined as adverse drug reaction.

The aim of the study was to evaluate the incidence frequency of cutaneous adverse drug reactions, to define the drugs inducing such reactions and to define the type of the most frequently found lesions in patients admitted to Department of Dermatology and Venereology of Pomeranian Medical University in Szczecin (PAM) in 1996–2006.

Material and methods: A retrospective analysis of medical files of the patients, who were hospitalized in the Department of Dermatology and Venereology of PAM in Szczecin in 1996–2006, was carried out. Due to cutaneous adverse drug reactions, 386 patients were hospitalized. They made 4.25% of all admitted to our Department.

Results: These reactions were found more frequently in females (65.5%) than in males (34.5%). Non-steroidal anti-inflammatory drugs induced adverse events most frequently (37.6%), followed by aminopenicillin antibiotics, particularly amoxycillin-containing agents, responsible for 25.8% of these reactions. Other antibiotics were responsible for undesirable events less frequently – 9.6%. Macular and maculopapular rashes were the most frequently observed adverse cutaneous drug reactions (42.0% of the cases), followed by acute urticaria and Quincke's oedema (39.1% of all reactions), whereas contact dermatitis after topical drugs was found in 8.0% of the cases.

Conclusions: Cutaneous adverse drug reactions were mainly induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs and aminopenicillin antibiotics. The most frequent forms of cutaneous adverse drug reactions were maculopapular rashes, acute urticaria and Quincke's oedema.

K e y w o r d s: cutaneous adverse drug events – non-steroidal anti-inflammatory drugs – *aminopenicillins*.

Streszczenie

Wstęp: Każda reakcja szkodliwa i niezamierzona, występująca po podaniu leku w dawce terapeutycznej, określana jest jako niepożądana reakcja polekowa.

Celem pracy było ustalenie częstości występowania polekowych zmian skórnych, leków odpowiedzialnych za ich wywołanie oraz określenie rodzaju najczęściej obserwowanych niepożądanych reakcji u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) w latach 1996–2006.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę historii chorób pacjentów leczonych z powodu niepożądanych reakcji polekowych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych PAM w okresie od stycznia 1996 do grudnia 2006 r. Z powodu polekowych niepożądanych reakcji skórnych w analizowanym okresie hospitalizowano 386 osób, co stanowiło 4,25% ogółu leczonych.

Wyniki: Polekowe zmiany skórne częściej występowały u kobiet (65,5%) aniżeli u mężczyzn (34,5%). Najczęściej niepożądane reakcje skórne wywoływały niesteroidowe leki przeciwzapalne, które były przyczyną 37,6% ogółu zarejestrowanych zdarzeń. Inną grupę leków, powodujących odczyny skórne, stanowiły antybiotyki aminopenicylinowe (25,8%), a zwłaszcza preparaty zawierające amoksycylinę. Reakcje skórne w wyniku zastosowania innych antybiotyków i chemioterapeutyków obserwowano u 9,6% spośród wszystkich analizowanych powikłań. Najczęstszą postacią polekowych zmian skórnych były osutki rumieniowe (plamiste) oraz rumieniowo-grudkowe (42,0% ogółu reakcji), ostra pokrzywka i obrzęk Quinckego (39,1% spośród wszystkich przypadków) oraz kontaktowe zapalenie skóry po zewnętrznym stosowaniu leków (8,0%).

Wnioski: Zasadniczą przyczyną polekowych zmian skórnych były niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz antybiotyki aminopenicylinowe. Najczęstszą postacią polekowych zmian skórnych były osutki plamisto-grudkowe oraz pokrzywka ostra i/lub obrzęk Quinckego.

H a s ł a: polekowe zmiany skórne – niesteroidowe leki przeciwzapalne – aminopenicyliny.

Wstęp

Niepożądane reakcje polekowe (*adverse drug reactions* – ADRs) stanowią w skali globalnej poważny problem zdrowotny i ekonomiczny. Szacuje się, iż występowanie polekowych odczynów dotyczy 1,5–7% ogólnej populacji oraz 10–20% ogółu hospitalizowanych pacjentów [1, 2, 3, 4]. Dostępne dane wskazują, że niepożądane reakcje polekowe stanowią przyczynę ok. 3–6% wszystkich przyjęć na oddziały szpitalne, a koszty terapii ADRs mogą obciążać nawet 15–20% wartości budżetów szpitalnych [2, 5, 6]. Podkreślenia wymaga fakt istnienia znacznych rozbieżności danych dotyczących częstości występowania powikłań polekowych w odniesieniu do poszczególnych leków i rodzaju wywoływanych reakcji. Niewątpliwie stan ten wynika z różnic w doborze kryteriów rozpoznania oraz metod rejestracji i dokumentacji odczynów polekowych, jak również z charakterystyki lokalnych rynków farmaceutycznych w różnych obszarach geograficznych [7, 8].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, niepożądanym działaniem leku określa się każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych oraz leczniczych [9]. W obowiązującej aktualnie terminologii dotyczącej niepożądanych reakcji na leki, zaproponowanej przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI), wyróżnia się reakcje z nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej [10]. Uważa się jednak, że większość (ok. 80–90%) reakcji nadwrażliwości na leki nie ma charakteru alergii, czyli reakcji mediowanych przez limfocyty T lub nadwrażliwości IgE-zależnej [11].

Według wielu autorów, skórne reakcje należą do najczęstszych i najlepiej udokumentowanych odczynów polekowych, stanowiąc ok. 60–70% ogółu ADRs [2, 12]. Duża powierzchnia skóry, jej aktywność immunologiczna i metaboliczna powodują, iż skóra spełnia niejako rolę narządu sygnałowego. Wśród skórnych odczynów polekowych znajdują się zarówno reakcje z nadwrażliwości alergicznej, jak i niealergicznej, jednak zbliżone objawy kliniczne obecne przy zaangażowaniu lub braku mechanizmów immunologicznych najczęściej nie pozwalają na określenie charakteru reakcji [3]. Warto również podkreślić, że skórne reakcje polekowe charakteryzują się znaczną różnorodnością symptomatologii, przy czym znamienne jest, iż różne morfologicznie odczyny mogą być wywołane działaniem tego samego leku, a różne leki mogą indukować identyczne objawy [13, 14].

Celem pracy była analiza epidemiologiczna obejmująca ustalenie częstości występowania skórnych reakcji polekowych, leków odpowiedzialnych za ich występowanie oraz określenie najczęstszych postaci klinicznych wśród zarejestrowanych polekowych odczynów u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) w latach 1996–2006.

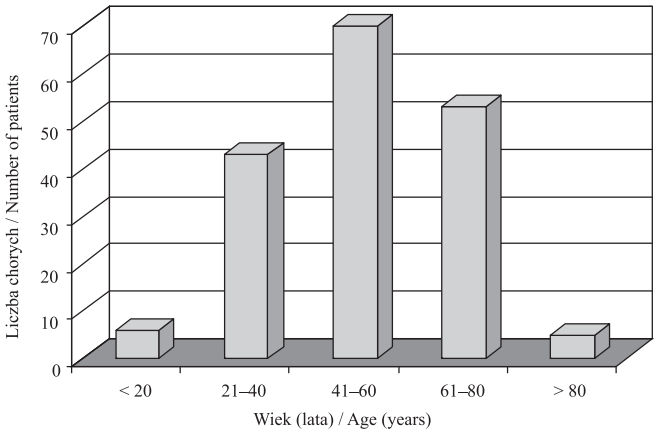
Materiał i metody

Badanie obejmowało retrospektywną analizę historii chorób pacjentów leczonych z powodu niepożądanych reakcji polekowych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych PAM w okresie od stycznia 1996 do grudnia 2006. Przedstawione w pracy dane oparte były na informacjach uzyskanych od pacjentów z wywiadu. Podstawą rozpoznania był obraz kliniczny zmian skórnych powstałych w związku z przyjęciem określonego leku. W analizie uwzględniono wyłącznie przypadki reakcji skórnych,

w których pacjent w sposób jednoznaczny definiował postać i dawkę przyjętego leku w czasie poprzedzającym wystąpienie wspomnianych reakcji. Dodatkowo posłużono się kryterium czasowym, zalecanym przez French Drug Surveillance Network, uznając za wysoce prawdopodobną rolę leku, gdy odstęp czasowy pomiędzy jego zastosowaniem a wystąpieniem zmian mieścił się w zakresie 7–21 dni lub do 48 godz. od zażycia, oraz prawdopodobną (gdy zmiany skórne pojawiły się między 2–7 dniem od przyjęcia leku). Analizie poddano wyłącznie przypadki spełniające powyższe kryteria czasowe [15]. Z powodu polekowych niepożądanych reakcji skórnych w analizowanym 11-letnim okresie hospitalizowano 386 osób, co stanowiło 4,25% ogółu leczonych w Klinice.

Wyniki

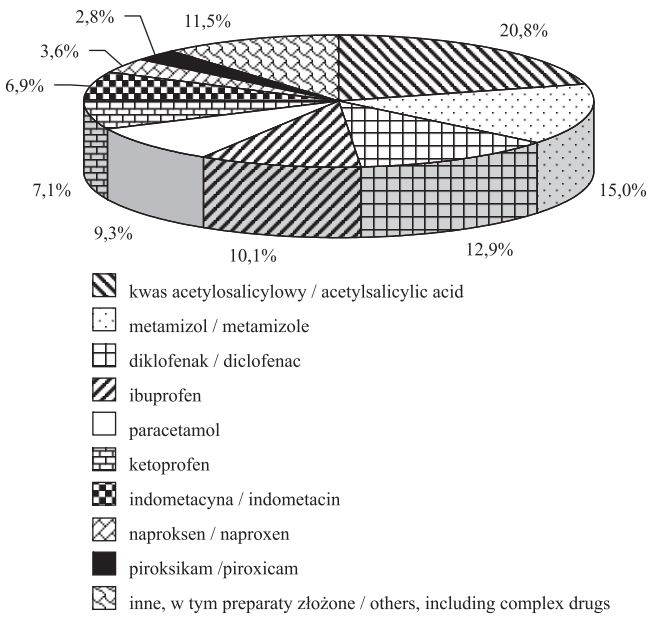
Polekowe zmiany skórne częściej obserwowano u kobiet (K) – 65,5% aniżeli u mężczyzn (M) – 34,5% (K/M – 1,9). Na rycinie 1 przedstawiono podział leczonych osób na grupy wiekowe. W grupie pacjentów w przedziale wiekowym 41–60 lat oraz 61–80 lat częstość występowania polekowych zmian skórnych była największa i wynosiła odpowiednio 39,5% i 29,9% wszystkich przypadków.



Ryc. 1. Grupy wiekowe pacjentów hospitalizowanych z powodu niepożądanych reakcji skórnych

Fig. 1. Age groups of patients hospitalized due to adverse cutaneous drug reactions

Najczęściej wywołującymi niepożądane reakcje skórne były niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), stanowiące przyczynę 37,6% wszystkich zarejestrowanych reakcji. W większości przypadków NLPZ stosowane były w monoterapii (26,7%), pozostałe reakcje były wynikiem terapii skojarzonej NLPZ z innymi lekami i stanowiły 10,9% wszystkich skórnych powikłań polekowych. Największy udział w wywoływaniu skórnych zmian wykazywały preparaty zawierające kwas acetylosalicylowy – 20,8%, a następnie w kolejności: metamizol (pyralginum) – 15,0% oraz diklofenak – 12,9% ogółu reakcji po zastosowaniu NLPZ. Udział poszczególnych leków z omawianej grupy w indukowaniu powikłań skórnych przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Udział niesteroidowych leków przeciwzapalnych w wywoływaniu niepożądanych skórnych reakcji polekowych

Fig. 2. The contribution of non-steroidal anti-inflammatory drugs to induce adverse cutaneous drug reactions

Istotną grupą leków powodujących skórne odczyny były antybiotyki aminopenicylinowe (25,8%), zwłaszcza preparaty zawierające amoksycylinę (21,5% analizowanych przypadków). Reakcje skórne w wyniku zastosowania innych antybiotyków i chemioterapeutyków obserwowano u 9,6% spośród wszystkich analizowanych zdarzeń. W tej grupie leków stwierdzono największy udział tetracyklin – 3,9% ogółu reakcji. Z kolei sulfonamidy przyczyniły się do wystąpienia skórnych powikłań u 3,4% spośród wszystkich hospitalizowanych z tego powodu.

Ponadto, wśród leków stosowanych w terapii ambulatoryjnej, istotny udział w indukowaniu odczynów skórnych miały preparaty kardiologiczne, w tym hipotensyjne, antyarytmiczne i diuretyki (4,1% ogółu reakcji). Z kolei leki przeciwdrgawkowe, m.in. karbamazepina, wywoływały niepożądane reakcje skórne 2,2% analizowanych przypadków.

Leki i parafarmaceutyki stosowane w terapii miejscowej były przyczyną 9,4% reakcji polekowych, przy czym najczęściej obserwowano reakcje kontaktowego zapalenia skóry po zewnętrznej aplikacji neomycyny, antybiotyku aminoglikozydowego (2,6%).

W grupie „inne" sklasyfikowano między innymi jodowe środki kontrastowe, preparaty mineralno-witaminowe, leki psychotropowe oraz parafarmaceutyki (7,8%).

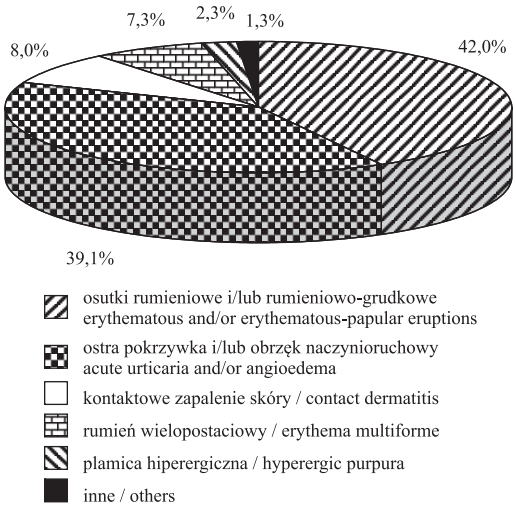
Najczęściej obserwowaną postać polekowych reakcji skórnych (42% ogółu zarejestrowanych odczynów) stanowiły osutki plamiste (rumieniowe) oraz plamisto-grudkowe, w części przypadków z obecnością objawów krwotocznych. W tej grupie chorych wyodrębniono pacjentów w stanie erytrodermii, czyli uogólnionego stanu zapalnego skóry, którzy stanowili 10,9% hospitalizowanych z powodu reakcji polekowych. Liczną grupą pacjentów były również

osoby z reakcjami polekowymi typu natychmiastowego zlokalizowanymi w obrębie skóry, tkanki podskórnej i błon śluzowych pod postacią ostrej pokrzywki i/lub obrzęku Quinckego – 39,1% analizowanych zdarzeń.

Kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu preparatów zewnętrznych obserwowano u 8,0% spośród ogółu pacjentów ze skórnymi powikłaniami polekowymi.

Nieco rzadziej rozpoznawano rumień wielopostaciowy (7,3%), najczęściej zajmujący jednocześnie skórę i błony śluzowe. W analizowanym okresie, w grupie pacjentów z *erythema multiforme*, stwierdzono dwa przypadki o ciężkim przebiegu pod postacią zespołu nakładania toksycznej nekrolizy naskórka i zespołu Stevensa–Johnsona (SJS/TEN).

Obserwowano również pojedyncze przypadki plamicy hiperergicznej indukowanej lekami (2,3% chorych). Na rycinie 3 przedstawiono częstość występowania poszczególnych postaci skórnych reakcji polekowych w badanym materiale.

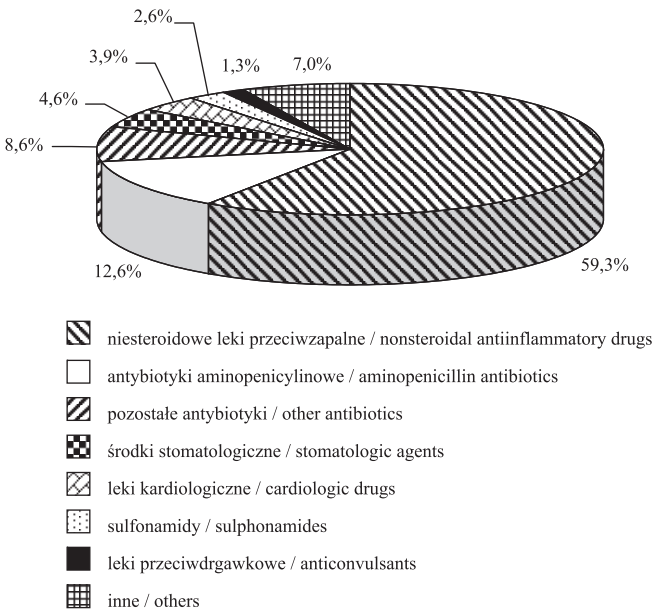


Ryc. 3. Częstość występowania wybranych typów skórnych niepożądanych reakcji polekowych

Fig. 3. Incidence frequency of certain types of adverse cutaneous drug reactions

Najczęstszą przyczyną pokrzywki i obrzęku Quinckego były NLPZ, odpowiedzialne za wystąpienie u 86 pacjentów tego typu odczynów, co stanowiło 59,3% wszystkich reakcji wywołanych przez omawianą grupę leków. Objawy ostrej pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego prowokowały również antybiotyki. Zmiany te występowały u 32 pacjentów, czyli 21,2% chorych z reakcjami polekowymi typu natychmiastowego. W tej grupie leków pokrzywkę i/lub obrzęk Quinckego wywoływały najczęściej aminopenicyliny (12,6% ogółu tego typu reakcji). Zestawienie poszczególnych grup leków będących przyczyną pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego przedstawiono na rycinie 4.

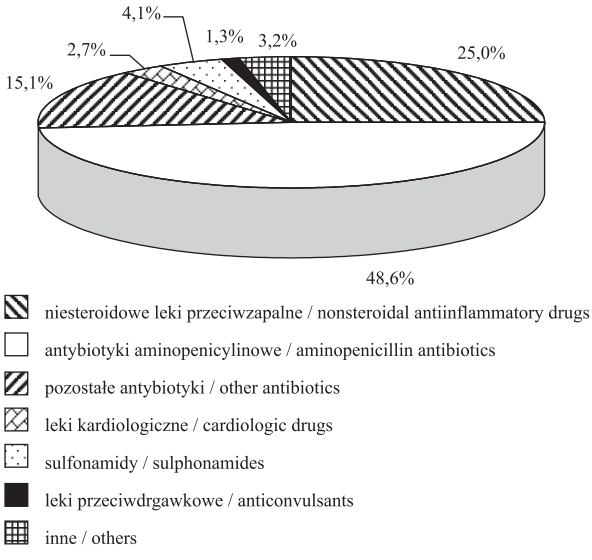
Osutki plamiste i plamisto-grudkowe wywoływane były niemal w połowie przypadków (48,6%) przez aminopenicyliny, a zwłaszcza preparaty zawierające amoksycylinę lub amoksycylinę i kwas klawulanowy. Osutki indukowane przez aminopenicyliny miały najczęściej charakter reakcji



Ryc. 4. Udział poszczególnych grup leków w reakcjach ostra pokrzywka/obrzęk Quinckego

Fig. 4. The contribution of certain drug groups to induce acute urticaria/Quincke's oedema

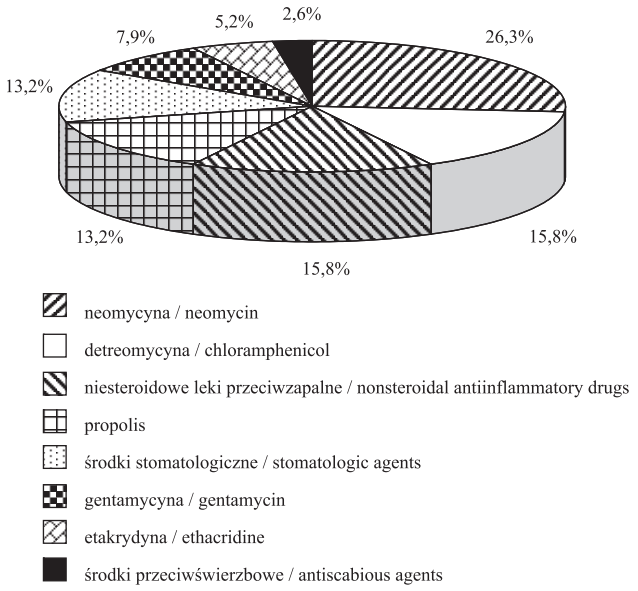
późnych, obserwowano je po 7–8 dobach od rozpoczęcia antybiotykoterapii. Niesteroidowe leki przeciwzapalne powodowały 25% zmian o charakterze osutek rumieniowych lub rumieniowo-grudkowych. Pozostałe przypadki wywołane były przede wszystkim przez inne antybiotyki, zwłaszcza klindamycynę (6,9%) i doksycyklinę (5,5%). Udział poszczególnych grup leków w reakcjach typu osutki rumieniowe/osutki rumieniowo-grudkowe zamieszczono na rycinie 5. Najcięższe postaci osutek plamistych i plamisto-grudkowych, przechodzące w stan erytrodermii obserwowano po leczeniu amoksycyliną, ciprofloksacyną oraz po jednoczesnym zastosowaniu amoksycyliny i NLPZ.



Ryc. 5. Udział poszczególnych grup leków w reakcjach typu osutki rumieniowe i/lub osutki rumieniowo-grudkowe

Fig. 5. The contribution of certain drug groups to induce erythematous and/or-papular eruptions

Kontaktowe zapalenie skóry, które wystąpiło u 31 pacjentów (8,0% ogółu reakcji), najczęściej obserwowano po miejscowym zastosowaniu neomycyny, detreomycyny oraz zewnętrznych preparatów NLPZ (ryc. 6). Reakcje związane ze stosowaniem środków znieczulenia miejscowego i innych preparatów przy zabiegach stomatologicznych miały w większości przypadków charakter obrzęku naczynioruchowego lub pokrzywki.



Ryc. 6. Udział poszczególnych grup leków stosowanych zewnętrznie w wywoływaniu niepożądanych reakcji skórnych

Fig. 6. The contribution of certain topical drug groups to induce adverse cutaneous drug reactions

Rumień wielopostaciowy w badanej grupie rozpoznano u 28 (7,3%) osób, przy czym najczęściej był wywołany przez amoksycylinę oraz karbamazepinę (odpowiednio 21,4% i 17,8% przypadków *erythema multiforme*).

Dyskusja

Częstość występowania polekowych reakcji skórnych będących przyczyną hospitalizacji nie odzwierciedla występowania tego zjawiska w populacji. Relatywnie niewielki odsetek hospitalizowanych z tego powodu chorych w analizowanym materiale (4,2% spośród ogółu przyjęć) stanowią wyłącznie przypadki przebiegające z najbardziej burzliwymi objawami ze strony skóry lub też nieskutecznie leczone w warunkach ambulatoryjnych. Należy również podkreślić, iż wśród pacjentów przyjętych do Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych PAM nie znaleźli się chorzy z reakcjami polekowymi cechującymi się dominacją objawów ze strony innych narządów. Analizując tę sytuację w odniesieniu do warunków polskich, warto zauważyć, iż bardzo zbliżoną częstość występowania skórnych powikłań polekowych (3,6%) stwierdzono w wyniku retrospektywnej oceny materiału obejmującego 10-letni okres (1982–1991) w klinice białostockiej [16]. Natomiast w ośrodku poznańskim, gdzie analizowano hospitalizacje z lat 2000–2004, odsetek ten był niższy i wynosił 1 [17]. Z kolei w raporcie z Boston Collaborative Drug Surveillance Program, skórne reakcje polekowe stwierdzono u 2,2% spośród 15 438 hospitalizowanych pacjentów [18].

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzrost częstości występowania skórnych odczynów polekowych, co można tłumaczyć zwiększoną dostępnością leków i parafarmaceutyków, a zwłaszcza preparatów OTC (*over-the-counter*). Szczególnie istotnym problemem jest niekontrolowane przyjmowanie dostępnych bez recept NLPZ. Leki te stanowią jedną z podstawowych przyczyn skórnych odczynów polekowych, w tym ze znacznym udziałem reakcji typu natychmiastowego [19, 20].

W przedstawionej analizie na uwagę zasługuje fakt częstszego rejestrowania skórnych powikłań polekowych u kobiet oraz u osób w wieku > 40. r.ż. Powyższe wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa [2, 21, 22]. W raporcie z Boston Collaborative Drug Surveillance Program dotyczącym występowania skórnych reakcji polekowych u pacjentów hospitalizowanych współczynnik K/M wynosił 1,5 [18]. Związek z płcią podkreślają również *Naldi i wsp.* w pracy analizującej występowanie skórnych odczynów polekowych we włoskiej populacji, gdzie współczynnik K/M wynosił ok. 1,6. Ci sami autorzy podają, iż najliczniejszą grupę chorych ze skórnymi reakcjami polekowymi stanowili pacjenci w przedziale wiekowym 55–74 lat [20]. Zbliżone wyniki do uzyskanych w analizie własnej, dotyczące wieku pacjentów hospitalizowanych z powodu skórnych odczynów polekowych przedstawił także ośrodek poznański (45% osób w przedziale wiekowym 41–60 lat) [17]. Niewątpliwie osoby w tym wieku częściej aniżeli młodsza populacja korzystają z terapii farmakologicznej. Jednak związek z wiekiem tłumaczy się nie tylko wzrostem spożycia leków, lecz także stopniowym upośledzeniem mechanizmów metabolicznych warunkujących degradację aktywnych immunologicznie i farmakologicznie składników [23]. Natomiast częstsza rozpoznawalność skórnych odczynów polekowych u kobiet uwarunkowana jest prawdopodobnie wieloczynnikowo. Można to tłumaczyć między innymi większą konsumpcją wybranych leków (NLPZ, parafarmaceutyków itp.) przez kobiety [20].

Do szczególnie niebezpiecznych skórnych odczynów polekowych należą reakcje typu natychmiastowego, stanowiące zagrożenie rozwojem wstrząsu anafilaktycznego, stany erytrodermiczne oraz ciężkie postacie rumienia wielopostaciowego, tj. zespół Stevensa–Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka [4]. Uwagę zwraca fakt, iż w analizowanym materiale blisko 60% odczynów mieściło się w tej grupie.

W przedstawionym opracowaniu czołową rolę w wywoływaniu zmian skórnych odgrywały NLPZ odpowiedzialne za niemal 40% wszystkich reakcji niepożądanych, w tym ok. 60% reakcji typu natychmiastowego. Spośród leków tej grupy, odpowiedzialnych za największą liczbę skórnych odczynów polekowych, należy wymienić kwas

acetylosalicylowy i metamizol (ryc. 3). Podobne wyniki przedstawiła grupa włoskich badaczy, podkreślając największy udział kwasu acetylosalicylowego wśród NLPZ [20]. Zbliżone obserwacje poczynili także autorzy z ośrodka krakowskiego [19]. Podkreślenia wymaga również występowanie przypadków ostrego kontaktowego zapalenia skóry po zastosowaniu zewnętrznym NLPZ, co znajduje także potwierdzenie w danych z piśmiennictwa [24].

W analizowanym materiale, spośród leków przeciwinfekcyjnych, najistotniejszą rolę w wywoływaniu skórnych powikłań pełniły antybiotyki β-laktamowe. Podobne obserwacje poczyniono w badaniu ankietowym przeprowadzonym w Portugalii przez *Gomes i wsp.*, w którym 53% spośród ogółu zarejestrowanych reakcji polekowych było wywołanych przez antybiotyki tej grupy [2]. Warto podkreślić, iż w analizowanym okresie nie zaobserwowano w ośrodku własnym powikłań po stosowaniu klasycznych penicylin, natomiast wśród reakcji skórnych wywołanych przez antybiotyki β-laktamowe zdecydowanie dominowały odczyny po amoksycylinie, głównie o charakterze uogólnionych osutek rumieniowo-grudkowych. Również w innych pracach podkreśla się znaczny udział amoksycyliny w wywoływaniu odczynów skórnych [1, 25]. Fakt ten można tłumaczyć utrzymującą się tendencją do zastępowania penicylin klasycznych innymi antybiotykami, zwłaszcza aminopenicylinami [1]. Na powyższą sytuację niewątpliwie wpływ miały zarówno utrwalone w medycznym środowisku stereotypy o penicylinie jako leku niebezpiecznym, obciążonym znacznym ryzykiem wystąpienia objawów anafilaksji, jak również aktualne trendy rodzimego rynku farmaceutycznego promujące inne antybiotyki β-laktamowe. Obecnie leki te, obok NLPZ, mają znaczący udział w wywoływaniu reakcji polekowych, co podkreślają także inni autorzy [2, 12]. Porównując analizy pochodzące z innych krajów europejskich, przedstawiony ranking leków najczęściej wyzwalających skórne reakcje niepożądane różni się względnie małym udziałem sulfonamidów, co może być związane z rzadszym ich stosowaniem w naszym kraju [13].

Reasumując, istniejące w piśmiennictwie różnice dotyczące częstości i postaci występowania skórnych odczynów polekowych oraz leków je wywołujących w poszczególnych ośrodkach medycznych uwarunkowane są wieloczynnikowo. Należy uwzględnić między innymi wpływ czynników genetycznych (np. rasa kaukaska jako czynnik ryzyka dla rozwoju ADRs) oraz środowiskowych (diety, preparaty ziołowe stosowane podczas terapii farmakologicznej) [3]. Kolejną przyczynę utrudniającą tego typu analizy porównawcze stanowią odmienności w funkcjonowaniu lokalnych rynków farmaceutycznych, tj. różnice w dostępności preparatów farmaceutycznych oraz procesach technologicznych [6]. Uwzględniając brak jednolitego, obowiązującego systemu rejestracji oraz dokumentacji niepożądanych reakcji polekowych, skala problemu jest znacząca [4]. W trosce o bezpieczeństwo chorych konieczne staje się zwrócenie uwagi środowiska lekarskiego na powyższy aspekt terapii farmakologicznej.

Wnioski

1. Zasadniczą przyczyną polekowych zmian skórnych były niesteroidowe leki przeciwzapalne wywołujące najczęściej pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy.
2. Antybiotyki aminopenicylinowe, drugie w kolejności pod względem częstości wywoływania niepożądanych odczynów skórnych, były odpowiedzialne za większość przypadków osutek rumieniowych oraz rumieniowo-grudkowych.
3. Najczęstszą postacią polekowych zmian skórnych były osutki plamisto-grudkowe oraz pokrzywka ostra i/lub obrzęk Quinckego.

Piśmiennictwo

1. *Gomes E.R., Demoly P.*: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2005, 5, 309–316.
2. *Gomes E.R., Cardoso M.F., Praca F., Gomes L., Marino E., Demoly P.*: Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin. Exp. Allergy, 2004, 34, 1597–1601.
3. *Demoly P., Viola M., Gomes E.R., Romano A.*: Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler W.J.: Drug hypersensitivity. Basel, Karger 2007, 2–17.
4. *Kurek M.*: Alergia i nadwrażliwość na leki – możliwości rozpoznawania i prewencji. Med. Dypl. 2007, Suppl. 2/7, 48–52.
5. *Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., Walley T.J. et al.*: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ, 2004, 329, 15–19.
6. Safety of medicines – a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO, Geneva 2002.
7. *Svensson C.K., Cowen E.W., Gaspari A.A.*: Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev. 2001, 53, 357–379.
8. *Belton K.J.*: Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997, 52, 423–427.
9. World Health Organization: International drug monitoring: the role of national centres. WHO, Tech. Rep. Ser. 1972, 498, 1–25.
10. *Johansson S., Hourihane J., Bousqet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. et al.*: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 2001, 56, 813–824.
11. *Demoly P.*: Drug hypersensitivity – allergy passion. Allergy, 2006, 61, 907–909.
12. *Bigby M.*: Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch. Dermatol. 2001, 137, 765–770.
13. *Shapiro L.E., Shear N.H.*: Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. Semin. Cutan. Med. Surg. 1996, 15, 217–227.
14. *Merk H.F.*: Aspekty kliniczne alergii na leki. Alergia, 2002, (1), 26–32.
15. *Moore N., Biour M., Paux G., Loupi E., Begaud B., Boismare F. et al.*: Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. Lancet, 1985, 2, 1056–1058.
16. *Wroński A., Chodynicka B., Łukaszuk C.*: Częstość występowania polekowych objawów skórnych w materiale Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 1982–1991. Przegl. Dermatol. 1994, 81, 354–359.
17. *Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M., Górecka A., Stawny M.*: Drug-related hospital admissions – an overview of frequency and clinical presentation. Acta Pol. Pharm. Drug Res. 2007, 64, 395–399.

18. *Bigby M., Jick S., Jick H., Arndt K.*: Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA, 1986, 256, 3358–3363.
19. *Wojas-Pelc A., Semkowicz M., Kiełtyka A., Bogdaszewska-Czabanowska J.*: Zmiany skórne po niesterydowych lekach przeciwzapalnych – pięcioletnie badanie retrospektywne. Przegl. Lek. 2002, 59, 968–972.
20. *Naldi L., Conforti A., Venegoni M., Troncon M.G., Caputi A., Ghiotto E. et al.*: Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999, 48, 839–846.
21. *Rademaker M.*: Do women have more adverse drug reactions? Am. J. Clin. Dermatol. 2001, 2, 349–351.
22. *Franconi F., Brunalleschi S., Steardo L., Cuomo V.*: Gender differences in drug responses. Pharmacol. Res. 2007, 55, 81–95.
23. *Sullivan J.R., Shear N.H.*: Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Clin. Geriatr. Med. 2002, 18, 21–42.
24. *Diaz R.L., Gardeazabal J., Manrique P., Raton J.A., Urrutia I., Rodrigues-Sasiain J.M. et al.*: Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. Contact Dermatitis, 2006, 54, 239–243.
25. *Hernandez-Salazar A., Rosales S.P., Rangel-Frausto S., Criollo E., Archer-Dubon C., Orozco-Topete R.*: Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch. Med. Res. 2006, 37, 899–902.

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, 2, 59–64

MARCIN ŻAROWSKI, EWA MOJS[1], EWA GAJEWSKA[2], BARBARA STEINBORN, WŁODZIMIERZ SAMBORSKI[2]

WYSTĘPOWANIE PROBLEMÓW ZE SNEM U DZIECI Z MÓZGOWYM PORAŻENIEM DZIECIĘCYM – WYNIKI WSTĘPNE

PREVALENCE OF SLEEP PROBLEMS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY. PRELIMINARY STUDY

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
Kierownik: dr hab. n. med. *Barbara Steinborn*

[1] Zakład Organizacji i Zarządzania Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Smoluchowskiego 11, 60-179 Poznań
Kierownik: dr hab. n. hum., prof. UM *Maria Danuta Głowacka*

[2] Katedra i Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956 roku 135/147, 61-545 Poznań
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Włodzimierz Samborski*

Summary

Purpose: The study is conducted to examine the sleep habits and sleep disorders in children and adolescents with cerebral palsy (CP).

Materials and methods: Sixty-one children and adolescents with diagnosis of CP were investigated via own questionnaires in Department of Developmental Neurology Poznan University of Medical Sciences. The test results of study group were compared to the data of control group (CG) composed of healthy children.

Results: In our study 51.9% (27) children had a time of falling asleep longer than 20 minutes, in CG, only 35.0% it was statistically significant difference. 52.5% children with CP slept with somebody in the bed, 82% of children slept in shared bedrooms with family, almost 43% children with CP fell asleep in parent's presence. The day naps were observed in 49.2% of CP children, 27.7% of healthy. All differences were significant. The most frequent reported sleep disorders in parasomnia symptoms study group were bruxism 32.8% (in CG 16.0%); legs movement 29.5% (in CG 5.1%); nocturnal enuresis 24.6% (in CG 6.3%) and sleep breathing disorder symptoms like snoring 36.1% in CP group (19.7% in CG) and breathing pauses 14.8% (2.3% in CG).

Conclusions: Sleep habits in children with CP were significantly different form sleep habits in CG. The prevalence of sleep disorders symptoms like: snoring, breathing pauses, bruxism, nocturnal enuresis and awaking from night sleep was higher in CP group than in CG. The additional research on larger group of patients with CP is needed to correlate the prevalence of sleep disorder symptoms with motor impairment, Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level and epilepsy.

K e y w o r d s: cerebral palsy – sleep disorders – sleep habits – children.

Streszczenie

Wstęp: Celem badania było określenie, jakie jest rozpowszechnienie problemów ze snem u dzieci i młodzieży z mózgowym porażeniem dziecięcym (MPD).

Materiał i metody: W badaniu uczestniczyło 61 dzieci z MPD. Badanie prowadzone było w Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Rodzice dzieci wypełniali kwestionariusz dotyczący zaburzeń snu. Uzyskane w badaniu wyniki porównywano z grupą kontrolną zdrowych dzieci z poznańskich szkół i przedszkoli.

Wyniki: W grupie badanej (GB) 51,9% (27) dzieci miało czas zasypiania > 20 min, natomiast w grupie kontrolnej (GK)

35,0%; różnica ta jest istotna statystycznie. W GB około 52% dzieci śpi w jednym łóżku z członkiem rodziny, a 82% we wspólnej sypialni, prawie 43% zasypia w obecności rodziców. Drzemki w ciągu dnia są częściej obserwowane w GB i wynoszą 49,2%, natomiast w GK 27,7%. Różnice te są istotne statystycznie. Najczęściej zgłaszane objawy z grupy parasomni to bruksizm 32,8% (w GK 16,0%); ruchy kończyn 29,5% (w GK 5,1%); moczenie nocne 24,6% (w GK 6,3%), a z grupy zaburzeń oddychania podczas snu: chrapanie 36,1% (19,7% w GK) i przerwy w oddychaniu 14,8% (2,3% w GK).

Wnioski: Nawyki związane ze snem są inne w grupie dzieci z MPD. Rozpowszechnienie objawów zaburzeń snu, takich jak: chrapanie, przerwy w oddychaniu, bruksizm, moczenie nocne i wybudzenia ze snu nocnego, jest większe w grupie dzieci z MPD. Konieczne jest dalsze prowadzenie badania mającego na celu zwiększenie liczebności grupy badanej i dalszy jej podział w zależności od postaci MPD oraz współistnienia padaczki. W dalszym etapie należy także dokonać korelacji występowania objawów zaburzeń snu z wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów w Gross Motor Function Classification System (GMFCS).

H a s ł a: mózgowe porażenie dziecięce – zaburzenia snu – nawyki związane ze snem – dzieci.

Wstęp

Zaburzenia snu są zjawiskiem często występującym u dzieci i młodzieży. Stanowią one poważny problem dla rodziców i opiekunów, szczególnie gdy pojawiają się nieprawidłowości ciągłości snu nocnego [1]. Zjawiska te mogą wpływać na jakość snu pozostałych osób w rodzinie [1, 2]. Można stwierdzić, że poznanie i terapia zaburzeń snu u dzieci ma wpływ na funkcjonowanie całej rodziny.

Obecnie znacznie wzrosło zainteresowanie wszystkimi aspektami snu. Wyrazem tego jest powstanie nowej dziedziny wiedzy, którą jest somnologia, a także dynamiczny rozwój medycyny snu, jako nowej dyscypliny nauk medycznych [3].

W 2005 r. American Academy of Sleep Medicine opublikowała nową wersje klasyfikacji (ICSD-2), w której zgodnie z oczekiwaniami specjalistów wyodrębniono 8 podstawowych kategorii:

- bezsenność,
- zaburzenia oddychania podczas snu,
- nadmierna senność pochodzenia centralnego,
- zaburzenia rytmu okołodobowego,
- parasomnie,
- izolowane objawy, warianty normy i nierozwiązane kwestie,
- zaburzenia ruchowe podczas snu,
- inne zaburzenia snu [4].

Klasyfikacja ta w pełni opisuje współczesne poglądy na problematykę zaburzeń snu i w najbliższym czasie należy spodziewać się jej powszechnego stosowania.

Obecnie coraz częściej pojawia się pogląd, że w części przypadków zaburzeń snu u dzieci diagnostyka i terapia na poziomie lekarza pierwszego kontaktu jest niepraktyczna lub wręcz niemożliwa do przeprowadzenia. Wymaga ona interdyscyplinarnego podejścia w specjalistycznych klinikach snu [5, 6, 7]. Wydaje się, że takie multidyscyplinarne podejście i zespół składający się pediatrów, psychiatrów, neurologów, psychologów i laryngologów może zapewnić profesjonalną diagnostykę i terapię zaburzeń snu u dzieci [5, 6, 8]. Większość przypadków nie stwarza jednak problemów diagnostycznych, a prawidłowo zebrany wywiad i badanie pediatryczne wystarcza do postawienia rozpoznania [2], a konsekwentne wprowadzanie zasad higieny snu stanowi podstawę skutecznej terapii.

Wzorzec snu zmienia się od okresu płodowego do osiągnięcia dojrzałości i ma to duże znaczenie dla zrozumienia zaburzeń, które mogą mu towarzyszyć. Już u płodu oraz noworodków opisywane są cykliczne epizody spokojnego i aktywnego snu [9, 10]. U niemowląt 24-godz. rytm dobowy nie jest jeszcze obecny, a do 6. miesiąca życia sen REM i NREM rozkłada się równomiernie [1]. Od 6. miesiąca epizody snu REM skracają się w drugiej części nocy, dochodząc stopniowo do wzorca obowiązującego u dorosłych [9]. Sen REM u dorosłych zajmuje tylko ok. 25% ogólnego czasu snu [11].

Wpływu czynników psychologicznych i nawyków związanych ze snem na występowanie zaburzeń snu nie sposób przecenić. Należy zwrócić uwagę, że zgłaszane przez rodziców problemy ze snem u dzieci mogą być wykładnikiem problemów psychologicznych i socjoekonomicznych rodziny [12]. Poważnym problemem wpływającym na jakość snu małych dzieci jest wpływ zachowań rodziców, a głównie matki. Dowiedziono, że zaburzenia snu u dzieci w wieku 6–24 miesięcy występują w 15–35% przypadków i są w powiązane z depresją u matki lub jej złym samopoczuciem [2, 12, 13]. Występowanie zaburzeń snu ma niewątpliwy związek z sytuacją rodzinną dziecka [8, 14].

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) jako przewlekły zespół chorobowy może wpływać zarówno bezpośrednio na sen dziecka, jak i pośrednio poprzez nieprawidłowe postawy rodziców. Objawy związane z MPD takie jak spastyka, padaczka, opóźnienie rozwoju psychoruchowego czy trudność w zmianie pozycji podczas snu, mają niewątpliwy wpływ na występowanie problemów ze snem. Również reakcja rodziców na przewlekłą chorobę przybiera często formę nadopiekuńczości może, poprzez kształtowanie nieprawidłowych nawyków związanych ze snem i zasypianiem, powodować narastanie problemów ze snem. Problemy ze snem są często zgłaszane przez rodziców dzieci z MPD, jednak w piśmiennictwie można znaleźć tylko kilka pozycji zajmujących się zagadnieniem związków występowania zaburzeń snu i MPD [15].

Celem badania było określenie, jakie jest rozpowszechnienie problemów ze snem u dzieci i młodzieży z MPD oraz jaki jest wpływ choroby na występowanie zaburzeń snu.

W tym celu przeprowadzono badanie ankietowe, którym objęto dzieci i młodzież z MPD, a wyniki porównywane z grupą kontrolną.

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 61 dzieci z MPD. Rozpoznanie MPD zostało ustalone przez neurologów dziecięcych przed rozpoczęciem badania. Badanie prowadzone było w Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Podczas pobytu w klinice rodzice dzieci wypełniali kwestionariusz dotyczący zaburzeń snu.

Wykorzystany w badaniu kwestionariusz jest autorskim kwestionariuszem wykorzystywanym do badania problemów ze snem u dzieci i młodzieży. W pierwszej sekcji zbierane są dane demograficzne, takie jak wiek, płeć, poziom edukacji, szkoła, do której uczęszcza dziecko, subiektywna ocena stanu zdrowia, a także liczba rodzeństwa. Większość pytań dotyczących snu dziecka wymaga odpowiedzi przez zaznaczenie odpowiedniego pola tak/nie. Kolejne sekcje to pytania dotyczące nawyków związanych ze snem (np. spania we wspólnym łóżku, spania we wspólnym pokoju, obecności rodzica podczas zasypiania, oglądania telewizji czy słuchania muzyki podczas zasypiania) oraz problemów ze snem (nocne wybudzenia, chrapanie, przerwy w oddychaniu, bruksizm, somnambulizm, mówienie przez sen, moczenie nocne, lęki nocne, koszmary senne) i ich konsekwencji w ciągu dnia (zmęczenie, senność, drzemki w ciągu dnia, opór przed udaniem się do łóżka). Za pomocą kwestionariusza zbierane były również dane dotyczące godziny udawania się na spoczynek i wstawania z łóżka oraz czasu koniecznego do zaśnięcia, a także dane dotyczące problemów ze snem występujących w rodzinie dziecka. Ankieta ta wykorzystywana była między innymi w badaniach problemów ze snem u dzieci z bólami głowy czy też innymi objawami neurologicznymi [16].

Uzyskane w badaniu wyniki porównywano z grupą kontrolną obejmującą 300 zdrowych dzieci wybranych losowo z poznańskich szkół i przedszkoli.

Do większości analiz statystycznych użyto testów χ^2, w przypadku czasu snu nocnego i czasu koniecznego do zaśnięcia wykorzystano test U Manna–Whitneya. Wszystkie analizy statystyczne wykonano za pomocą Statistical Program for the Social Sciences (SPSS) for Windows, a za wyniki statystycznie istotne uznano przy $p < 0,05$.

Charakterystyka grupy

Do grupy badanej (GB) zaliczono 33 dziewczęta i 28 chłopców, w wieku 1–18 lat. Średnia wieku w GB wynosiła 9,3 ± 4,4 lat. W grupie kontrolnej (GK) znalazło się odpowiednio 159 dziewcząt i 141 chłopców, a średnia wieku wynosiła 10,0 ± 4,6 lat. Na potrzeby badania stworzono 4 grupy wiekowe odpowiadające obowiązującym poziomom edukacyjnym: przedszkolna (do 6. r. ż.) – 23,0% (w GK – 27,7%), szkoła podstawowa (7–12 lat) – 43,3% (w GK – 38,3%), gimnazjalna (13–15 lat) – 18,0% (w GK – 7,7%) i ponadgimnazjalna (15–18 lat) – 14,8% (w GK – 26,3%). Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 1.

W grupie badanej 78,7% rodziców oceniało stan zdrowia swoich dzieci jako bardzo bobry, dobry lub średni, a 21,3% jako raczej zły lub zły. W GB najczęściej zgłaszano współistnienie MPD z padaczką i bólami głowy.

Wyniki

Czas trwania snu nocnego

Średni czas trwania snu nocnego w GB wynosił 10,6 ± 1,3 h, a w grupie kontrolnej 9,9 ± 1,4 h. Różnice pomiędzy średnim czasem snu nocnego w obu grupach nie były istotne statystycznie. W poszczególnych grupach wiekowych największe różnice obserwowano w grupie ponadgimnazjalnej: w GB 10,3 h vs 8,5 h w GK. Różnica ta była istotna statystycznie przy $p < 0,05$. Średni czas snu nocnego w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 2.

Zasypianie

Średni czas zasypiania wynosił w GB wynosił ok. 33 min i wahał się 5–180 min. Był on najdłuższy w grupie przedszkolnej – 58 min, a najkrótszy w grupie gimnazjalnej – 19 min. Różnice pomiędzy średnim czasem zasypiania w GB i GK (zarówno w całych grupach, jak i w poszczególnych grupach wiekowych) nie były istotne statystycznie.

Tabela 1. **Charakterystyka grupy badanej**

Table 1. **The study group characteristic**

Parametry / Parameters	n	%	Wiek / Age		Płeć / Gender	
			średnia mean	SD	dziewczęta girls	chłopcy boys
Cała grupa / Whole group	61	100,0	9,3	4,4	33	28
Przedszkolna / Preschool	14	23,0	4,4	1,6	6	8
Szkoła podstawowa / Primary school	27	43,3	9,7	1,6	17	10
Gimnazjalna / Secondary school	11	18,0	13,7	0,7	5	6
Ponadgimnazjalna / Post-secondary school	9	14,8	17,4	1,1	5	4

SD – odchylenie standardowe / standard deviation

T a b e l a 2. **Średni czas trwania snu nocnego (w godzinach)**

T a b l e 2. **The average time of total sleep duration (in hours)**

Parametry / Parameters	GB		GK	
	średnia average	SD	średnia average	SD
Cała grupa / Whole group	10,6	1,3	9,9	1,4
Przedszkolna / Preschool	11,0	1,2	10,9	1,2
Szkoła podstawowa Primary school	10,4	1,3	10,0	0,9
Gimnazjalna Secondary school	10,6	1,2	9,9	0,7
Ponadgimnazjalna Post-secondary school	10,3	1,5	8,5	1,3

GB – grupa badana / examined group; GK – grupa kontrolna / control group; SD – odchylenie standardowe / standard deviation

T a b e l a 3. **Czas konieczny do zaśnięcia**

T a b l e 3. **Time of Falling Asleep**

Parametry Parameters	GB		GK	
	średnia average (min)	zasypianie falling asleep > 20 min (%)	średnia average (min)	zasypianie falling asleep > 20 min (%)
Cała grupa Whole group	33,4	51,9*	21,2	35,0*
Przedszkolna Preschool	58,3	80,0**	19,7	28,2**
Szkoła podstawowa Primary school	32,5	52,2	22,7	38,9
Gimnazjalna Secondary school	19,3	20,0	18,3	30,4
Ponadgimnazjalna Post-secondary school	23,6	55,6	21,5	37,5

Wyniki istotne statystycznie: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ / Significant results are indicated: * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$; GB – grupa badana / examined group; GK – grupa kontrolna / control group

Zaobserwowano jednak, że w GB 27 dzieci (51,9%) miało czas zasypiania dłuższy niż 20 min. W GK 35,0% dzieci i ta różnica była istotna statystycznie. W grupie przedszkolnej 80,0% dzieci, a w grupie gimnazjalnej 20% miało czas konieczny do zaśnięcia dłuższy niż 20 min. W GK 28,2% dzieci z grupy przedszkolnej, i ta różnica była również istotna statystycznie. Średni czas konieczny do zaśnięcia w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 3.

Nawyki związane ze snem

W GB 52,5% dzieci śpi w jednym łóżku z innym członkiem rodziny. W GK odsetek ten wynosi 19,7 i jest to różnica istotna statystycznie. W poszczególnych grupach wiekowych różnice są również istotne statystycznie za wyjątkiem grupy gimnazjalnej.

Około 82% dzieci z GB dzieli sypialnie z innymi członkami rodziny, w GK 53,3% i ta różnica jest również istotna statystycznie. W grupach wiekowych istotne statystycznie równice obserwowano w grupie szkoły podstawowej (85,2% vs 51,3%) i ponadgimnazjalnej (72,7% vs 58,6%).

Prawie 43% dzieci z GB zasypia w obecności rodziców. W GK odsetek ten wynosi ok. 22 i jest to różnica istotna statystycznie. W poszczególnych grupach wiekowych różnice są również istotne statystycznie, za wyjątkiem grupy przedszkolnej.

Drzemki w ciągu dnia obserwowane są częściej w GB – 49,2%. Około 28% zdrowych dzieci z GK śpi w ciągu dnia. Różnica ta jest istotna statystycznie. Podobne istotne statystycznie różnice obserwowano w grupie szkoły podstawowej i gimnazjalnej. Nawyki związane ze snem w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w tabeli 4.

Zaburzenia snu

Obecność przynajmniej jednego problemu z opisywanych zaburzeń snu zanotowano u 73,8% dzieci z grupy badanej. Najczęściej zgłaszanym problemem z grupy parasomni w GB były: bruksizm 32,8% (w GK 16,0%), ruchy kończyn 29,5% (w GK 5,1%); moczenie nocne 24,6% (w GK 6,3%) i lęki nocne 14,8% (w GK 7,7%). Obserwowano również objawy zaburzeń oddychania podczas snu: chrapanie 36,1% w GB (19,7% w GK) i przerwy w oddychaniu 14,8% (2,3% w GK). Spośród badanych objawów nie uzyskano istonych statystycznie różnic pomiędzy GB i GK w przypadku ruchów kończyn, lęków nocnych, somnambulizmu i koszmarów sennych, natomiast pozostałe różnice były istotne statystycznie.

T a b e l a 4. **Nawyki związane ze snem**

T a b l e 4. **Sleep Habits and naps**

Parametry / Parameters	Wspólne łóżko Sleep in shared bed		Wspólny pokój Sleep in shared bedroom		Obecność rodzica Parent's presence		Drzemki Day naps	
	GB	GK	GB	GK	GB	GK	GB	GK
Cała Grupa / Whole Group	52,5**	19,7**	82,0**	53,3**	42,6**	22,3**	49,2**	27,7**
Przedszkolna / Preschool	78,6**	20,5**	85,7	83,1	57,1	61,4	50,0	43,4
Szkoła podstawowa Primary school	48,1**	18,3**	85,2**	51,3**	33,3*	13,9*	51,9**	7,8**
Gimnazjalna / Secondary school	27,3	31,0	72,7	58,6	45,5**	0,0**	54,5*	10,3*
Ponadgimnazjalna Post-secondary school	55,6*	16,4*	77,8**	20,5**	44,4**	0,0**	33,3	47,9

Wyniki istotne statystycznie: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ / Significant results are indicated: * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$; GB – grupa badana / examined group; GK – grupa kontrolna / control group

T a b e l a 5. **Występowanie objawów zaburzeń snu w poszczególnych grupach wiekowych**

T a b l e 5. **Prevalence of sleep disorder symptoms by age**

Parametry / Parameters	Przedszkolna Preschool		Szkoła podstawowa Primary school		Gimnazjalna Secondary school		Ponadgimnazjalna Post-secondary school		Cała grupa Whole group	
	GB	GK	GB	GK	GB	GK	GB	GK	GB	CG
Chrapanie / Snoring	42,9	20,5	29,6	25,2	36,4	20,7	44,4*	9,6*	36,1**	19,7**
Przerwy w oddychaniu Breathing pauses	14,3*	0,0*	18,5*	5,2*	9,1	0,0	11,1	1,4	14,8**	2,3**
Mówienie przez sen Sleep talking	14,3	31,3	14,8**	45,2**	0,0*	41,4*	33,3	41,1	14,8**	40,0**
Bruksizm / Bruxism	21,4	22,9	44,4**	16,5**	9,1	17,2	44,4*	6,8*	32,8**	16,0**
Ruchy kończyn / Legs movement	14,3	26,5	29,6	19,1	36,4	20,7	44,4	23,3	29,5	22,3
Moczenie nocne / Enuresis	35,7*	9,6*	22,2*	7,8*	18,2	6,9	22,2*	0,0*	24,6**	6,3**
Lęki nocne / Sleep terror	21,4	8,4	7,4	7,8	9,1	6,9	33,3*	6,8*	14,8	7,7
Somnambulizm / Sleepwalking	7,1	2,4	0,0	6,1	0,0	3,4	11,1	11,0	3,3	6,0
Koszmary senne / Nightmares	1,3	9,6	7,4	10,4	0,0	6,9	11,1	26,0	8,2	13,7
Wybudzenie / Awakening	50,0	56,6	66,7**	28,7**	45,5	17,2	55,6	31,5	57,4**	31,3**

Wyniki istotne statystycznie: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ / Significant results are indicated: *$p < 0.05$, ** $p < 0.005$; GB – grupa badana / examined group; GK – grupa kontrolna / control group

Wybudzenia ze snu nocnego obserwowano w GB u 73,5% dzieci i 36,4% dzieci w GK, różnica ta była istotna statystycznie. W grupie wiekowej szkoły podstawowej również obserwowano różnicę istotną statystycznie (GB 66,7% vs 28,7% GK).

Występowanie objawów zaburzeń snu w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 5.

Wyniki

Zaburzenie snu w populacji dziecięcej są częste, jednak zbyt rzadko rozpoznawane. Ich rozpowszechnienie ocenia się na 25–30% populacji [17, 18]. Ze względu na znaczne rozpowszechnienie, zaburzenia snu u dzieci wymagają dokładnego zbadania i opisania [8]. Rodzice dzieci z MPD często zgłaszają, że u ich dzieci występują problemy ze snem nocnym. Właśnie te skargi stały się impulsem do przeprowadzenia tego badania.

Zaburzenia snu u dzieci z MPD są bardzo częste, jednak jest niewiele badań opisujących ten problem [15].

W badaniu własnym różnice pomiędzy średnim czasem zasypiania w GB i GK, zarówno w całych grupach, jak i w poszczególnych grupach wiekowych, nie były istotne statystycznie. W grupie badanej więcej dzieci miało czas zasypiania dłuższy niż 20 min. Z niektórych doniesień wynika, że występowanie parasomnii u dzieci ma związek ze statystycznie dłuższym czasem pozostawania w łóżku przed zaśnięciem, a jako wartość graniczną, przyjmuje się właśnie 20 min [7, 19].

Należy pamiętać, że duża część z problemów ze snem wynika z błędów popełnianych przez rodziców podczas wypracowywania u dziecka nawyków, a zrozumienie tego i psychoedukacja rodziców stanowi podstawę skutecznej terapii [2]. W badaniu własnym zaobserwowano częstsze występowanie niekorzystnych nawyków związanych ze snem i zasypianiem (spanie we wspólnym łóżku, spanie we wspólnym pokoju, obecność rodzica podczas zasypiania) w grupie dzieci z MPD. Jedną z podstawowych metod terapii zaburzeń snu dzieci jest edukacja rodziców mająca na celu korekcję nieprawidłowych nawyków związanych ze snem i zasypianiem [20, 21, 22]. Rozmowa z rodzicami na temat tych nawyków daje możliwość uzyskania dodatkowych informacji koniecznych do zastosowania interwencji behawioralnych i wdrożenia podstawowych zasad higieny snu [12].

Zgodnie z oczekiwaniami w grupie dzieci z MPD częściej obserwowano objawy zaburzeń snu [15, 23]. W badaniu własnym objawy zaburzeń oddychania podczas snu występowały częściej w GB niż GK (36,2% vs 19,7%; $p = 0,0051$ dla chrapania i 14,8% vs 2,3%; $p < 0,0000$ dla przerw w oddychaniu). Objawy parasomni występują u dzieci bardzo często [17, 18]. Objawy zaburzeń z grupy parasomni, jak bruksizm i moczenie nocne, w badaniu własnym obserwowano częściej w GB niż w GK, a różnice były istotne statystycznie (32,8% vs 16,0%; $p = 0,0022$ dla bruksizmu i 24,6% vs 6,3%; $p < 0,0000$ dla moczenia nocnego). Odwrotne zjawisko zaobserwowano w przypadku mówienia przez sen. Objaw ten występował istotnie statystycznie częściej w GK (40% vs 14,8% w GB, $p = 0,0002$). Wybudzenia ze snu mocnego obserwowane były również częściej w GB (57,4% vs 31,3% w GK, $p = 0,0001$).

Efekty zaburzeń snu nocnego u dzieci mają wpływ na ich funkcjonowanie w ciągu dnia, co może objawiać się problemami z utrzymaniem procesów uwagi czy też nadpobudliwością i impulsywnością [24, 25]. Dzieci z MPD istotnie częściej wymagały drzemki w ciągu dnia 49,2% vs 27,7% w GK, $p = 0,001$. Było to najsilniej widoczne w grupie dzieci szkoły podstawowej (51,9% vs 7,8%; $p < 0,0000$).

W badaniu zwraca uwagę fakt częstszego wstępowania objawów zaburzeń snu i niekorzystnych nawyków związanych ze snem w grupie szkoły podstawowej. Istotnym

elementem mogącym mieć wpływ na uzyskane wyniki jest występowanie u dzieci z MPD innych zaburzeń neurologicznych mogących mieć wpływ na sen.

Padaczka występuje u 15–90% dzieci z MPD [26], a napady padaczkowe mogą wywierać istotny wpływ na sen u dzieci. Bardzo często u pacjentów z padaczką sen nie przynosi wypoczynku lub występuje nieadekwatna senność w ciągu dnia [27]. Pacjenci są znacznie bardziej narażeni na występowanie zaburzeń snu i ich negatywnych konsekwencji niż populacja ogólna [27].

Wnioski

1. Nawyki związane ze snem i zasypianiem istotnie różnią się w grupie dzieci z MPD w porównaniu do dzieci zdrowych.
2. W grupie dzieci z MPD częściej występują zaburzenia snu, co wpływa negatywnie na ich funkcjonowanie w ciągu dnia.
3. Konieczne jest dalsze prowadzenie badań mających na celu zwiększenie liczebności grupy badanej i dalszy jej podział w zależności od postaci MPD oraz współistnienia padaczki.

Piśmiennictwo

1. *Thiedke C.C.*: Sleep disorders and sleep problems in childhood. Am. Fam. Physician, 2001, 63, 277–284.
2. *Szymańska K.*: Zaburzenia snu u dzieci i młodzieży. In: Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci. Ed. S. Jóźwiak, Wyd. BiFolium, Lublin 2002.
3. *Nowicki Z.*: Uwagi ogólne dotyczące problematyki snu. Sen, 2002, 2, A1–A6.
4. ICSD, American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2th ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, Illinois 2005.
5. *Wiggs L.D.*: Paediatric sleep disorders: the need for multidisciplinary sleep clinics. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2003, 67, S115–S118.
6. *Owens J., Mindell J.A.*: Clinical sleep services for children: clinical and administrative considerations. Sleep Med. 2002, 3, 291–294.
7. *Zarowski M., Steinborn B.*: Zaburzenia zasypiania i ciągłości snu u dzieci. Przew. Lek. 2004, 11/12, 22–25.
8. *Stores G.*: Practitioner review: assessment and treatment of sleep disorders in children and adolescents. J. Child Psychol. Psychiatry, 1996, 37, 907–925.
9. *Carno M.A., Hoffman L.A., Carcillo J.A., Sanders M.H.*: Developmental stages of sleep from birth to adolescence, common childhood sleep disorders: overview and nursing implications. J. Pediatr. Nurs. 2003, 18, 274–283.
10. *Davis K.F., Parker K.P., Montgomery G.L.*: Sleep in infants and young children: Part one: normal sleep. J. Pediatr. Health Care, 2004, 18, 65–71.
11. *Skalski M.*: Padaczka a sen. Epileptologia, 2001, 9 (4), 325–346.
12. *Stein M.A., Mendelsohn J., Obermeyer W.H., Benca R.*: Sleep and behavior problems in school-aged children. Pediatrics, 2001, 107, E60.
13. *France K.G., Blampied N.M., Henderson J.M.T.*: Infant sleep disturbance. Curr. Paediatrics, 2003, 13, 241–246.
14. *Stores G., Wiggs L., Campling G.*: Sleep disorders and their relationship to psychological disturbance in children with epilepsy. Child Care Health Dev. 1998, 24, 5–19.
15. *Newman C.J., O'Regan M., Hensey O.*: Sleep disorders in children with cerebral palsy. Dev. Med. Child Neurol. 2006, 48, 564–568.
16. *Żarowski M., Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.*: Sleep disorders and sleep habits in children and adolescents with headache. Neurol. Dziec. 2007, 16, 25–32.
17. *Prusiński A.*: Parasomnie. Sen, 2001, 1, 33–39.
18. *Hublin C., Kaprio J.*: Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. Sleep Med. Rev. 2003, 7, 413–421.
19. *Mehlenbeck R., Spirito A., Owens J., Boergers J.*: The clinical presentation of childhood partial arousal parasomnias. Sleep Med. 2000, 1, 307–312.
20. *Quine L.*: Sleep problems in primary school children: comparison between mainstream and special school children. Child Care Health Dev. 2001, 27, 201–221.
21. *Akerstedt T., Billiard M., Bonnet M., Ficca G., Garma L., Mariotti M.*: Awakening from sleep. Sleep Med. Rev. 2002, 6, 267–286.
22. *Owens L.J., France K.G., Wiggs L.*: Behavioural and cognitive-behavioural interventions for sleep disorders in infants and children: A review. Sleep Med. Rev. 1999, 3, 281–302.
23. *Zucconi M., Bruni O.*: Sleep disorders in children with neurologic diseases. Semin. Pediatr. Neurol. 2001, 8, 258–275.
24. *Beebe D.W., Gozal D.*: Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. J. Sleep Res. 2002, 11, 1–16.
25. *Borod J.C.*: The neuropsychology of emotion. Series in Affective Science. Oxford University Press, Oxford 2000.
26. *Kulak W., Sobaniec W.*: Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. Brain Dev. 2003, 25, 499–506.
27. *Bazil C.W.*: Epilepsy and sleep disturbance. Epilepsy Behav. 2003, 4, (2), S39–45.

Komentarz

Zaburzenia snu są problemem budzącym coraz większe zainteresowanie nie tylko wśród neurologów. Szczególne znaczenie ma diagnostyka parasomni, gdyż niektóre z nich, np: somnambulizm, lęk nocny, zaburzenia zachowania w fazie REM, napadowe budzenie się wymagają różnicowania z padaczką. Jak w powyższej pracy wykazali autorzy w tej grupie pacjentów również częściej występują zaburzenia snu. Samo nasuwa się więc stwierdzenie, że bardzo ważne jest aby właśnie u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym diagnostyka różnicowa pomiędzy zaburzeniami snu a padaczką wykonywana była szczególnie starannie i profesjonalnie.

dr hab. n. med. *Grażyna Hnatyszyn*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 65–69

WOJCIECH GOSŁAWSKI, KATARZYNA MOZOLEWSKA-PIOTROWSKA, BOLESŁAW GONET[1], DANUTA KARCZEWICZ

POZIOM RODNIKA ASKORBYLOWEGO IN VITRO W SOCZEWKACH Z ZAĆMĄ STARCZĄ I CUKRZYCOWĄ – BADANIA WSTĘPNE

IN VITRO LEVEL OF L-ASCORBIC ACID RADICAL IN LENSES OF PATIENTS WITH SENILE OR DIABETIC CATARACT – PRELIMINARY STUDY

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 Fizyki Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Ku Słońcu 12, 71-073 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Wojciech Podraza*

Summary

Introduction: To estimate the in vitro level of L-ascorbic acid radical in lenses of patients with senile or diabetic cataract using EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*) spectroscopy.

Material and methods: 24 human cataractous nuclei obtained during extracapsular removal were used. 5 of them (21%) were from diabetic patients. The analysis was carried out at the Department of Medical Physics of the Pomeranian Medical University using EPR spectroscopy. The in vitro level of L-ascorbic acid radical was calculated as the number of unpaired spins in the lens calculated in units · 10^{16}/gram (spin/g), which is proportional to the in vivo level of vitamin C in lenses.

Results: The average L-ascorbic acid radical level in lenses of diabetic patients amounted $0.53 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0.22 \cdot 10^{16}$ spin/g, and was lower than in group of non-diabetic patients in which it ranged $0.87 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0.31 \cdot 10^{16}$ spin/g ($p = 0.036$). There was no significant correlation between L-ascorbic acid radical level and sex, age or visual acuity in these two groups of patients.

Conclusions: 1. EPR spectroscopy can be used to determine the in vitro level of L-ascorbic acid radical in human lenses. 2. The in vitro L-ascorbic acid radical level in cataract lenses of patients with diabetes was lower than in patients without diabetes. 3. Lower in vitro level of L-ascorbic acid radical in lenses of patients with diabetes means lower in vivo level of vitamin C, what suggests an increased intensity of free radical reactions in the group of patients with diabetes than in the group without diabetes.

K e y w o r d s: EPR spectroscopy – cataract – free radicals – vitamin C.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było oznaczenie zawartości rodnika askorbylowego in vitro w soczewkach z zaćmą starczą i cukrzycową przy wykorzystaniu metody spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (*Electron Paramagnetic Resonance* – EPR).

Materiał i metody: Do badań wykorzystano 24 soczewki usunięte z powodu zaćmy w Klinice Okulistyki PAM; 5 soczewek (21%) pochodziło od pacjentów, którzy jednocześnie chorują na cukrzycę. Pomiary przeprowadzono, używając spektrometru EPR typ SE/X 2544. Określono zawartość in vitro wolnego rodnika askorbylowego, którego substratem in vivo jest witamina C.

Wyniki: W soczewkach pacjentów chorych na cukrzycę średni poziom rodnika askorbylowego wynosił $0{,}53 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0{,}22 \cdot 10^{16}$ spin/g i był statystycznie istotnie niższy

niż w grupie bez cukrzycy, gdzie wyniósł $0,87 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0,31 \cdot 10^{16}$ spin/g ($p = 0,036$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy poziomu rodnika askorbylowego w grupach z cukrzycą i bez cukrzycy w zależności od płci, ostrości wzroku oraz od wieku.

Wnioski: 1. Do określenia zawartości witaminy C in vivo w soczewkach ludzkich można wykorzystać metodę spektroskopii EPR. 2. W soczewkach z zaćmą u osób chorych na cukrzycę badanych in vitro stwierdzono istotnie niższy poziom rodnika askorbylowego w porównaniu z osobami bez cukrzycy. 3. Obniżony poziom rodnika askorbylowego in vitro w soczewkach osób z cukrzycą oznacza obniżony poziom witaminy C w soczewce in vivo, co może sugerować większe natężenie reakcji wolnorodnikowych w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

H a s ł a: spektroskopia EPR – zaćma – wolne rodniki – witamina C.

Wstęp

Istnieje wiele hipotez na temat przyczyn powstawania zaćmy. Jedną z nich jest teoria niszczącego działania reaktywnych form tlenu [1, 2, 3]. Głównym źródłem wolnych rodników tlenowych w soczewce są reakcje fotochemiczne. Rogówka absorbuje tylko promieniowanie o długości fali poniżej 290 nm, fale o większej długości swobodnie dochodzą do powierzchni soczewki [4]. Chromatofory obecne w prawidłowej i zmętniałej soczewce, np. 3-hydroksykynurenina, są zdolne do inicjowania procesów fotooksydacyjnych, w wyniku których dochodzi do powstawania anionorodników ponadtlenkowych, tlenu singletowego, a następnie rodników hydroksylowych. Ich szkodliwe działanie na białka, lipidy i kwasy nukleinowe kumuluje się wraz z wiekiem, zwłaszcza, że w miarę starzenia organizmu dochodzi w soczewce do obniżenia poziomu glutationu i kwasu askorbinowego, które są jej głównymi antyutleniaczami [1, 3, 5, 6, 7].

Wolne rodniki są uważane także za jeden z głównych czynników patogenetycznych w cukrzycy i zaćmie cukrzycowej [8, 9]. Istnieją doniesienia, że wysoki poziom glukozy nasila in vitro reakcje wolnorodnikowe w soczewkach [9]. Opublikowano także prace [10, 11, 12], w których donoszono o korzystnym wpływie witaminy C i innych antyoksydantów na spowolnienie rozwoju zaćmy starczej. W pracach tych nie oceniano jednak zawartości witaminy C w soczewkach, a jedynie jej poziom we krwi oraz diecie badanych osób.

Do badania reakcji wolnorodnikowych stosuje się metody wykorzystujące spektroskopię elektronowego rezonansu paramagnetycznego (*Electron Paramagnetic Resonance* – EPR) [5, 9, 13, 14, 15]. Jedną z nich jest wolnorodnikowa metoda oznaczania witaminy C w tkankach, pozwalająca na przeprowadzanie badań in vitro bez użycia szkodliwych dla ludzi substancji trapujących [13, 14, 15]. Podstawą oznaczeń jest fakt, że w warunkach in vitro, w próbkach tkanek organizmów żywych poddanych liofilizacji i badanych z dostępem powietrza, obserwuje się wyraźny sygnał EPR, którego źródłem jest wolny rodnik askorbylowy powstający z kwasu L-askorbinowego (wit. C).

W warunkach in vivo kwas askorbinowy występuje w postaci anionu askorbinianowego, który wykazuje silne właściwości redukcyjne wobec wolnych rodników i blokuje ich zdolności oksydacyjne, co nazywane jest zmiataniem (*scavenger*). W wyniku tego procesu powstaje wolny rodnik askorbowy, względnie mało reaktywny z uwagi na silną delokalizację wolnego elektronu w wiązaniach pi. Większe nasilenie reakcji wolnorodnikowych in vivo będzie więc powodowało zwiększone przechodzenie anionu askorbinianowego do rodnika askorbowego, co spowoduje zmniejszenie zawartości kwasu askorbinowego (wit. C). In vitro niższe stężenie rodnika askorbylowego skutkuje słabszym sygnałem EPR [13, l4, 15].

Celem pracy była próba określenia nasilenia reakcji wolnorodnikowych w soczewkach z zaćmą starczą i cukrzycową na podstawie zawartości rodnika askorbylowego mierzonej in vitro metodą spektroskopii EPR.

Materiał i metody

Do badań wykorzystano 24 soczewki usunięte z powodu zaćmy metodą zewnątrztorebkową w Klinice Okulistyki PAM; 5 soczewek (21%) pochodziło od pacjentów, którzy jednocześnie chorują na cukrzycę. Średnia wieku pacjentów w momencie zabiegu wynosiła 65,2 ± 10,6 lat dla chorych z cukrzycą i 67 ± 12 lat dla chorych bez cukrzycy. W badanej grupie było 14 kobiet i 10 mężczyzn, przy czym kobiety stanowiły 60% w grupie z cukrzycą i 58% w grupie bez cukrzycy, a mężczyźni odpowiednio 40% i 42%. Ostrość wzroku w oczach z zaćmą wynosiła w obu grupach średnio 4/50. W 15 przypadkach (62,5%) zmętnienie soczewki obejmowało głównie jądro, w 6 przypadkach (25%) korę i w 3 przypadkach tylną torebkę (12,5%).

Soczewki, bezpośrednio po usunięciu z oka pacjenta, były umieszczane w probówce i oziębiane w ciekłym azocie do temperatury -180°C w celu zahamowania ich metabolizmu oraz przygotowania do liofilizacji. Liofilizacja trwała 3 godz. i odbywała się w liofilizatorze LGA 05, po czym soczewki umieszczano w porcelanowych parownikach i rozcierano na proszek. Po upływie godziny próbki były ważone i umieszczane w cienkościennych kapilarach kwarcowych o średnicy 4,8 mm. Właściwe pomiary przeprowadzano w Zakładzie Fizyki Medycznej PAM, wg opracowanej tam metodyki [13], używając spektrometru EPR typ SE/X 2544 produkcji Radiopan – Poznań, przy zachowaniu następujących warunków pomiaru: komora rezonansowa RCX 660, częstotliwość 9,45 GHz, moc mikrofal ~3 mW, amplituda modulacji 100 kHz/0,2 mT, scan 20 mT/2 min, wzmocnienie 1 × 104. Uzyskiwano wykres sygnału EPR, będący pierwszą pochodną krzywej absorpcji próbki.

W celu scharakteryzowania próbek wyznaczono następujące parametry sygnału EPR:

1. ΔB_{pp} (mT) – szerokość linii będąca szerokością międzypikową pierwszej pochodnej sygnału EPR.

2. I_{rel} – integralna intensywność względna sygnału uzyskana z porównania pola powierzchni pod krzywą absorpcji próbki do pola powierzchni pod krzywą absorpcji wzorca DPPH (diphenylopicrylohydrazyl)

$$I_{rel} = \frac{(I_0 \times \Delta B_{pp}^2)}{(I_0 \times \Delta B_{pp}^2)} \left[\frac{\text{próbka}}{\text{wzorzec}} \right]$$

gdzie: I_0 – amplituda sygnału (w mm) w przeliczeniu na 10 mg suchej próbki.

3. N – liczba niesparowanych spinów przypadająca na 1 g próbki obliczona na podstawie wzorca DPPH, który zawiera $2{,}15 \cdot 10^{16}$ spinów w każdym gramie.

$$N = I_{rel} \cdot 2{,}15 \cdot 10^{16} \text{ spin/g}$$

Opierając się na wartości N zbadano zależności poziomu rodnika askorbylowego od wieku, płci, ostrości wzroku przed zabiegiem oraz obecności lub braku cukrzycy.

Do analizy statystycznej otrzymanych wyników wykorzystano następujące testy:

1. Test t-Studenta dla dwóch średnich z prób niezależnych, zweryfikowany dla poziomu istotności $p < 0{,}05$ oraz n + m - 2 stopni swobody, po sprawdzeniu, czy próby pochodzą z populacji o rozkładzie normalnym (testem Shapiro–Wilka), oraz zweryfikowaniu hipotezy o równości wariancji (test F-Snedecora dla dwóch wariancji).

2. Współczynnik korelacji rang Spearmana.

3. Test rangowanych znaków oraz test Wilcoxa dla prób niezależnych weryfikowany dla poziomu istotności $p < 0{,}05$.

Wyniki

Średni poziom rodnika askorbylowego in vitro w badanych soczewkach wynosił $0{,}8 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0{,}33 \cdot 10^{16}$ spin/g, przy czym wyniki wahały się od $0{,}3 \cdot 10^{16}$ spin/g do $1{,}37 \cdot 10^{16}$ spin/g. W soczewkach pacjentów chorych na cukrzycę średni poziom rodnika askorbylowego wynosił $0{,}53 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0{,}22 \cdot 10^{16}$ spin/g i był niższy niż w grupie bez cukrzycy, gdzie wyniósł $0{,}87 \cdot 10^{16}$ spin/g ± $0{,}31 \cdot 10^{16}$ spin/g. Pomimo małej liczebności grup stwierdzona różnica była istotna statystycznie przy poziomie istotności $p = 0{,}036$. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic w zawartości rodnika pomiędzy kobietami a mężczyznami w badanych grupach (tab. 1). Nie wykazano także istotnych zależności pomiędzy poziomem badanego rodnika a ostrością wzroku (tab. 2) lub wiekiem pacjentów (tab. 3) w momencie usuwania zmętniałej soczewki. Obserwacje te wymagają potwierdzenia na większej grupie pacjentów.

T a b e l a 1. **Poziom rodnika askorbylowego w grupie z cukrzycą i bez cukrzycy (spin/g)**

T a b l e 1. **Level of L – ascorbic acid radical in group of diabetic and non-diabetic patients (spin/g)**

Parametry Parameters	Z cukrzycą With diabetes (spin/g)	Bez cukrzycy Without diabetes (spin/g)	Poziom istotności Significance level
Ogółem All patients	$0{,}53 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}22 \cdot 10^{16}$ n = 5	$0{,}87 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}31 \cdot 10^{16}$ n = 19	p = 0,036
Kobiety Female	$0{,}55 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}27 \cdot 10^{16}$ n = 3	$0{,}85 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}28 \cdot 10^{16}$ n = 11	p = 0,038
Mężczyźni Male	$0{,}52 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}11 \cdot 10^{16}$ n = 2	$0{,}90 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}37 \cdot 10^{16}$ n = 8	p = 0,032
Kobiety vs mężczyźni poziom istotności Female vs Male significance level	p = 0,87	p = 0,79	–

n – liczba pacjentów / number of patients

T a b e l a 2. **Poziom rodnika askorbylowego w zależności od ostrości wzroku przed zabiegiem w grupach z cukrzycą i bez cukrzycy (spin/g)**

T a b l e 2. **Level of L-ascorbic acid radical in relation to preoperative visual acuity in groups of diabetic and non-diabetic patients (spin/g)**

Ostrość wzroku Visual acuity	Z cukrzycą With diabetes (spin/g)	Bez cukrzycy Without diabetes (spin/g)
0,1–0,3	$0{,}93 \cdot 10^{16}$ n = 1	$0{,}75 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}34 \cdot 10^{16}$ n = 5
2/50–4/50	$0{,}4 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}005 \cdot 10^{16}$ n = 2	$0{,}95 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}15 \cdot 10^{16}$ n = 5
0,5/50–1,5/50	$0{,}63 \cdot 10^{16}$ n = 1	$0{,}76 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}18 \cdot 10^{16}$ n = 5
Poniżej 0,5/50 Below 0,5/50	$0{,}3 \cdot 10^{16}$ n = 1	$1{,}07 \cdot 10^{16}$ ± $0{,}2 \cdot 10^{16}$ n = 4
Współczynnik korelacji Correlation coefficient	0,216	0,372

n – liczba pacjentów / number of patients

Dyskusja

Wolne rodniki uważane są za jeden z podstawowych czynników patogenetycznych zarówno w zaćmie starczej, jak i cukrzycowej [9]. W cukrzycy jednak zmętnienie soczewki pojawia się wcześniej i postępuje znacznie szybciej niż u osób bez tej choroby. Zmiany zachodzące w soczewce pod wpływem wolnych rodników dotyczą białek, lipidów i kwasów nukleinowych, przy czym kolejność i dokład-

T a b e l a 3. **Poziom rodnika askorbylowego w zależności od wieku w grupach z cukrzycą i bez cukrzycy (spin/g)**

T a b l e 3. **Level of L-ascorbic acid radical in relation to the age in groups of diabetic and non-diabetic patients (spin/g)**

Wiek Age	Z cukrzycą With diabetes (spin/g)	Bez cukrzycy Without diabetes (spin/g)
Do 50. r.ż. Below 50 years old	$0{,}93 \cdot 10^{16}$ n = 1	$1{,}02 \cdot 10^{16}$ $\pm 0{,}42 \cdot 10^{16}$ n = 3
51.–60. r.ż. Between 51–61 years old	n = 0	$0{,}55 \cdot 10^{16}$ $\pm 0{,}1 \cdot 10^{16}$ n = 2
61.–70. r.ż. Between 61–70 years old	$0{,}48 \cdot 10^{16}$ $\pm 0{,}11 \cdot 10^{16}$ n = 3	$0{,}9 \cdot 10^{16}$ $\pm 0{,}33 \cdot 10^{16}$ n = 3
Powyżej 70. r.ż. Over 70	$0{,}3 \cdot 10^{16}$ n = 1	$0{,}88 \cdot 10^{16}$ $\pm 0{,}23 \cdot 10^{16}$ n = 11
Współczynnik korelacji Correlation coefficient	0,432	0,398

n – liczba pacjentów / number of patients

ny mechanizm tych procesów nie został jeszcze do końca wyjaśniony. Uważa się, że decydującymi dla powstania zaćmy korowej są uszkodzenia nabłonka soczewki, polegające na uszkodzeniach białek błonowych, czynności pompy sodowo-potasowej oraz peroksydacji lipidów, co w efekcie doprowadza do znacznej zmiany przepuszczalności błon komórkowych i zaburzenia gospodarki wodnej soczewki [2, 3, 4]. W zaćmie jądrowej natomiast nie stwierdza się zmian w zawartości wody, a za główny mechanizm zmętnienia soczewki uważa się tworzenie agregatów białkowych. Wolne rodniki tlenowe powodują utlenianie grup sulfhydrylowych białek i powstawanie mostków dwusiarczkowych, zwłaszcza w obrębie alfa-krystalin ze względu na dużą zawartość grup -SH [3, 4].

Głównymi antyutleniaczami soczewki są glutation i kwas askorbinowy. Ich stężenia w tkankach oka są bardzo wysokie i np. stężenie witaminy C w cieczy wodnistej jest prawie 20-krotnie wyższe niż we krwi [4]. Stężenie substancji antyoksydacyjnych w soczewce (dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, askorbinianowej reduktazy wolnych rodników oraz witaminy C) zmniejsza się wraz z wiekiem i narastaniem zmętnienia soczewki, co może być przyczyną wzrostu natężenia reakcji wolnorodnikowych w starszym wieku [1, 2, 3, 4, 6]. W badaniach własnych obie porównywane grupy, z cukrzycą i bez cukrzycy, nie różniły się pod względem wieku, rodzaju i stopnia zmętnienia soczewki (ostrość wzroku).

W soczewkach i ciele szklistym pacjentów z cukrzycą stwierdzono istotnie mniejszą zawartość białek z czynnymi grupami sulfhydrylowymi [8]. Białka soczewki były utlenione w większym stopniu u pacjentów z zaawansowanymi cukrzycowymi powikłaniami ze strony siatkówki i towarzyszyło temu obniżenie poziomu kwasu askorbinowego [8]. Jest to zgodne z otrzymanymi wynikami, w których stwierdzono istotne obniżenie poziomu rodnika askorbylowego in vitro (co oznacza zmniejszenie zawartości wit. C in vivo) w soczewkach pacjentów z cukrzycą. Jednocześnie istnieją doniesienia na temat wpływu stężenia glukozy na powstawanie wolnych rodników w tkance soczewkowej. W badaniach in vitro stwierdzono wzrost natężenia reakcji wolnorodnikowych przy podwyższeniu stężenia glukozy w roztworze [9, 15]. Pozwala to przypuszczać, że stwierdzone w naszym przypadku obniżenie poziomu rodnika askorbylowego może świadczyć o większym natężeniu reakcji wolnorodnikowych w soczewkach z zaćmą u pacjentów chorych na cukrzycę. Obserwacje te wymagają potwierdzenia na większej grupie pacjentów.

Wnioski

1. Do określenia zawartości witaminy C in vivo w soczewkach ludzkich można wykorzystać metodę spektroskopii EPR.
2. W soczewkach z zaćmą u osób chorych na cukrzycę badanych in vitro stwierdzono istotnie niższy poziom rodnika askorbylowego w porównaniu z osobami bez cukrzycy ($p = 0{,}036$).
3. Niższy poziom rodnika askorbylowego in vitro w soczewkach osób z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy oznacza niższy poziom witaminy C w soczewce in vivo, co może sugerować większe natężenie reakcji wolnorodnikowych w soczewkach osób chorych na cukrzycę.

Piśmiennictwo

1. *Jarmak A.*: Biochemiczne aspekty tworzenia się zmętnień soczewki. Klin. Oczna, 1995, 97 (11–12), 348–352.
2. *Kałużny J.J., Kałużny J.*: Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości profilaktyki zaćmy starczej. Pol. Merkur. Lekarski, 1997, 2 (7), 76–77.
3. *Marak G.E., de Kozak Y., Faure J.P.*: Free radicals and antioxidants in the pathogenesis of eye diseases. Adv. Exp. Med. Biol. 1990, 264, 513–527.
4. *Kałużny J.J., Jurgowiak M.*: Udział reaktywnych form tlenu w patogenezie wybranych chorób oczu. Klin. Oczna, 1996, 98 (2), 145–149.
5. *Dillon J., Ortwerth B.J., Chignell C.F., Reszka K.J.*: Electron paramagnetic resonance and spin trapping investigation of the photoreactivity of human lens proteins. Photochem. Photobiol. 1999, 69 (2), 259–264.
6. *Jacques P.F., Chylack L.T. Jr, McGandy R.B., Hartz S.C.*: Antioxidant status in persons with and without senile cataract. Arch. Ophthalmol. 1988, 106 (3), 337–340.
7. *Reszka K.J., Bilski P., Chignell C.F., Dillon J.*: Free radical reactions photosensitised by the human lens component, kynurenine: an EPR and spin trapping investigation. Free Radic. Biol. Med. 1996, 20 (1), 23–34.
8. *Altomare E., Grattagliano I., Vendemaile G., Micelli-Ferrari T., Signorile A., Cardia L.*: Oxidative protein damage in human diabetic eye: evidence of retinal participation. Eur. J. Clin. Invest. 1997, 27 (2), 141–147.

9. *Ansari N.H., Wang L., Erwin A.A., Church D.F.*: Glucose-dependent formation of free radicals species in lens homogenate. Biochem. Mol. Med. 1996, 51 (1), 68–71.
10. *Valero M.P., Fletcher A.E., De Stavola B.L., Vioque J., Alepuz V.Ch.*: Vitamin C is assotiated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. J. Nutr. 2002, 132 (6), 1299–1306.
11. *Chylack L.T., Brown N.P., Bron A., Hurst M., Kopcke W., Thien U. et al.*: The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related catarct. Ophthalmic. Epidemiol. 2002, 9 (1), 49–80.
12. *Taylor A., Jacques P.F., Chylack L.T. Jr, Hankinson S.E., Khu P.M., Rogers G. et al.*: Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. Am. J. Clin. Nutr. 2002, 75 (3), 540–549.
13. *Gonet B.*: Free-radical method for L-ascorbic acid determination in tissues of experimental animals. Curr. Top. Biophys. 1998, 18 (2), 202–204.
14. *Gonet B.*: Wolne rodniki i witamina C a choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory. Czyn. Ryz. 1998, 2–21.
15. *Domek H.*: Witamina C jako wskaźnik reakcji wolnorodnikowych w cukrzycy. [Maszynopis powielany] Pom. Akad. Med. Szczecin 1995.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 70–76

RAFAŁ RYŚKIEWICZ, ELŻBIETA GAWRYCH[1]

ODLEGŁA OCENA LECZENIA SPODZIECTWA

LONG-TERM EFFECTS OF HYPOSPADIAS REPAIR

Oddział Chirurgii Dziecięcej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Koszalinie
ul. Chałubińskiego 7, 75-580 Koszalin
Kierownik: dr n. med. *Elżbieta Szymańska*

[1] Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Irena Latawiec-Mazurkiewicz*

Summary

Aim: The purpose of the study was the estimation of late aesthetic and functional results after the treatment of hypospadias. We also analysed the hypospadias impact upon the patients' social and psychological lives.

Material and methods: The research was conducted on 50 individuals of 18 to 36 years of age after surgery of hypospadias in the childhood. The following parameters were evaluated in the patients: medical documentation, detailed appearance of penis, micturition and sexual functions. The level of agreement of doctors' estimation and self-assessment of examined individuals and the hypospadias impact upon their social and psychological lives was taken under consideration based on Mureau questionnaire modified. It was compared with control group in a similar age and without hypospadias.

Results: Abnormal position of urethral orifice was present in 48% of patients and narrow meatus in 18%. There was fistula in 28% and curved penis in 14% and abnormal shape of prepuce in 86% of patients. Dysfunction of micturition was reported by 24% and sexual dysfunction by 18% of examined individuals. There was no correlation between the authors' assessment and self-assessment of the patients. Lower level of education and professional qualifications and higher rate of unemployment and being in police records was observed in examined men. The sexual dysfunctions and abnormal micturition was greater in comparison with control group.

Conclusions: Numbers of noted complication is proportional to the severity of the hypospadias and independent of surgical method. The treatment of several stages in a long-term date and noted complications has significant negative effect on psychosexual development. Regular check-ups until age of maturity and constant psychological care are necessary in order to achieve good results and improve self-assessment and social relations of patients.

K e y w o r d s: hypospadias – long-term effects – social aspects – sexual aspects.

Streszczenie

Cel: Analiza odległych wyników leczenia spodziectwa na podstawie oceny klinicznej stanu miejscowego z uwzględnieniem zaburzeń czynnościowych oraz wykazanie wpływu tej wady na dalsze losy życiowe operowanych pacjentów w aspekcie socjologicznym i psychologicznym.

Materiał i metody: Badaniami objęto 50 mężczyzn w wieku 8–36 lat, operowanych w okresie dziecięcym z powodu spodziectwa. Dokonano analizy dokumentacji medycznej związanej z przebytym leczeniem, oceny stanu miejscowego na podstawie badania klinicznego oraz funkcji seksualnych i mikcji na podstawie wywiadu. Zbadano stopień zgodności między ogólną oceną lekarską a samooceną badanego. Ocena psychospołeczna w oparciu o zmodyfikowany kwestionariusz wg Mureau obejmowała zarówno grupę badaną, jak i kontrolną, którą stanowiło 50 mężczyzn w podobnym wieku, nieobciążonych wadą.

Wyniki: U 48% badanych stwierdzono nieprawidłowe położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej, a jej zwężenie u 18%. Obecność przetoki cewkowo-skórnej notowano

u 28%, przygięcie prącia u 14%, a nieprawidłowy kształt napletka u 86% pacjentów. Zaburzenia mikcji występowały u 24%, nieprawidłowe funkcje seksualne u 18%. Nie wykazano zgodności oceny lekarskiej i samooceny pacjenta. Notowano niższy poziom edukacji i kwalifikacji zawodowych, wyższy wskaźnik bezrobocia oraz konfliktów z prawem, a także większą liczbę osób z zaburzeniami funkcji seksualnych w porównaniu z grupą kontrolną.

Wnioski: Liczba notowanych powikłań jest proporcjonalna do ciężkości wady, niezależnie od zastosowanej metody operacyjnej, a wieloetapowe i wydłużone w czasie leczenie oraz duży odsetek powikłań wpływają negatywnie na rozwój psychospołeczny badanych osób. Regularność badań kontrolnych, prowadzonych do okresu dojrzałości pacjenta, oraz stała opieka psychologa to czynniki niezbędne do uzyskania pomyślnych końcowych wyników leczenia wady.

H a s ł a: spodziectwo – wyniki odległe – aspekt społeczny – funkcje seksualne.

Wstęp

Spodziectwo to wada polegająca na nieprawidłowym umiejscowieniu ujścia zewnętrznego cewki moczowej na powierzchni brzusznej prącia, czemu towarzyszy różnego stopnia zagięcie prącia i czasami zwężenie ujścia. Zaburzenie rozwija się do 12. tygodnia życia płodowego i rozpoznawane jest często dopiero po urodzeniu, choć według *Meizner i wsp.* [1] możliwe jest jego wykrycie w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym już w II trymestrze ciąży. Zaburzenia hormonalne związane z niedoborem androgenów w następstwie defektu syntezy testosteronu w komórkach Leydiga i rzadziej oporność tkanek na androgeny spowodowana mutacją receptora dla androgenów lub blokiem na określonym etapie syntezy testosteronu – uważane są za istotne czynniki determinujące rozwój wady [2, 3]. Czynniki środowiskowe mogą wpływać na powstanie wady poprzez wywołanie wtórnych zaburzeń hormonalnych [4]. Coraz częściej podkreśla się rolę uwarunkowania genetycznego i przyjmuje poligenowe dziedziczenie choroby, bowiem do chwili obecnej nie udało się wyodrębnić konkretnych genów odpowiedzialnych za zaburzenie [5, 6].

Częstość występowania wady oceniana jest na 3–7/1000 żywo urodzonych chłopców, chociaż w niektórych krajach obserwuje się tendencję wzrostową, a ryzyko wystąpienia spodziectwa u potomstwa wydaje się korelować z ciężkością zaburzenia [3, 6, 7, 8].

Celem leczenia było operacyjne odtworzenie brakującego odcinka cewki moczowej z wyprowadzeniem jej ujścia zewnętrznego na szczyt żołędzi i wyprostowanie prącia. Operacje przeprowadza się w pierwszych latach życia chłopca, chociaż w najcięższych postaciach tej wady leczenie jest wieloetapowe i trwa niejednokrotnie do wieku młodzieńczego. Właściwy dobór techniki operacyjnej, odpowiedni wiek dziecka, a także doświadczenie chirurga mają niewątpliwy wpływ na wynik estetyczny i czynnościowy. Częste powikłania powodują, że odległe wyniki nie zawsze są zadowalające i mogą mieć negatywny wpływ na późniejsze dorosłe życie pacjenta [9, 10].

Ponieważ zarówno sama wada, jak i powikłania stanowią ciągle problem dla chirurga i pacjenta, to wydaje się słuszne podjęcie próby oceny odległych wyników leczenia spodziectwa z uwzględnieniem wyglądu estetycznego i funkcji. Liczne doniesienia podkreślają istotny wpływ wady na stan emocjonalny operowanych pacjentów, którzy często nie kryją swojego rozczarowania i niezadowolenia z wyglądu prącia i mają nadzieję na operacje naprawcze [9, 10, 11].

Materiał i metody

Badaniami objęto 50 mężczyzn w wieku 18–36 lat operowanych z powodu spodziectwa na Oddziale Chirurgii Dziecięcej Szpitala Wojewódzkiego w Koszalinie w latach 1983–1992. Stanowili oni 37% operowanych z powodu tej wady w podanym okresie. Pozostali nie odpowiedzieli na zawiadomienie, bądź nie wyrazili zgody na badania.

Grupę kontrolną stanowiło 50 mężczyzn w wieku 18–36 lat, wolnych od spodziectwa i innych wad wrodzonych, a także od chorób przewlekłych i następstw urazów, które mogłyby upośledzać ich prawidłowe funkcjonowanie oraz wpływać negatywnie na pozycję społeczną i funkcje seksualne. Zostali oni wybrani (za ich zgodą) spośród pacjentów Poradni i Oddziału Ortopedycznego, aktualnie leczonych lub będących w trakcie badań kontrolnych z powodu urazów kończyn.

Badania obejmowały:

1. Analizę dokumentacji medycznej: wiek pacjenta w chwili rozpoczęcia i zakończenia leczenia, postać wady i zastosowanych metod operacyjnych, powikłania pooperacyjnych oraz częstość wykonywania badań kontrolnych.
2. Badanie kliniczne stanu miejscowego – położenie i szerokość ujścia zewnętrznego cewki moczowej, obecność włosów w jej okolicy, kształt żołędzi i napletka, obecność blizn pooperacyjnych, wygląd prącia w spoczynku i obecność przetok cewkowo-skórnych.
3. Ocenę stanu czynnościowego na podstawie wywiadu: szerokość i charakteru strumienia moczu podczas mikcji, a także funkcji seksualnych (erekcji i ejakulacji).
4. Ocenę wyniku leczenia w skali 4-stopniowej – wygląd prącia i jego czynności.
5. Samoocenę badanego przeprowadzaną w tej samej 4-stopniowej skali.
6. Analizę psychospołeczną grupy badanej i grupy kontrolnej za pomocą zmodyfikowanej ankiety wg *Mureau i wsp.* [12], uwzględniającej dane socjologiczne i funkcje seksualne.

Wyniki opracowano statystycznie, porównano wartości średnie w różnych klasyfikacjach, stosując test Kruskala–Wallisa, a zależności między dwoma parametrami ilościowymi badano za pomocą korelacji tau Kendalla.

Mężczyźni z badanej grupy zostali poinformowani o poufności wszystkich danych osobowych oraz opublikowaniu wyłącznie wyników grupowych.

Wyniki

Analiza dokumentacji medycznej

Wiek dziecka w chwili rozpoczęcia leczenia wahał się od 1. r.ż do 15 lat (średnia 6,5), w chwili jego zakończenia – 4–21 lat (średnia 9,3). Liczba wykonanych operacji korekcyjnych u pacjenta wynosiła 1–7.

Na podstawie klasyfikacji Barcata [13] stwierdzono:

1) postać przednią wady u 9 pacjentów (18%), przy czym u 1 z nich rozpoznano spodziectwo bez spodziectwa (przygięcie brzuszne prącia z ujściem zewnętrznym cewki moczowej na szczycie żołędzi), a u 2 rozpoznano żołądź z nieprawidłowym umiejscowieniem ujścia cewki otoczonej pełnym pierścieniem napletka (*Megameatus Intact Prepuce* – MIP);
2) postać prąciową wady u 39 pacjentów (78%);
3) postać tylną (podtyp prąciowo-mosznowy) u 2 pacjentów (4%).

Etapy leczenia operacyjnego obejmowały: poszerzenie zwężonego zewnętrznego ujścia cewki u 30 osób (60%), wyprostowanie prącia z wycięciem struny łącznotkankowej u 16 (32%) i rekonstrukcję brakującego odcinka cewki moczowej przy użyciu różnych metod u 45 (90%); u 5 nie było potrzeby odtworzenia cewki, a leczenie ograniczało się tylko do poszerzenia jej ujścia zewnętrznego. W rekonstrukcji cewki zastosowano następujące techniki operacyjne: Mustardégo u 21 pacjentów, Cecila–Michałowskiego (metoda dwuetapowa) u 12, Łodzińskiego u 6, Dupleya u 3, Broadbenta u 1, Ducketta u 1 oraz mobilizację cewki i przesunięcie jej na szczyt żołędzi (*Meatal Advancement and Glanuloplasty* – MAGPI) u 1 chłopca. Największą liczbę powikłań w postaci przetoki cewkowo-skórnej notowano po operacjach z zastosowaniem techniki Mustardégo (u 10 pacjentów, co stanowi 47% operowanych tą metodą).

Żaden z pacjentów nie zgłaszał się systematycznie do badań kontrolnych. U 28 (56%) odbyło się tylko jedno badanie w okresie do 2 tygodni po zakończeniu leczenia, 7 (14%) zgłosiło się do kontroli w okresie roku. Pozostałych 15 (30%) zgłosiło się do badania dopiero w okresie młodzieńczym z powodu utrzymujących się zaburzeń czynnościowych bądź niezadowalającego wyniku kosmetycznego.

Badanie kliniczne stanu miejscowego

Położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej na szczycie żołędzi lub do 5 mm poniżej stwierdzono u 26 mężczyzn (52%), wyraźnie poniżej szczytu, ale jeszcze w obrębie żołędzi u 15 (30%), na poziomie rowka u 5 (10%) i w obrębie trzonu prącia u 4 (8%). Szerokość ujścia zewnętrznego cewki była prawidłowa u 41 badanych (82%), u pozostałych 9 (18%) stwierdzono różnego stopnia jej zwężenie (tab. 1). Większa liczba przeprowadzonych u pacjenta operacji powodowała zwężenie ujścia zewnętrznego cewki ($p < 0,01$).

T a b e l a 1. **Ocena ujścia zewnętrznego cewki moczowej**

T a b l e 1. **Evaluation of the urethral orifice**

Położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej Position of the urethral orifice	n	%
Szczyt żołędzi / Tip of glans	26	52
Żołądź / Glans	15	30
Rowek zażołędny / Corona of glans	5	10
Prącie / Penis	4	8
Razem / Total	50	100
Szerokość ujścia zewnętrznego cewki moczowej Width of the urethral orifice		
Szerokie / Wide	41	82
Wąskie / Narrow	9	18
Razem / Total	50	100

n – liczba badanych / number of patients

Prawidłowy kształt żołędzi stwierdzono u 23 mężczyzn (46%), nieco spłaszczony u 26 (52%), w tym w postaci przedniej wady u 2, prąciowej u 22 i tylnej u 2, zaś u 1 (2%) z postacią prąciową spodziectwa żołądź była wyraźnie zniekształcona.

Prawidłowy wygląd pierścienia napletka stwierdzono u 2 osób (4%), u 43 (86%) napletek był szeroki, o nieregularnych brzegach, rozszczepiony na powierzchni brzusznej i występował u większości mężczyzn z prąciową postacią wady. U pozostałych 5 (10%) brak napletka spowodowany był obrzezaniem (tab. 2).

T a b e l a 2. **Kształt żołędzi i napletka**

T a b l e 2. **Shape of glans and prepuce**

Kształt żołędzi / Glans shape	Postać spodziectwa Type of hypospadias		
	przednia glandular	prąciowa penial	tylna perineal
Prawidłowy / Normal	7	16	–
Spłaszczony / Flat	2	22	2
Zniekształcony / Malformed	–	1	–
Napletek / Prepuce			
Prawidłowy / Normal	2	–	–
Rozszczepiony / Split	6	35	2
Brak / Lack	1	4	–

Blizny pooperacyjne mało widoczne notowano u 44 badanych (88%), u pozostałych 6 (12%) były one wyraźne, przerośnięte, ale nie ograniczające ruchomości skóry prącia. Mężczyźni z akceptowalnym wyglądem blizn byli poddani mniejszej liczbie operacji ($p < 0,001$). Obecność włosów w ujściu zewnętrznym cewki lub w jego okolicy stwierdzono u 11 mężczyzn (22%). Osoby te przebyły istotnie więcej operacji korygujących niż pozostałe (test Kruskala–Wallisa = 0,0048; $p < 0,001$).

Prosta oś prącia w spoczynku była u 43 (86%) badanych, u 7 (14%) – wyraźnie zagięta. U żadnego nie obserwowano rotacji prącia w osi długiej. Przetokę cewkowo-skórną stwierdzono u 14 badanych (28%), w tym na poziomie rowka u 9 (18%), na trzonie prącia u 5 (10%) – tabela 3.

T a b e l a 3. **Oś prącia i przetoka cewkowa**

T a b l e 3. **Penile axis and fistula**

Oś prącia / Penile axis	n	%
Prosta / Straight	43	86
Zagięta / Securvate	7	14
Zrotowana / Sotated	–	–
Przetoka cewkowa / Urethral fistula		
Brak / Lack	36	72
Rowek zażołędny / Corona of glans	9	18
Prącie / Penis	5	10

n – liczba badanych / number of patients

Dane z wywiadu w badanej grupie

Wąski strumień moczu podczas mikcji podaje 11 osób (22%), przy czym 10 z nich miało prąciową postać wady, natomiast szeroki strumień – 39 (78%) osób. Jednokierunkowy strumień moczu obserwuje 25 (50%), u pozostałych 25 (50%) mocz rozpryskuje się. Nieprawidłowy, rozpryskujący się strumień moczu występuje częściej przy współistniejącej przetoce cewkowo-skórnej ($p < 0,0001$). Aby uchronić się przed rozpryskiwaniem, 4 osoby przyjmują pozycję siedzącą w czasie oddawania moczu, a 8 – wypracowało własną technikę, pozwalającą chronić bieliznę przed zabrudzeniem.

Zaburzenia erekcji podaje 6 osób (12%), w tym u 4 jest zbyt krótka, u 1 – bolesna i u 1 – brak wzwodu; 3 pacjentów wiąże te zaburzenia z istniejącą przetoką cewkowo-skórną ($p < 0,01$), 1 z wyraźnym przygięciem prącia (tab. 4).

Ostateczny wynik leczenia operacyjnego na podstawie wyglądu estetycznego i wyniku czynnościowego w ocenie lekarskiej przedstawia się następująco: bardzo dobry u 10 (20%) mężczyzn, dobry u 9 (18%), zadowalający u 6 (12%) i zły u 25 (50%), natomiast w samoocenie pacjenta: bardzo dobry – 10 (20%), dobry – 26 (52%), zadowalający – 10 (20%) i zły – 4 (8%). Nie stwierdzono istotnej zgodności między ogólną oceną lekarską a samooceną pacjenta, jednak korelacja metodą tau Kendalla wykazała istnienie istotnej korelacji wzrostowej (im wyższa ocena lekarska, tym wyższa ocena pacjenta; tau = 0,268249; $p < 0,001$).

Analiza psychospołeczna grupy badanej i kontrolnej nie wykazała istotnych różnic zarówno w ocenie wieku, jak i miejscu zamieszkania, a przebieg edukacji jest podobny w obu grupach. Wykształcenie wyższe uzyskało 13 (26%) osób, a studia kontynuuje 14 (28%) w grupie badanej i odpowiednio 10 (20%) oraz 14 (28%) w grupie kontrolnej. W grupie badanej osoby, które zakończyły edukację nie mają stałej pracy, co jest statystycznie częstsze niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).

W związku małżeńskim pozostaje 9 (18%) mężczyzn, mniej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej – 14 (28%; $p < 0,01$). Potomstwo posiada 11 (22%) mężczyzn w grupie badanej i 14 (28%) w grupie kontrolnej.

Brak kontaktów płciowych z kobietą podaje 9 mężczyzn (18%) w wieku 18–29 lat, a ograniczenie współżycia płciowego 4 (8%). Jako przyczynę podają niezadowalający pooperacyjny wygląd prącia oraz zaburzenia seksualne. W grupie kontrolnej brak kontaktów płciowych podaje 4 (8%) mężczyzn w wieku 18–20 lat, żaden z nich nie miał zaburzeń seksualnych.

Poziom wiedzy o spodziectwie jako wystarczający uznało 8 (16%) osób, z tego 2 otrzymały informacje od chirurga, 2 od rodziców i 4 z Internetu. 14 mężczyzn (28%) określa wadę i jej następstwa jako istotny problem w ich życiu. Wszyscy podkreślają konieczność opieki psychologa przez cały okres leczenia, a 9 (18%) zgłasza aktualną potrzebę opieki psychologa bądź seksuologa.

Dyskusja

Leczenie spodziectwa jest dość trudne i nie zawsze zakończone pomyślnym rezultatem. Wybór odpowiedniego do leczenia wieku dziecka nie jest łatwy. Z chirurgicznego punktu widzenia przeprowadzenie operacji w wieku przed-

T a b e l a 4. **Mikcja, erekcja, ejakulacja**

T a b l e 4. **Micturition, erection, ejaculation**

Zaburzenia mikcji, erekcji, ejakulacji Dysfunction of micturition, erection, ejaculation			Postać spodziectwa / Type of hypospadias		
			przednia / glandular	prąciowa / penial	tylna / perineal
Szerokość strumienia Width of urinary flow	wąski / narrow		1	10	–
	prawidłowy / normal		8	29	2
Charakter strumienia Character of urinary flow	jednokierunkowy / one way		5	19	1
	rozpryskujący spraying	sporadycznie / occasionally	–	9	1
		często / often	1	3	–
		stale / always	3	8	–
Erekcja Erection	prawidłowa / normal		6	36	2
	nieprawidłowa unnormal	zbyt krótka / too short	2	2	–
		bolesna / painful	–	1	–
		brak / lack	1	–	–
Ejakulacja Ejaculation	prawidłowa / normal		9	37	1
	słaba siła wytrysku / weak ejaculation		–	2	1

szkolnym jest łatwiejsze ze względu na większe rozmiary prącia. Ponadto, badania niektórych autorów wskazują na wyższą samoocenę pacjentów operowanych w tym wieku [11, 14]. Zwolennicy wcześniejszego leczenia operacyjnego między 6. a 18. miesiącem życia podkreślają korzyści wynikające z mniejszych zaburzeń psychospołecznych występujących w życiu dorosłym [15, 16].

Celem leczenia wady jest rekonstrukcja cewki moczowej z wyprowadzeniem jej ujścia zewnętrznego na szczyt żołędzi, co umożliwia prawidłowe oddawanie moczu w pozycji stojącej, a także złożenie nasienia w optymalnym dla zapłodnienia miejscu, na tylnym sklepieniu pochwy. Tylko u 52% badanej grupy ujście znajdowało się na szczycie żołędzi, u pozostałych wyraźnie niżej, w tym u 8% na trzonie prącia. Wyniki te porównywalne są z wynikami *Kenavi* [17], który obserwował położenie ujścia zewnętrznego cewki na szczycie u 56% badanych. Jeszcze bardziej niekorzystne wyniki podaje *Avellan* [18], bo tylko u 10% pacjentów ujście cewki znajdowało się w prawidłowym miejscu. Wydaje się, że wyprowadzone na szczyt żołędzi ujście cewki moczowej może ulec obniżeniu wskutek postępującej retrakcji ujścia opisanej przez *Mureau i wsp.* [12], którzy obserwowali to zjawisko u ponad 30% operowanych.

Prawidłowa szerokość ujścia, obok jej lokalizacji, określana jest przez wielu autorów jako istotny element wydolności cewki [19, 20, 21]. Obiektywna ocena szerokości cewki i jej ujścia możliwa jest przy użyciu rozszerzadeł lub powszechnie stosowanego badania urodynamicznego (uroflowmetria). Wieloetapowa operacja spodziectwa okazała się niekorzystna, ponieważ spowodowała zwężenia ujścia u 18% badanych. Powikłanie to było przede wszystkim następstwem włóknienia i zmian bliznowatych w tej okolicy po licznych operacjach, ale także długotrwałego utrzymywania cewnika w pęcherzu moczowym bądź wielokrotnego pooperacyjnego rozszerzania cewki moczowej. Wyniki uzyskane przez innych autorów wykazują dużą rozpiętość zwężenia cewki, od 7,1% u *Mackaya* [16] do 16,5% u *Schumachera i wsp.* [22].

Uchyłki bądź przetoki cewkowo-skórne mogą być wtórnym powikłaniem zwężenia cewki lub jej ujścia. Wydaje się, że jedną z przyczyn ich powstania jest niewłaściwy dobór techniki operacyjnej do postaci wady. Najwięcej przetok stwierdzono u mężczyzn operowanych metodą Dupleya i Mustardégo (28%), co było powodem odstąpienia od stosowania tej ostatniej w naszym ośrodku. Liczba przetok cewkowo-skórnych podawana przez innych waha się 10–26% po operacjach metodą Bellmana (modyfikacja Mustardégo), 6,6–16% po zastosowaniu techniki Cecila i 2–53% po wszystkich operacjach z zastosowaniem zwiniętego płata skórnego [23, 24]. Zakażenie rany, niedrożność cewnika drenującego przez cewkę pęcherz lub zbyt wczesne jego usunięcie, a także samoistne wzwody u starszych dzieci sprzyjają powstawaniu przetok. U większości pacjentów konieczna była zazwyczaj ponowna rekonstrukcja całego odcinka cewki, gdyż proste zaszycie przetoki powodowało jej nawrót.

Zabiegi odtwórcze cewki moczowej zazwyczaj nie wpływają negatywnie na kształt żołędzi. Jej spłaszczenie w wymiarze górno-dolnym, obserwowane w niektórych prąciowych postaciach spodziectwa, nie miało istotnego wpływu na ostateczny wynik estetyczny i czynnościowy. Podkreśla się natomiast znaczenie prawidłowego odtworzenia napletka i przywrócenia jego anatomicznego kształtu, czego nie udało się osiągnąć. Prawidłowy napletek maskuje czasami niewłaściwe położenie ujścia zewnętrznego cewki i zmiany bliznowate żołędzi, powodując korzystniejszy wygląd prącia. Niekształtny, „fartuszkowaty" kształt napletka notowano aż u 86% badanych, co prawdopodobnie było następstwem wieloetapowych zabiegów i częstego wykorzystywania napletka jako materiału do odtworzenia cewki moczowej. Niektórzy polecają techniki oszczędzające napletek, które dają niewielki odsetek powikłań [11, 25].

Według większości autorów, zagięcie prącia towarzyszy wadzie u ok. 70% pacjentów, co wymaga operacyjnego wycięcia przykurczającej łącznotkankowej struny. Zaleca się uprzednie wywołanie sztucznego wzwodu, zapewnić ma to radykalność zabiegu i zapobiec nawrotom [26]. Niepowodzenie pierwotnego wycięcia struny upatruje się w nadmiernym zwłóknieniu rany u 32% operowanych, w dysproporcji między ciałami jamistymi a ciałem gąbczastym prącia u 36% i w obu tych czynnikach jednocześnie u 32% [27]. Utrzymujące się przygięcie prącia, stwierdzone u 14% badanych, być może spowodowane było zaniechaniem wykonania sztucznego wzwodu przed wycięciem struny łącznotkankowej, bądź nie usunięcia jej przed rekonstrukcją cewki.

Zarówno utrzymujące się po operacji przygięcie prącia, jak i nieprawidłowe umiejscowienie ujścia zewnętrznego cewki oraz obecność przetok cewkowo-skórnych może stać się przyczyną rozpryskiwania moczu oraz zmuszać do pozycji kucającej w czasie mikcji. Podkreśla się także znaczenie prawidłowej czynności samej cewki oraz jej zwieraczy po operacjach spodziectwa, które zależą zarówno od precyzji zabiegu operacyjnego (dążenie do nieuszkodzenia unerwienia czuciowego i ciał jamistych, wytworzenie odpowiednio długiej i szerokiej cewki po uprzednim wyprostowaniu prącia). Według niektórych autorów stan emocjonalny i brak samoakceptacji mogą również wpływać negatywnie na mikcję [10, 14]. Wśród 25 (50%) mężczyzn podających zaburzenia oddawania moczu, u 4 nie stwierdzono żadnych uchwytnych zmian anatomicznych, które mogłyby powodować podawane przez pacjentów dolegliwości. Potwierdzałoby to sugestie innych o konieczności wykonania badań obrazowych u tych pacjentów celem wykluczenia przyczyny anatomicznej.

Trwałe zaburzenia erekcji i ejakulacji po operacjach spodziectwa występują rzadziej niż zaburzenia mikcji; brak wzwodu lub bolesne wzwody występują się u 2,2–6% operowanych, a zbyt krótki wzwód u 1,2–10,9% [17, 28]. 12% badanych mężczyzn wiązało nieprawidłową erekcję z powikłaniami pooperacyjnymi, chociaż u jednego z nich oceniono ogólny wynik leczenia jako bardzo dobry. Zaburzenia ejakulacji mogą być wynikiem „sztywności" odtworzonej

cewki moczowej pozbawionej podpory mięśni gładkich i niejednokrotnie zawierającej uchyłki. Wytrysk przez taką cewkę jest nieefektywny, pod słabym ciśnieniem i czasami konieczne jest wyciskanie zalegającego nasienia [14]. Według *Millera* i *Granta* [29] opisywane zaburzenia funkcji seksualnych wynikają nie tylko z powikłań pooperacyjnych, ale także z niskiej samooceny pacjentów i w następstwie unikania kontaktów seksualnych z płcią przeciwną.

Porównanie oceny wyników leczenia spodziectwa przez lekarza i pacjentów jest rozbieżne, bowiem pacjent kieruje się często innymi kryteriami niż lekarz. Wielu dokonało porównania tych ocen u chłopców między 9. a 18. r.ż. [11, 12]. Wydaje się jednak, że pełna jest dopiero ocena dokonana po 18. r.ż., bo obejmuje nie tylko wynik estetyczny, którego ocena może zmienić się wraz ze wzrostem pacjenta, ale również istotne w tym wieku funkcje seksualne. Mężczyźni z grupy badanej uwzględniali w samoocenie przede wszystkim obecność powikłań, które zaburzały mikcję i funkcje seksualne, a także byli mniej krytyczni niż przeprowadzający badanie lekarz, bo tylko 8% oceniło końcowy wynik leczenia jako zły, przy 50% złych ocenach lekarskich.

Obciążenie wadą ma niewątpliwy wpływ na dalszy rozwój psychospołeczny pacjentów; podkreśla się niższy poziom wykształcenia, gorsze kwalifikacje zawodowe, mniejszą dbałość o wygląd zewnętrzny, nieśmiałość w kontaktach z osobą płci przeciwnej i często brak partnerki [9, 10]. Istnienie takich zależności między grupą badaną a kontrolną potwierdziły też badania własne, chociaż nie są one wyraźne. Niektórzy uważają, że okres dojrzewania płciowego jest opóźniony średnio o 6 miesięcy, a popęd seksualny jest mniej zaznaczony u mężczyzn obciążonych spodziectwem. Ma to związek z niekorzystnym wpływem leczenia w wieku przedszkolnym, w okresie tzw. fazy kompleksu Edypa, kiedy występuje naturalny lęk przed okaleczeniem szczególnie narządów płciowych. Leczenie operacyjne w tym wieku wyolbrzymia lęk dziecka, przedłużając fazę Edypa na okres dojrzewania. Wieloetapowość zabiegów, długotrwałe utrzymywanie cewnika dopęcherzowego i niezadowolenie z wyniku kosmetycznego operacji mogą negatywnie wpływać na zachowania seksualne w wieku młodzieńczym i dojrzałym [14, 30]. Aż 40% mężczyzn badanej grupy wyraziło obawę przed ujawnieniem choroby, niechęć do publicznego rozbierania się w sali gimnastycznej, na basenie, strach przed zawieraniem przyjaźni i związków partnerskich.

Niezadowalające wyniki leczenia spodziectwa upatruje się z jednej strony w nieodpowiednim doborze techniki operacyjnej do postaci wady, z drugiej zaś w zbyt wysokich ambicjach chirurga, który sięga często po skomplikowane techniki chirurgiczne, a porzuca prostsze, dające niejednokrotnie dobre wyniki estetyczne i czynnościowe [11, 29, 31]. Niesystematyczny i zbyt krótki okres badań kontrolnych po zakończonym leczeniu wynika nie tylko z niechęci pacjenta i jego obawy przed kolejną operacją, ale czasami z braku zaangażowania chirurga i pozostawienia „problemu" na okres pełnej dojrzałości pacjenta [11, 14, 31]. Wynika to z braku wiedzy o charakterze wady, sposobach jej leczenia i możliwych powikłaniach u 70% pacjentów według *Bracki* [32] i 84% w badanej grupie.

Wnioski

1. Liczba notowanych powikłań jest proporcjonalna do ciężkości wady.
2. Wieloetapowe i wydłużone w czasie leczenie oraz duży odsetek powikłań wpłynęły negatywnie na rozwój psychospołeczny badanych osób.
3. Regularność badań kontrolnych przeprowadzanych do okresu dojrzałości pacjenta oraz stała opieka psychologa to czynniki niezbędne do uzyskania pomyślnych wyników leczenia.

Piśmiennictwo

1. *Meizner I., Mashiach R., Shalev J., Efrat Z., Feldberg D.*: The "tulip sing": a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2002, 19, 250–253.
2. *Aaronson I.A., Cakman M.A., Key L.L.*: Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadiasis. J. Urol. 1997,157, 1884–1888.
3. *Utsch B., Albers N., Ludwig M.*: Genetic and molecular aspects of hypospadias. Eur. J. Pediatr. Surg. 2004, 14, 5, 297–302.
4. *Brotons J.A., Olea-Serrano M.F., Villalobos M., Pedraza V., Olea N.*: Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. Environ. Health Perspect. 1995, 103, 608–612.
5. *Codner E., Okuma C., Iñiguez G., Boric M.A., Avila A., Johnson M.C., et al.*: Molecular study of the 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene Type II in patients with hypospadias. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 2, 957–964.
6. *Fredell L., Iselius L., Collins A., Hansson E., Holmner S., Lundquist L. et al.*: Complex segregation analysis of hypospadias. Hum. Genet. 2002, 111, 3, 231–234.
7. *Dolk H.*: Rise in prevalence of hypospadias. Lancet, 1998, 351, 770.
8. *Paulozzi L.J., Ericson J.D., Jackson R.J.*: Hypospadias trends in two US surveillance systems. Pediatrics, 1997, 100, 831–834.
9. *Sandberg D.E., Meyer-Bahlburg H.F.L., Hensle T.W., Levitt S.B., Kogan S.J., Reda E.F.*: Psychosocial adaptation of middle childhood boys with hypospadias after genital surgery. J. Pediatr. Psychol. 2001, 26, 8, 465–475.
10. *Olofsson K., Oldbring J., Becker M., Äberg M., Svensson H.*: Self-perception after hypospadias repair in young mens' perspective. Eur. J. Plast. Surg. 2003, 26, 294–297.
11. *Mureau M.A.M., Slijper F.M.E., Nijman R.J.M., van der Meulen J.C., Verhulst F.C., Slob A.K.*: Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: A norm-related study. J. Urol. 1995, 154, 1902–1907.
12. *Mureau M.A.M., Slijper F.M.E., Slob A.K., Verhulst F.C., Nijman R.J.M.*: Satisfaction with penile appearance after hypospadias surgery: The patient and surgeon view. J. Urol. 1996, 155, 703–706.
13. *Walsh .C.P., Retik A.B., Vaughan E.D.*: Campbell's Urology. W.B. Sanders, Philadelphia 2002, 2284–2333.
14. *Bracka A.*: Sexuality after hypospadias repair BJU Int. 1999, 83, 29–33.
15. *Kaas E., Kogan S.J., Manley C., Wacksman J.A, Klykylo W.M., Meza A. et al.*: Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits and psychological effects of surgery and anaesthesia. Pediatrics, 1996, 97, 590–591.

16. *Mackay A.*: Hypospadias repair under the age of 1 year. Aust. N.Z.J. Surg. 1983, 53, 449–452.
17. *Kenavi M.*: Sexual function of hypospadiacs. Br. J. Plast. Surg. 1976, 47, 883–890.
18. *Avellan L.*: The development of puberty, the sexual début and sexual function in hypospadiacs. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 1976, 10, 29–44.
19. *Chłódek M.*: Zwężenie ujścia cewki moczowej u chłopców ze spodziectwem. Prz. Pediat. 1987, 5, 309–311.
20. *Prajsner A., Szewczyk W., Salomon M.*: Odległe wyniki leczenia spodziectwa sposobem Cecila–Michałowskiego ze szczególnym uwzględnieniem parametrów fikcji. Urol. Pol. 1989, 42, 225–229.
21. *Raciborski K.*: Przydatność badań przepływu cewkowego w monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego u chłopców ze spodziectwem. Ann. Acad. Med. Stet. 2001, 47, 207–228.
22. *Schumacher S., Yabumoto H., Salge S., Shresthra G., Ikoma F.*: Surgical results of complete hypospadias repair In two stages. Inter. Urol. Nephrol. 2007, 29, 3, 333–340.
23. *Fryczkowski M., Potyka A., Stronczak M.*: Ocena wyników operacji spodziectwa prąciowego zmodyfikowanym sposobem Mustardego. Urol. Pol. 1995, 48, 128–132.
24. *Niesłuchowski J., Raciborski K., Ryśkiewicz R., Klonowski A.*: Powikłania po operacji spodziectwa. Chir. Dziec. 2004, 1, 3, 11–13.
25. *Górniak M.*: Wyniki stosowania współczesnych metod leczenia operacyjnego spodziectwa prąciowego dalszego i spodziectw zażołędnych bez przygięcia. Urol. Pol. 2004, 57, 53–56.
26. *Ossandon F., Ransley P.*: Lasso tourniquet for artificial erection in hypospadias. Urology, 1982, 19, 656–657.
27. *Vandersteen D.R., Husmann D.A.*: Late onset recurrent penile chordee after successful correction at hypospadias repair. J. Urol. 1998, 160, 1131–1133.
28. *Aho M.*O., *Tammela O.K.T., Somppi E.M.J., Tammela T.L.J.*: Sexual and social life of men operated in childhood for hypospadias and phimosis. A comparative study. Eur. Urol. 2000, 37, 95–101.
29. *Miller M.A.W., Grant D.B.*: Severe hypospadias with genital ambiguity: adult outcome after staged hypospadias repair. Br. J. Urol. 1997, 80, 485–488.
30. *Mondaini N., Ponchietti R., Bonafe M., Biscioni F., Agostini P., Salvestrini F. et al.*: Hypospadias: incidence and effects on psychosexual developments as evaluated with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory Test in a sample of 11.649 young Italian men. Urol. Int. 2002, 68, 2, 81–85.
31. *Eberle J., Überreiter S., Radmayr Ch., Janetschek G., Marberger H., Bartsch G.*: Posterior hypospadias: long-term follow-up after reconstructive surgery in the male direction. J. Urol. 1993, 150, 1474–1477.
32. *Bracka A.*: A long-term view of hypospadias. Br. J. Plast. Surg. 1989, 42, 251–255.

Komentarz

Tematyka pracy rzadko podejmowana. Praca autorów wykazała, że leczenie operacyjne spodziectwa obarczona jest dużą liczbą powikłań, które utrudniają czynności fizjologiczne i w części niekorzystnie wpływają na zachowanie dorosłych mężczyzn. Praca jest aktualna, zmusza bowiem leczących tę wadę do refleksji.

dr hab. n. med. *Eugeniusz Murawski*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 77–85

KATARZYNA PLATA, WŁODZIMIERZ MAJEWSKI

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW PO ZABIEGU OPERACYJNYM NA JELICIE GRUBYM Z WYTWORZENIEM STOMII I MOŻLIWOŚCI JEJ POPRAWY

QUALITY OF LIFE OF STOMA PATIENTS AFTER COLORECTAL SURGERY AND POSSIBILITIES OF ITS IMPROVEMENT

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Chirurgicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Włodzimierz Majewski*

Summary

Introduction: It is widely known that quality of life of patients after colorectal surgery with creation of stoma substantially deteriorates. In this instance it seems interesting to assess if it is improving in time and what measures are to be undertaken to achieve such improvement.

Aims to assess changes in quality of life of patients after colorectal surgery with creation of a stoma, in 3 and 6 months after intervention, and establish possibility of improvement of quality of life in these patients.

Materials and methods: A group of 84 patients 36 men and 48 women after colorectal cancer surgery with creation of a stoma was investigated by means of a standardized questionnaire EORTC QLQ C-30 (version 2.0), filled 3 and 6 months after intervention. Questions about possibilities of improvement of their quality of life were also posed.

Results: Compared with representatives of general population, quality of life of investigated group 3 months after surgery was substantially inferior, in almost all items: functional domains and symptomatic ones as well. After 6 months substantial improvement in patients was revealed in functional domains such as physical functioning and fulfilling their role. However improvement of quality of life was observed in majority of items but it did not achieve the level of healthy population. Results achieved in male group which were inferior to results achieved by women after 3 months, exceeded the women' score after 6 months in many aspects. The improvement was influenced by acquaintance of patients with stoma, and by acquiring knowledge about stoma care which were considered low after 3, and after 6 months.

Conclusions: Quality of life substantially lower after intervention resulting in stoma formation, improves after 6 months, however there are still deteriorations in private and social life, and financial situation. An adequate education of patients in pre- and postoperative time and active informative support is mandatory to obtain some degree of improvement of their quality of life.

K e y w o r d s: quality of life – colorectal operation – stoma.

Streszczenie

Wstęp: Pogorszenie jakości życia pacjentów po operacji raka jelita grubego z założeniem stomii jest ogólnie znane. Ważne jest poznanie, czy jakość życia poprawia się w czasie i jakie środki należałoby przedsięwziąć, aby doszło do takiej poprawy.

Celem pracy była ocena zmian w jakości życia u pacjentów po operacji jelita grubego z założeniem stomii w 3. i 6. miesiącu po zabiegu i próba ustalenia możliwości poprawy jakości życia u tych osób.

Materiał i metody: Grupę 84 pacjentów, 36 mężczyzn i 48 kobiet po wykonanej operacji raka jelita grubego z założeniem stomii, badano w 3. i 6. miesiącu po zabiegu ope-

racyjnym za pomocą standaryzowanego kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ C-30 (wersja 2.0), oceniając jakość ich życia, a także zadano pytania autorskie dotyczące możliwej poprawy jakości życia.

Wyniki: W porównaniu z jakością życia reprezentantów populacji generalnej potwierdzono istotnie gorszą jakość życia pacjentów w 3. miesiącu po zabiegu, zarówno w skalach funkcjonalnych, jak i objawowych. Po 6 miesiącach jakość życia uległa istotnej poprawie w takich domenach jak funkcje fizyczne i pełnienie swej roli. Chociaż poprawę jakości życia obserwowano w większości wyników, nie osiągały one jednak poziomu populacji osób zdrowych. W wielu aspektach wyniki grupy mężczyzn, niższe niż u kobiet po 3 miesiącach od zabiegu, po 6 miesiącach przewyższały wyniki grupy kobiet. Poprawa jakości życia wiązała się z przyzwyczajeniem się pacjenta do stomii i nauczeniem się jej pielęgnacji. Wiedza i umiejętności z tego zakresu okazały się niskie tak po 3, jak i po 6 miesiącach od zabiegu.

Wnioski: Jakość życia, istotnie niższa po operacji z założeniem stomii, poprawia się po 6 miesiącach, lecz stale jeszcze jest niska dla życia prywatnego, funkcji społecznych i sytuacji finansowej. Właściwa edukacja pacjentów przed i po operacji i aktywne wsparcie informacyjne jest konieczne, aby uzyskać pewną poprawę jakości życia tych pacjentów.

H a s ł a: jakość życia – operacja jelita grubego – stomia.

Wstęp

Choroba nowotworowa jelita grubego, leczona współcześnie, nierzadko prowadzi do wytworzenia stomii, będącej najczęściej dużym uszkodzeniem ciała, odbieranym przez pacjentów jako trwałe kalectwo. I tak jak kolostomię po operacji lewej okrężnicy można zamknąć po wygojeniu się zespolenia, a odbyt sztuczny po operacji Hartmanna połączyć z dolnym odcinkiem jelita grubego likwidując stomię, tak odbyt sztuczny, powstały po odjęciu odbytnicy, pozostaje na stałe i jest dla pacjenta źródłem problemów. Czują oni dyskomfort, dochodzi do zmiany obrazu ciała spowodowanego leczeniem choroby, a także psychicznego odbierania tego obrazu wraz ze wszystkimi konsekwencjami. W związku z tym zdecydowanie pogarsza się jakość ich życia. Mając na co dzień kontakt z chorymi po zabiegach operacyjnych na jelicie grubym z wytworzeniem stomii, można stwierdzić, że często czują się oni zagubieni i nie mogą się odnaleźć w nowej sytuacji. W związku z tym wydaje się wskazane zwrócenie uwagi personelu medycznego na inne czynniki wpływające na dobrostan leczonego pacjenta, czemu służy między innymi pomiar jakości życia [1].

Celem pracy było zbadanie funkcjonowania pacjentów ze stomią w pewnym okresie (odcinku) czasu, badanie na poziomie fizycznym, badanie funkcji poznawczych, emocjonalnych i społecznych w kontekście poszukiwania możliwości poprawy jakości życia tych pacjentów.

Materiał i metody

Ocenie poddano łącznie 84 pacjentów, 36 mężczyzn i 48 kobiet, leczonych na Oddziale Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Szpitala Wojewódzkiego w Koszalinie, na Oddziale Wewnętrznym z Pododdziałem Chemioterapii Szpitala Wojewódzkiego w Koszalinie oraz w Przychodni Onkologicznej w Koszalinie pomiędzy styczniem 2001 r. a kwietniem 2003 r. Kryterium włączenia obejmowało przebycie zabiegu operacyjnego z powodu raka jelita grubego z wytworzeniem stomii i przedział czasowy 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego (+/- tydzień). Metodą badawczą był standaryzowany kwestionariusz QLQ Core-30 (wersja 2.0) opracowany przez Europejską Organizację do Badania i Leczenia Raka (EORTC) przedkładany do wypełnienia dwukrotnie, w 3. i 6. miesiącu po uprzednim zabiegu operacyjnym z wytworzeniem stomii. Kwestionariusz składał się z 30 pytań zamkniętych. Pierwsze 5 pytań przewiduje w tej wersji odpowiedź „tak" lub „nie". Kolejne pytania przewidują 4 odpowiedzi, od „nigdy" do „bardzo często", a odpowiedzi na dwa ostatnie pytania są w skali linearnej 1–7. Odpowiedzi na pytania dotyczące sprawności, pracy, czynności poznawczych, emocji, problemów socjalnych, spraw ogólnych i wpływu choroby na finanse oceniane były według skal funkcjonalnych, natomiast odpowiedzi na pytania o objawy oceniano według skal objawowych. Wysoka punktacja w skali funkcjonalnej wskazuje tutaj na lepszą jakość życia, a wysoka punktacja w skali objawowej wskazuje na większe nasilenie objawu. Punktację zgrubną (*core data*) otrzymuje się po obliczeniu wartości średnich wszystkich pytań skali. Dane podlegają następnie transformacji linearnej celem wystandaryzowania skali zgrubnej, dlatego wartości wahają się 0–100 [2].

Kwestionariusz uzupełniały pytania dodatkowe zbierające dane demograficzne i pytania autorskie dotyczące możliwości poprawy jakości życia, w tym pytania dotyczące pielęgnacji stomii, przestrzegania diety, uzyskiwania informacji na temat stomii oraz ilości potrzebnego sprzętu stomijnego. Pozostałe informacje określające stan zdrowia ankietowanych zebrano na podstawie dokumentacji medycznej. Pacjenci każdorazowo wyrażali zgodę na udział w badaniu, będąc poinformowanymi, że w każdej chwili mogą odmówić swej zgody lub nie udzielić odpowiedzi na niektóre pytania kwestionariusza. Każdemu pacjentowi dokładnie wyjaśniono cel badania. Badania kwestionariuszowe przeprowadzała pielęgniarka chirurgiczna, znająca sposoby leczenia raka jelita grubego i mająca doświadczenie w pielęgnacji takich pacjentów. Przeprowadzenie badań ankietowych było procesem bardzo delikatnym, wymagającym wiele taktu i wyczucia, stworzenia więzi emocjonalnej z pacjentem znajdującym się w szczególnie trudnej sytuacji zdrowotnej, psychologicznej i społecznej, sytuacji, w której zagrożone są najbardziej podstawowe wartości człowieka, jak dążenie do zachowania życia. Toteż 10 pacjentów (12%) niechętnie uczestniczyło w wypełnianiu kwestionariusza.

Uważali, że badanie jest bez sensu, bez istotnej potrzeby, nie pomoże im w powrocie do zdrowia itp. Dane opracowano zgodnie z wytycznymi EORTC (QLQ C-30 Scoring Manual 2nd ed. 1999). Uzyskano również pisemną zgodę EORTC na zastosowanie kwestionariusza QLQ C-30 w tym badaniu.

Wyniki przedstawiono w tabelach, porównując dodatkowo grupy kobiet i grupy mężczyzn. Obliczenia statystyczne wykonano, posługując się programem Statistica, a istotność statystyczną wyników próby obliczono testem U Manna Whitneya, χ^2, V^2 lub χ^2 z poprawką Yatesa. Poziom istotności testu określono na $p < 0,05$. Dane kwestionariuszowe uzyskane po przetworzeniu porównano z danymi niemieckiej populacji generalnej pacjentów o porównywalnym rozkładzie płci i w porównywalnym wieku [3].

T a b e l a 1. **Dane demograficzne grupy badanej 3 miesiące po zabiegu operacyjnym z wytworzeniem stomii**

T a b l e 1. **Demographic data of analyzed group of patients 3 months after colorectal surgery with creation of a stoma**

Charakterystyka grupy / Description of the group (n = 84)		n	%
Płeć Gender	mężczyźni / male	36	43
	kobiety / female	48	57
Wiek Age	< 60 lat / < 60 years old	26	31
	> 60 lat / > 60 years old	58	69
Wykształcenie Education	podstawowe / primary	41	49
	średnie / secondary	34	40
	wyższe / higher	9	11
Stan cywilny Marital status	rozwiedzeni / divorced	4	5
	żonaci/zamężne / married	47	56
	wdowcy/wdowy / widower/widow	26	31
	nieżonaci/niezamężne / single	7	8

Charakterystykę badanej grupy 3 miesiące po przebytym zabiegu operacyjnym z wytworzeniem stomii przedstawiono w tabeli 1, a charakterystykę grupy po 6 miesiącach od zabiegu w tabeli 2.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w tabeli 3 i 4, uwzględniając odpowiedzi po 3 i 6 miesiącach po operacji. Oceniając funkcje fizyczne, w skład których wchodziły kłopoty w wykonywaniu męczących czynności, trudności podczas krótkiego i dłuższego spaceru, konieczność pozostawania w łóżku przez większość dnia, potrzeba pomocy przy jedzeniu, myciu i toalecie stwierdzono, że po 3 miesiącach sprawność kobiet kształtowała się w granicach 43% sprawności kobiet zdrowych. Natomiast sprawność mężczyzn w tym czasie była większa (56%). Po dalszych 3 miesiącach sprawność obu płci znacznie wzrosła, zbliżając się do wartości prawidłowych.

W pełnieniu swej roli (praca, hobby) ograniczenia zmniejszyły się po 6 miesiącach u obu płci, jednakże były i pozostały bardziej zaznaczone u mężczyzn. Funkcje emocjonalne (uczucie napięcia, zmartwienie, rozdrażnienie, przygnębienie) pozostały na podobnym poziomie u kobiet, natomiast u mężczyzn wystąpiła istotna poprawa. Funkcje poznawcze (trudności w skupieniu się i przypominaniu sobie czegoś) dość dobre u kobiet, niewiele się zmieniły, u mężczyzn niższe po 3 miesiącach, bardziej wzrosły, nie osiągając jednak u obu płci wartości prawidłowych. Funkcje społeczne (zakłócenia w życiu rodzinnym i towarzyskim) niewiele zmieniły się w ciągu okresu obserwacji, utrzymując się na poziomie zadowalającym. Podobnie jak w poprzednich częściach kwestionariusza niższe początkowo wartości wskaźników u mężczyzn podniosły się bardziej po 6 miesiącach, nieco przewyższając wartości u kobiet. Natomiast stan zdrowia i jakość życia we własnej ocenie chorych była niska i bardzo niska, zwłaszcza u mężczyzn (40% wartości prawidłowych), podnosząc się nieco po 6 miesiącach. Lepszą jakość życia wykazywały kobiety – do 73% wartości prawidłowych po 6 miesiącach.

W skalach objawowych, gdzie nasilenie poszczególnych objawów po 6 miesiącach powinno się zmniejszać, poczucie zmęczenia istotnie zmniejszało się u mężczyzn, u kobiet pozostając na podobnym poziomie. Występowanie nudności, wymiotów, bólów i uczucia duszności powoli zmniejszało się u obu płci. Bezsenność u kobiet kształtowała się na podobnym poziomie po 3 i po 6 miesiącach, natomiast u mężczyzn znacznie się zmniejszyła (-18,4). Występowanie utraty apetytu z kolei zmniejszyło się nieznacznie u kobiet, zwiększając znacznie u mężczyzn (+12,9). W grupie kobiet wzrosła też częstość zaparć (+11,4), u mężczyzn zmniejszając się. W niewielkim stopniu zmniejszała się po 6 miesiącach częstość biegunek. Znaczne problemy finansowe spowodowane chorobą podawała cała badana grupa, u mężczyzn były bardziej istotne i nie zmieniały się one przez okres badania.

T a b e l a 2. **Dane demograficzne tej samej grupy badanej 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym z wytworzeniem stomii**

T a b l e 2. **Demographic data of the same analyzed group of patients 6 months after colorectal surgery with creation of a stoma**

Charakterystyka grupy po 6 miesiącach od zabiegu operacyjnego Description of the group after 6 months after colorectal surgery		Po 3 miesiącach After 3 months	Po 6 miesiącach After 6 months	%	Zgony % Deaths %
Płeć / Sex	mężczyźni / male	36	32	42	4/11
	kobiety / female	48	44	58	4/8
Wiek / Age	< 60 lat / < 60 years	26	24	32	2/8
	> 60 lat / > 60 years	58	52	68	6/12

T a b e l a 3. **Średnie zmiany w jakości życia zależnej od zdrowia podczas obserwacji pacjentów ze stomią w 3. i 6. miesiącu po zabiegu operacyjnym z powodu nowotworu mierzone za pomocą kwestionariusza QLQ C-30 i wystandaryzowane**

T a b l e 3. **Average changes in health-related quality of life of patients with stoma during follow-up in 3rd and 6th month after surgical intervention for cancer, measured by QLQ C-30 questionnaire and standardized**

QLQ C-30 Skale funkcjonalne Najlepszy wynik 100 pkt (numery pytań) QLQ C-30 Functional scales best score 100 points (item numbers)	Dane populacji generalnej kobiet* General female population scores*	Dane populacji generalnej mężczyzn* General male population scores*	Średnia wartość dla kobiet po 3 miesiącach Mean value for women after 3 months	Średnia wartość dla mężczyzn po 3 miesiącach Mean value for men after 3 months	Średnia wartość dla kobiet po 6 miesiącach Mean value for women after 6 months	Średnia wartość dla mężczyzn po 6 miesiącach Mean value for men after 6 months	Zmiany w jakości życia podczas obserwacji Changes in score HRQoL during follow-up	Uwagi Remarks
Funkcje fizyczne Physical functioning (1–5)	83,8	86,5	36,24	48,32	74,1	80,6	K / F +37,8 M +32,3	
Pełnienie swej roli Role functioning (6, 7)	82,1	84,5	56,6	45,85	66,7	52,6	K / F +10,1 M +6,7	
Funkcje emocjonalne Emotional functioning (21–24)	75,9	80,5	50,2	34,5	45,7	62,0	K / F -4,5 M +27,5	
Funkcje poznawcze Cognitive functioning (20, 25)	88,7	88,3	61,2	56,0	64,8	67,2	K / F +3,6 M +11,2	
Funkcje społeczne Social functioning (26, 27)	90,9	86,7	52,1	48,6	51,2	59,4	K / F -0,9 M +10,8	
Stan zdrowia i jakość życia Global health and quality of life (29, 30)	62,6	65,6	43,6	26,6	47,7	35,4	K / F +4,1 M +8,8	
Skale objawowe, najlepszy wynik 0 pkt / Symptom scales, best score 0 points								
Zmęczenie / Fatigue (10, 12, 18)	23,0	18,6	44,0	62,7	49,8	43,8	K / F +5,8 M -18,9	
Nudności/wymioty Nausea/vomiting (14, 17)	2,8	2,2	40,3	36,2	29,9	31,9	K / F -10,4 M -4,3	
Bóle / Pain (9, 19)	23,9	20,3	45,5	42,2	36,4	36,0	K / F -9,1 M -6,2	
Poszczególne objawy / Single items								
Duszności Dispnoea (8)	11,7	12,6	47,2	38,9	40,9	31,3	K / F -6,3 M -7,6	
Bezsenność Insomnia (11)	29,8	19,5	59,0	61,1	59,8	42,7	K / F +0,8 M -18,4	
Brak apetytu Apetite loss (13)	6,6	6,2	45,1	52,7	39,4	65,6	K / F -5,7 M +12,9	
Zaparcia Constipation (15)	6,3	3,5	43,1	47,2	54,5	40,6	K / F +11,4 M -6,6	
Biegunka Diarrhoea (16)	2,2	2,1	41,0	38,0	37,1	30,2	K / F -3,9 M -7,8	
Problemy finansowe Financial difficulties (28)	6,6	10,2	47,2	68,5	46,2	65,6	K / F -1 M -2,9	

* dane EORTC QLQ C-30 punktacji ogólnej niemieckiej populacji generalnej (n = 390) mężczyzn i kobiet pomiędzy 60. a 69. r.ż. [3] / data of the EORTC QLQ C-30 scores of a German population (n = 390) of men and women between 60 and 69 years [3]

T a b e l a 4. **Dodatkowe pytania dotyczące sprzętu stomijnego, pielęgnacji stomii i diety**

T a b l e 4. **Accessory questions concerning stoma equipment, stoma care and diet**

Pytanie / Question	Odpowiedź po 3 mies. Answer after 3 months	Kobiety n = 48 Female n = 48		Mężczyźni n = 36 Male n = 36		p K : M p F : M	Odpowiedź po 6 mies. Answer after 6 months	Kobiety n = 44 Female n = 44		Mężczyźni, n = 32 Male n = 32		p K : M p F : M	P 3 : 6 mies. P 3 : 6 months
		n	%	n	%			n	%	n	%		
31. Czy ilość sprzętu stomijnego jest dla Pana/i wystarczająca? Is the obtained stoma equipment sufficient for you?	tak yes	23	47,9	14	38,9	NS	tak yes	20	45,5	11	34,4	NS	NS
	nie no	25	52,1	22	61,1	NS	nie no	24	54,5	21	65,6		
32. Czy Pani wie w jaki sposób pielęgnować stomię? Do you know the stoma care?	tak yes	19	39,6	12	33,3	NS	tak yes	25	56,8	11	34,4	NS	NS
	nie no	29	60,4	24	66,7	NS	nie no	19	43,2	21	65,6		
33. Czy informacje na temat stosowania worków stomijnych są dla Pana/i wystarczające? Is information about stoma care sufficient for you?	tak yes	16	33,3	9	25,0	NS	tak yes	10	22,7	2	6,3	NS	< 0,04 K / F NS
	nie no	32	66,7	27	75,9	NS	nie no	34	77,3	30	93,7		M / M < 0,04
34. Czy wie Pan/i w jaki sposób można zapobiegać przykremu zapachowi spowodowanemu gazami w przewodzie pokarmowym? Do you know how to prevent bad smell from intestinal gases?	tak yes	35	73,0	22	61,0	NS	tak yes	12	27,3	4	12,5	NS	P = 0 K / F P = 0
	nie no	13	27,0	14	39,0	NS	nie no	32	72,7	28	87,5		M P = 0
35. Czy umie Pan/i zmienić lub opróżnić worek kolostomijny? Do you know how to change or empty the stoma bag?	tak yes	19	39,6	18	50,0	NS	tak yes	24	54,6	21	65,6	NS	< 0,055 K / F
	nie no	29	60,4	18	50,0	NS	nie no	20	45,4	11	34,4	NS	NS M
36. Czy dowiedział/a się Pan/i jaką dietę stosować po zabiegu operacyjnym? Have you got any information about your postoperative diet?	tak yes	22	45,9	13	36,1	NS	tak yes	19	43,2	12	37,5	NS	NS
	nie no	26	54,1	23	63,9	NS	nie no	25	56,8	20	62,5		
37. Czy stosuje Pan/i taką dietę? Do you stick to that diet?	tak yes	14	29,2	6	16,7	NS	tak yes	16	36,4	12	37,5	NS	< 0,074
	nie no	23	47,9	19	52,8	NS	nie no	15	47,9	5	15,6		< 0,0022
	częściowo partially	11	22,9	11	30,6	NS	częściowo partially	13	29,6	15	46,9		NS
38. Czy wie Pan/i jak likwidować podrażnienia skóry? Do you know how to manage skin irritation around the stoma?	tak yes	19	39,6	13	36,1	NS	tak yes	17	38,6	19	59,4	NS	NS K / F
	nie no	29	60,4	23	63,9	NS	nie no	27	61,4	13	40,6		M P < 0,05

p – porównanie wyników według płci / comparison of results according to the gender of patients
P – porównanie wyników 3 i 6 miesięcy po zabiegu w układzie: porównanie ogólne, porównanie dla grupy kobiet, porównanie dla grupy mężczyzn / comparison of results 3 and 6 months after surgery in order: comparison in general, comparison for female and comparison for male subgroups

Spośród pytań dodatkowych, na pytanie o dostateczną ilość otrzymywanego sprzętu stomijnego niecałej połowie badanych kobiet sprzęt wystarczał, natomiast dla blisko 66% mężczyzn otrzymywana ilość sprzętu nie była wystarczająca. Nie było zmian w opinii pacjentów na ten temat po 3 i 6 miesiącach po operacji. Wiedzę o pielęgnacji stomii deklarowało 40% kobiet i 1/3 mężczyzn po 3 miesiącach od zabiegu, po upływie dalszych 3 miesięcy ponad 56% kobiet nauczyło się tych czynności, odsetek mężczyzn umiejących pielęgnować swoje stomie nadal niewiele odbiegał od 1/3. Zapotrzebowanie na dodatkowe informacje na temat stosowania worków stomijnych deklarowało 2/3 kobiet

i 3/4 mężczyzn 3 miesiące po zabiegu; w 6 miesięcy po nim zdecydowaną potrzebę większej ilości informacji deklarowało istotnie więcej, blisko 80% kobiet i ponad 90% mężczyzn. Po upływie 3 miesięcy 73% kobiet i 61% mężczyzn deklarowało, że wie jak zapobiegać przykremu zapachowi spowodowanemu gazami w przewodzie pokarmowym, jednakże po 6 miesiącach od zabiegu liczba deklarujących swą wiedzę na ten temat zmalała istotnie statystycznie do 1/4 kobiet i 1/8 mężczyzn. Odsetek badanych, deklarujących umiejętność zmiany lub opróżnienia worka stomijnego, wynoszący po 3 miesiącach 40% u kobiet i 50% u mężczyzn, zwiększył się po 6 miesiącach do prawie 55% u kobiet i 66% u mężczyzn ($p < 0,055$). Ponad 50% kobiet i ponad 60% mężczyzn po zabiegu operacyjnym nie uzyskało informacji na temat diety, której powinni przestrzegać. Podobny odsetek nie znał takiej diety po 6 miesiącach. Stosowanie i częściowe stosowanie takiej diety deklarowało po 3 miesiącach 52% kobiet i 47% mężczyzn, po 6 miesiącach wartość ta wzrosła do 66% kobiet i 84% mężczyzn. Zmniejszył się istotnie odsetek osób nie przestrzegających diety, po 3 miesiącach połowa nie przestrzegała diety w ogóle, po 6 miesiącach odsetek kobiet się nie zmienił, odsetek mężczyzn nieprzestrzegających diety wynosił tylko 15%.

Po 3 miesiącach od zabiegu ponad 60% mężczyzn i kobiet nie wiedziało jak likwidować podrażnienia skóry wokół stomii, po 6 miesiącach odsetek kobiet bez takiej wiedzy nie zmniejszył się, natomiast odsetek mężczyzn istotnie zmalał do 41%. Stąd opinia, że tego, jak likwidować podrażnienia skóry, nauczyli się w ocenianym okresie czasu głównie mężczyźni ($p < 0,05$).

Wyniki

Jakość życia zdefiniowana w tym badaniu jako tzw. jakość życia zależna od zdrowia (Health-related Quality of Life – HrQoL) nie jest wartością wymierną, jednakże do pewnego stopnia mierzalną za pomocą odpowiednich wskaźników [4]. Badanie jakości życia samo w sobie ma na celu poznanie możliwości poprawy tejże jakości życia, a także dokonanie wyboru odpowiedniej metody leczenia, jak i modelu opieki pooperacyjnej [4]. Jest takim samym wskaźnikiem efektywności leczenia nowotworów jak 5-letnie przeżycia, zwłaszcza jeśli nowotwór w momencie wykrycia jest trudno uleczalny.

Kwestionariusz EORTC QLQ C-30 jest ogólnym kwestionariuszem standaryzowanym, opracowanym do badania jakości życia w chorobach nowotworowych [5]. Stosowany jest osobno lub modułowo wraz z dodatkowym kwestionariuszem swoistym dla badanego nowotworu. Poszczególne moduły tworzone są na bieżąco i podlegają walidacji. Istnieją prace z zastosowaniem dodatkowego modułu (PR25) w ocenie wyników leczenia raka prostaty klasycznie i laparoskopowo [6]. *Gliniewicz* podaje, że wyniki ogólnej jakości życia pacjentów po prostatektomii radykalnej z powodu raka prostaty, w ocenie przed operacją i po 12 miesiącach po prostatektomii, mierzone wartościami średnimi w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ C-30, nie różniły się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych sprzed operacji [7]. Moduł właściwy dla raka przełyku EORTC OES-23 wykorzystano u pacjentów leczonych paliatywnie z powodu raka przełyku do potwierdzenia szybszego ustąpienia dysfagii po założeniu stentu w porównaniu z brachyterapią; jednakże długotrwała poprawa dysfagii wystąpiła istotnie częściej po brachyterapii [8]. *Kopacz i wsp.* za pomocą tego kwestionariusza udowodnili poprawę jakości życia pacjentów po laserowym udrożnieniu zamkniętego nowotworem przełyku lub wpustu [9]. Sam kwestionariusz QLQ C-30 zastosowano podczas badania randomizowanego, porównującego wartość operacji klasycznych i laparoskopowych w leczeniu raka jelita grubego [10], badano jakość życia pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby [11], pacjentów po usunięciu pęcherza moczowego [12], a nawet zastosowano celem porównania blokady alkoholowej nerwów splotu trzewnego i usunięcia wideotorakoskopowego nerwu trzewnego z leczeniem zachowawczym w przewlekłym zapaleniu trzustki [13].

Obecnie moduł QLQ CR38 swoisty dla raka jelita grubego poddawany jest procedurom walidacyjnym i nie jest ogólnie dostępny, jednakże w piśmiennictwie spotyka się prace z zastosowaniem tego modułu [14, 15, 16]. Według niektórych autorów większą wartość dla pomiarów funkcjonowania pacjenta stanowi kwestionariusz ogólny niż kwestionariusze swoiste dla poszczególnych chorób [8].

Ograniczenia metody badania pooperacyjnej jakości życia biorą się ze zbyt szerokiej platformy oceny i co za tym idzie z możliwości interakcji zbyt wielu czynników niepoddających się kontroli badającego, tzn. niezwiązanych ani z chorobą, ani z leczeniem [17]. Jak potwierdzają badania za pomocą kwestionariusza QLQ C-30, na zdrowych ochotnikach jakość życia zmienia się w zależności od płci i wieku, wskaźniki są na ogół wyższe u mężczyzn niż u kobiet i obniżają się wraz z wiekiem, stąd wskazane jest pewne odniesienie się do wyników [3]. Niniejsza praca odnosi się w wyliczeniach do płci i wieku badanych, porównując je ze zdrowymi przedstawicielami populacji generalnej. Jednakże przedział wiekowy został arbitralnie ustalony na poziomie 60 lat, który to wiek niektórzy uważają za początek wieku starczego. Rozkład wieku w 2/3 obejmuje pacjentów starszych, tylko 1/3 jest poniżej tego wieku. Jedna z prac dotyczących raka jelita grubego wytycza tę granicę wiekową na poziomie ≤ 69 i ≥ 70, wykazując istotność statystyczną różnic. Głównie funkcje fizyczne i pełnienie swej roli były istotnie lepsze u pacjentów ≤ 69 lat, a pacjenci ≥ 70 lat wskazywali na istotnie większy ból i zmęczenie niż w młodszej grupie [18].

Czasy badania pacjentów w niniejszym badaniu ustalono na 3. i 6. miesiąc po zabiegu operacyjnym, gdyż wtedy, według ogólnie przyjętych wzorców, pacjent powinien być poddany kontroli klinicznej z wykonaniem badania lekarskiego, ultrasonografii jamy brzusznej, badań parametrów krwi, badania antygenu carcinoembrionalnego (CEA) w celu

ewentualnego wykrycia wznowy procesu nowotworowego. Inne badania również uwzględniają takie podziały czasowe [6, 12, 18, 19, 20]. Na odchylenia w wartościach uzyskanych wyników mogą wpłynąć też czynniki, których nie uwzględniono w niniejszym badaniu, jak choroby współistniejące, status materialny, miejsce zamieszkania, związki rodzinne, próby leczenia niekonwencjonalnego i podobne. Wykonując jednakże dwa pomiary w tej samej grupie osób i uśredniając wyniki, można przyjąć, że są one do pewnego stopnia wiarygodne. Prawdopodobnie najważniejszym odchyleniem, które może wpłynąć na jakość życia w badanej grupie, jest stopień zaawansowania nowotworu i związane z nim leczenie adjuwantowe. Wprowadzenie do indywidualnej terapii pacjenta radioterapii i chemioterapii w różnych kombinacjach powoduje konieczność dodatkowego zawężenia grupy, a tym samym dłuższego poszukiwania odpowiednich przypadków w zbiorze pacjentów ze stomią, co jest trudne, a czasami wręcz niemożliwe. Wobec tego autorzy zdecydowali się na kolejne uśrednienie, włączając do grupy chorych ze stomią, leczonych w podanym okresie czasu, niezależnie od przeprowadzenia terapii adjuwantowej i jej rodzaju. Inni podają podobną jakość życia u pacjentów po brzuszno-kroczowym odjęciu odbytnicy i niskiej przedniej resekcji odbytnicy, bez radioterapii przedoperacyjnej [14, 16], jednakże jakość ta u pacjentów po wykonaniu jelitowo-odbytniczego zbiornika typu „J" jest już lepsza [14]. Opisywany jest też ograniczony wpływ radiochemioterapii na jakość życia, oprócz trzech aspektów: mniej zaparć, więcej biegunek i większe trudności finansowe stwierdzono u pacjentów po radiochemioterapii [16].

Odnosząc się krytycznie do uzyskanych wyników, obserwuje się pewne prawidłowości. Z dużej części odpowiedzi wynika poprawa stanu pacjentów następująca w okresie 3–6 miesięcy od zabiegu operacyjnego, postępująca bardziej lub mniej dynamicznie, nie dochodząc jednak do wartości osiąganych przez populację generalną. Być może okres rekonwalescencji trwa u większości tych pacjentów dłużej, możliwe jest też, że zmiany fizyczne i psychiczne po zabiegu są tak duże, że wartości zbliżonych do prawidłowych nie da się osiągnąć. *Kulaksizoglu i wsp.*, przeprowadzając co 3, a następnie co 6 miesięcy, aż do średnio 27 miesięcy badania jakości życia u pacjentów po usunięciu pęcherza moczowego z powodu raka, stwierdzili powrót wskaźników do wartości wyjściowych i ich dalszą stabilizację po 12 miesiącach od operacji [12]. Porównując pomiary jakości życia po operacjach z powodu chorób nienowotworowych, po pewnym czasie uzyskuje się wartości prawidłowe dla populacji generalnej, pomimo wykonania zabiegu klasycznie czy laparoskopowo [21]. Jak podaje wielu autorów, zdaniem pacjentów wyznacznikiem dobrostanu jest ustąpienie objawów a nie zalety lub wady metody operacyjnej [22]. Tutaj sytuacja jest inna, gdyż stomia pozostaje na stałe i zawsze istnieje obawa o wznowę procesu nowotworowego. Stąd punktacja może być gorsza, zwłaszcza w pytaniach dotyczących sfery psychicznej pacjenta. Potwierdza się to w niniejszym badaniu. Najszybciej i najlepiej powracają funkcje fizyczne. W pełnieniu swej roli szybciej powracają do lepszych wartości kobiety. Tutaj również pojawia się pewna prawidłowość, obserwowana w kilku jeszcze innych składnikach kwestionariusza: mężczyźni osiągają poprawę stanu wolniej w czasie, lecz wyraża się ona lepszym od kobiet wynikiem ogólnym tak w skalach funkcjonalnych, jak i objawowych. Lepsze wyniki mężczyzn potwierdzają też i inni autorzy [16]. Problemy finansowe spowodowane chorobą nowotworową dotyczyły całej badanej grupy i były bardziej dotkliwe u mężczyzn. Podobnie jak w innych krajach rozpoznanie choroby nowotworowej i związane z tym długie leczenie, w tym założenie stomii, w większości wypadków wyklucza pacjenta z pracy, powodując przejście na rentę inwalidzką, a potem ewentualnie na emeryturę. Niejednokrotnie też sam pacjent albo nie mogąc pogodzić się ze swoim kalectwem usuwa się w cień, albo dochodząc do wniosku, że praca nie jest najistotniejszym czynnikiem w życiu, skupia się na innych niż dotychczas wartościach, co jednak powoduje skutki finansowe. *Ponczek i wsp.* potwierdzają związek problemów finansowych z wykształceniem. Pacjenci z wykształceniem zawodowym uzyskali wynik najwyższy (50 pkt) z podstawowym 44,0 pkt, średnim 25,6 pkt w skali objawowej, gdzie im mniejszy wynik, tym mniej problemów [16]. W niniejszym badaniu problemy finansowe wystąpiły jeszcze wyraźniej (46,2 i 65,6 pkt) i chociaż nie badano odrębnie grup ze względu na wykształcenie, to z danych przedstawionych w tabeli 1 wynika, że udział pacjentów z wykształceniem podstawowym i średnim w badanej grupie był największy.

Niewątpliwie istotną sprawą, mogącą zaważyć na jakości życia, jest umiejętność i warunki utrzymywania stomii. Założono, że warunki takie powinny być optymalne, stąd pytania o dostateczną ilość uzyskiwanego sprzętu stomijnego. Większość pacjentów, zwłaszcza mężczyzn, przez cały okres badania uznawała otrzymywaną ilość sprzętu za niewystarczającą. Istnieje możliwość zwiększenia, na wniosek lekarza rodzinnego, limitu kwotowego, celem otrzymywania większej ilości sprzętu, ale najprawdopodobniej większość ankietowanych z tej możliwości nie skorzystała. Niedoinformowanie pacjentów o takich możliwościach i bierność tych pacjentów, zagubionych w meandrach służby zdrowia, bardzo często powoduje tego typu trudności. Potwierdzają to odpowiedzi na kolejne pytania, wykazując zapotrzebowanie na dodatkowe informacje na temat pielęgnacji stomii, diety, zapobiegania przykrym zapachom i likwidacji podrażnień skóry wokół stomii. Jeszcze przed kilku laty tego typu informacje pacjenci uzyskiwali, uczęszczając do poradni stomijnych, istniejących w każdym większym mieście. Przed kilku laty poradnie zlikwidowano, zrzucając ciężar przekazywania tej wiedzy na organizację pacjentów ze stomią (Pol-ilko) oraz na samych chorych [23]. To tak, jakbyśmy chcieli wygrać wojnę (o przywrócenie tych chorych społeczeństwu), zastępując armię pospolitym ruszeniem lub wrzucaniem do wody chcieli nauczyć pływać. Jak to się sprawdza w praktyce, widać z odpowiedzi na pytania dodatkowe. Konieczność odpowiedniego wsparcia infor-

macyjnego pacjentów ze stomią potwierdzają również inne badania polskie i zagraniczne [16, 24].

Zastanawia jednakże deklarowany brak wiedzy o pielęgnacji stomii, dotyczący 2/3 mężczyzn i nie wzrastający po upływie 6 miesięcy, pomimo że w grupie kobiet taki wzrost nastąpił. Wyjaśnić to może często obserwowana nadopiekuńczość małżonka, najczęściej żony, która zmienia worki i opiekuje się stomią, utrzymując jej właściciela w błogiej nieświadomości, w ten sposób przedłużając jego niesprawność. W innych badaniach osoby samotne zgłaszały więcej problemów związanych ze stomią niż osoby posiadające rodzinę [16]. Pacjenci z kolostomią wysoko oceniają wsparcie udzielone im przez rodzinę, znacznie wyżej niż to uzyskane od przyjaciół i znajomych [25].

Inną sprawą wreszcie jest zapobieganie przykremu zapachowi, spowodowanemu gazami w przewodzie pokarmowym. Początkowo większość pacjentów deklarowała wiedzę na ten temat, po 6 miesiącach odsetek wiedzących wysoce istotnie zmalał. Być może stało się to za sprawą diety, ponieważ w ciągu pierwszych 3 miesięcy po operacji pacjenci spożywali pokarmy lekkostrawne, nie powodujące zazwyczaj przykrych zapachów, stąd uznali swą wiedzę na temat kontroli tych zapachów za wystarczającą. Po 3 miesiącach dieta została rozszerzona do zwykłej, w skład której wchodzą pokarmy powodujące przykre zapachy (jaja, strączkowe, niektóre przetwory mięsne), wtedy pacjenci zauważyli, że jednak nie umieją tego kontrolować. Wskazuje na to ponad 50% kobiet niestosujących diety i 73% kobiet niepotrafiących zapobiegać przykrym zapachom. Biorąc pod uwagę ogólnie znaną większą wrażliwość kobiet na zapachy, stanowi to dla nich istotny problem. W grupie mężczyzn odsetek niewiedzących jest jeszcze większy, mimo że diety nie przestrzega tylko blisko 16%, jednakże problem z tym wydaje się być mniejszy. W innych badaniach potwierdzono, że większy odsetek mężczyzn niż kobiet w pełni zaakceptował swą stomię (57,4% vs. 23,8%) [16].

Wnioski

1. Oceniając jakość życia pacjentów po operacji raka jelita grubego z wytworzeniem stomii, w przedziale pomiędzy 3. a 6. miesiącem od zabiegu operacyjnego zaobserwowano istotną poprawę jakości życia dotyczącą głównie funkcji fizycznych oraz zmniejszenie nasilenia takich objawów, jak: bóle, nudności, wymioty, biegunka.

2. Ocena jakości życia pacjentów po 6 miesiącach od zabiegu pomimo poprawy kształtowała się znacznie poniżej oceny osób zdrowych badanych za pomocą tego samego kwestionariusza, przy czym oceny grupy mężczyzn w wielu pytaniach niższe po 3 miesiącach, po 6 miesiącach przewyższają wartości uzyskane przez kobiety.

3. Odpowiedzi na pytania dodatkowe wskazują na istotną potrzebę wsparcia informacyjnego u tych pacjentów, tak teoretycznego, jak i praktycznego.

Piśmiennictwo

1. *O'Connor R.*: Measuring Quality of life in Health. Churchill Livingstone, Edinburgh 2004.
2. EORTC Scoring Manual. EORTC, Brussels 2006.
3. *Schwartz R., Hinz A.*: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ C-30 in the German population. Eur. J. Cancer, 2001, 37, 1345–1351.
4. *Mazur I.*: Ocena jakości życia (QoL) u chorych z nowotworami jamy ustnej i części ustnej gardła w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ C-30 i EORTC H&N 35. Now. Lek. 2001, 70, Suppl. 1, 168–176.
5. *Apolone G., Filiberti A., Cifani S., Ruggiata R., Mosconi P.*: Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: A comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients. Ann. Oncol. 1998, 9, 549–557.
6. *Wyler S.F., Ruszat R., Straumann U., Forster T.H., Provenzano M., Sulser T. et al.*: Short-, intermediate-, and long-term quality of life after laparoscopic radical prostatectomy – does the learning curve of LRP have a negative impact on patients' quality of life? Eur. Urol. 2007, 51, 1004–1014.
7. *Gliniewicz B.*: Ocena jakości życia po prostatektomii radykalnej. Materiały Jesiennego spotkania Oddziału Północno-Zachodniego Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Kościerzyna, 24 września 2005, 20–21.
8. *Homs M.Y.V., Essink-Bot M.L., Borsboom G.J., Steyerberg E.W., Siersema P.D., Dutch SIREC Study Group*: Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. Eur. J. Cancer, 2004, 40, 1862–1871.
9. *Kopacz A., Jastrzębski T., Szyszko K., Skokowski J., Świerblewski M.*: Zastosowanie lasera Nd:Yag w paliatywnym leczeniu zaawansowanego raka przełyku i wpustu żołądka. Psychoonkologia, 1998, 2, 3–12.
10. *Janson M., Lindholm E., Anderberg B., Haglind E.:* Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. Surg. Endosc. 2007, 21, 747–753.
11. *Langenhoff B.S., Krabbe P.F., Peerenboom L., Wobbes T., Ruers T.J.*: Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases. Br. J. Surg. 2006, 93, 1007–1014.
12. *Kulaksizoglu H., Toktas G., Kulaksizoglu I.B., Aglamis E., Unluer E.*: When should quality of life be measured after radical Cystectomy? Eur. Urol. 2002, 42, 350–355.
13. *Basinski A., Stefaniak T., Vingerhoets A., Makarewicz W., Kaska L., Stanek A. et al.*: Effects of NCBP and VSPL on pain and quality of life in chronic pancreatitis patients. World J. Gastroenterol. 2005, 11 (32), 5010–5014.
14. *Gosselink M.P., Busschbach J.J., Dijkhuis C.M., Stassen L.P., Hop W.C., Schouten W.R.*: Quality of life after total mesorectal excision for rectal cancer. Colorectal Dis. 2005, 8, 15–22.
15. *Pocard M., Sideris L., Zenasni F., Duvillard P., Boige V., Goere D. et al.*: Functional results and quality of life for patients with very low rectal cancer undergoing coloanal anastomosis or perineal colostomy with colonic mucosal graft. Eur. J. Surg. Oncol. 2007, 33, 459–462.
16. *Ponczek D., Nowicki A., Zegarski W., Banaszkiewicz Z.*: Ocena jakości życia chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka odbytnicy w aspekcie czynników społeczno-demograficznych. Współcz. Onkol. 2006, 10, 164–170.
17. *Kaska Ł., Śledziński Z., Kobiela J., Makarewicz W,. Stefaniak T.*: Porównanie jakości życia po operacjach laparoskopowych i klasycznych. Wideochirurgia i Nowe Techniki Małoinwazyjne, 2006, 2, 77–86.
18. *Schmidt Ch.E., Bestmann B., Kuchler T., Longo W.E., Kremer B.:* Impact on quality of life in patients with rectal cancer. World. J. Surg. 2005, 29, 190–197.
19. *Krabbe P.F., Peerenboom L., Langenhoff B., Ruers T.J.M.*: Responsiveness of the generic EQ-5D summary measure compared to the disease-specific EORTC QLQ-C30. Qual. Life Res. 2004, 13, 1247–1253.

20. *Viklund P., Wengstrom Y., Rouvelas J., Lindblad M., Lagergren J.*: Quality of life and persisting symptoms after oesophageal cancer surgery. Eur. J. Cancer, 2006, 42, 1407–1414.
21. *Chen Li, Tao Si-Feng, Xu Yuan, Fang Fu, Peng Shu-You*: Patients' quality of life after laparoscopic or open cholecystectomy. J. Zhejiang Univ. Sci. 2005, 6B, 7, 678–681.
22. *Spechler S.J., Lee E., Ahnen D., Goyal R.J., Hirano I., Ramirez F. et al.*: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. JAMA, 2001, 285, 2331–2338.
23. Operacje przez dziurkę od klucza. Z prof. Ireneuszem Krasnodębskim rozmawiała Anna Piwowarska. Błękitna wstążka, 12,2008, http://www.blekitnawstazka.org.pl/index.php?action=wywiady&nr= 12&sub=1 (28.11.2008).
24. *Nugent K.P., Daniels P., Stewart B., Patankar R., Johnson C.D.*: Quality of life in stoma patients. Dis. Colon. Rectum. 1999, 42, 1569–1574.
25. *Wrońska I., Wiraszka G.*: Jakość życia chorych z rakiem jelita grubego i wytworzonym brzusznym odbytem. Psychoonkologia, 2003, 7, 37–42.

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, 2, 86–92

JANINA CZURYSZKIEWICZ-CYRANA

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI REGENERACJI TKANEK PRZYZĘBIA PO ZASTOSOWANIU AUTOGENNEJ KOŚCI Z AUTOLOGICZNĄ MASĄ PŁYTKOWĄ ORAZ PREPARATU CERASORB Z AUTOLOGICZNĄ MASĄ PŁYTKOWĄ*

COMPARISON OF REGENERATION EFFICACY OF PARODONTIUM TISSUE AFTER APPLICATION OF AUTOGENOUS BONE WITH PLATELET RICH PLASMA AND BIOMATERIALS CERASORB WITH PLATELET RICH PLASMA*

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 aim of the study was to get the answer for the question: which of biomaterials (Cerasorb or autologous bone) combined with platelet rich plasma (PRP) give better therapeutic effect in regeneration of the periodontal tissues.

Material and methods: The group of 26 generally healthy patients was observed. Each patient was treated by using both kinds of materials. In one part of the oral cavity the Cerasorb with PRP was used. The other part of the oral cavity with vertical bone decrease was supplied with autologous bone with PRP.

Results: The statistical analysis of received results showed that both combinations of biomaterials, which were used to treat the vertical bone decrease as a result of periodontitis, contributed to real clinical improvement of the periodontal tissues. However, the better therapeutic effects were observed in the group of patient that was treated with autologous bone with PRP. Besides both kind of surgical treatment reduced the periodontitis.

K e y w o r d s: vertical bone pockets – platelet rich plasma – Cerasorb – autologous bone.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, który z biomateriałów (Cerasorb, kość autogenna) w połączeniu z autologiczną masą płytkową (PRP) daje lepsze efekty terapeutyczne w postaci regeneracji tkanek przyzębia.

Materiał i metody: Badaniami objęto 26 ogólnie zdrowych pacjentów. U każdego pacjenta wykonano 2 zabiegi chirurgiczne: w jednym kwadrancie jamy ustnej z pionowymi ubytkami kości zastosowano preparat Cerasorb z PRP, a w innym kwadrancie przeszczepiono kość autogenną z PRP.

Wnioski: Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań wykazała, że oba zabiegi chirurgiczne przyczyniły się do istotnej klinicznie poprawy stanu tkanek przyzębia po 3, 6 i 12 miesiącach, jednak lepsze efekty lecznicze stwierdzono w grupie pacjentów, u których wszczepiono wióry autogennej kości w połączeniu z PRP.

H a s ł a: pionowe kieszonki kostne – autologiczna masa płytkowa – Cerasorb – kość autogenna.

* 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: 128 stron, 25 rycin, 22 tabele, 135 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Jadwiga Banach* D.M., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 128 pages, 25 figures, 22 tables, 135 references.

Wstęp

Choroby przyzębia należą do grupy chorób społecznych. Nieleczone powodują utratę od jednego do nawet wszystkich zębów, doprowadzając tym samym do upośledzenia funkcji narządu żucia. Postęp badań naukowych w odtwórczej chirurgii periodontologicznej spowodował rozwinięcie technik regeneracji tkanek przyzębia mogących zapewnić *restitutio ad integrum*.

Marx i wsp. [1] zaproponowali dla potrzeb regeneracji tkanek wykorzystanie autogennej masy płytkowej (*platelet rich plasma* – PRP) uzyskanej przez zagęszczenie płytek krwi na drodze tzw. tromboforezy. Trombocyty zawierają w dużym stężeniu m.in. naturalne tkankowe czynniki wzrostu niezbędne w procesie regeneracji tkanek [1, 2, 3, 4, 5]. Płytki krwi w trakcie wykrzepiania uwalniają zawartość swoich pęcherzyków wydzielniczych, która stymuluje podziały komórek oraz procesy gojenia ran [6].

Czynniki wzrostu zostały zidentyfikowane także w tkankach przyzębia i są zaangażowane we wzrost i różnicowanie się komórek pochodzących z tkanek przyzębia [2]. Polipeptydowe czynniki wzrostu regulują funkcję komórek uczestniczących w procesie gojenia rany przyzębia poprzez wpływ na migrację, chemotaksję, podział komórek, różnicowanie i ich metabolizm [3, 6, 7, 8]. Komórka daje odpowiedź na swoisty białkowy czynnik wzrostu jedynie wtedy, gdy w jej błonie komórkowej znajduje się odpowiedni dla niego receptor, który jest integralnym białkiem błonowym [1, 9].

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, który z biomateriałów w połączeniu z PRP daje lepsze efekty terapeutyczne w postaci regeneracji aparatu zawieszeniowego zęba oraz określenie stopnia eliminacji dogodnego środowiska dla poddziąsłowej płytki bakteryjnej poprzez redukcję głębokości kieszonek przyzębnych, a tym samym usunięcie stanu zapalnego.

Materiał i metody

Badaniami objęto 30 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłego i agresywnego zapalenia przyzębia, jednak wymagania dotyczące całkowitej procedury spełniło 26 pacjentów, w tym 24 kobiety i 2 mężczyzn. Przedział wieku wynosił 21–62 lat (średnia wieku 46,8 lat).

Badania przeprowadzono u pacjentów ogólnie zdrowych. Na podstawie klinicznego badania stanu przyzębia i analizy przeglądowego pantomogramu wykluczono pacjentów z typowo poziomym ubytkiem kości wyrostka zębodołowego. Wybrano tylko miejsca z pionowymi ubytkami kości wyrostka zębodołowego. Przewlekłe zapalenie przyzębia stopnia umiarkowanego (*chronic periodontitis moderate*) rozpoznano u 15 pacjentów, stopnia zaawansowanego (*chronic periodontitis advanced*) u 7 pacjentów, natomiast agresywne zapalenie przyzębia zlokalizowane (*agresive periodontitis localisata*) u 4 pacjentów. Aktywnymi palaczami było 4 pacjentów. U każdego pacjenta wykonano badanie podmiotowe dotyczące stanu ogólnego i przebytych chorób ogólnoustrojowych. Dane te umieszczono w karcie badań pacjenta.

U wszystkich pacjentów z rozpoznanymi i zdiagnozowanymi pionowymi ubytkami kości wyrostka zębodołowego przeprowadzono zmodyfikowaną operację płatową Widmana. Każdy pacjent był leczony obiema metodami: w jednym kwadrancie jamy ustnej zastosowano preparat Cerasorb z autologiczną masą płytkową, a w innym kwadrancie jamy ustnej z pionowymi ubytkami kości przeszczepiono kość autogenną z PRP. Utworzono 2 grupy badanych pacjentów ze względu na rodzaj materiału wszczepionego do ubytku kostnego:

I grupa – u pacjentów leczeniu poddano 90 kieszonek przyzębnych podzębodołowych, do których wszczepiono preparat Cerasorb z PRP;

II grupa – u pacjentów leczeniu poddano 72 kieszonki przyzębne podzębodołowe, do których wszczepiono autogenną kość z PRP.

Klinicznie badano następujące wskaźniki:

1) wskaźnik płytki bakteryjnej (*plaque index* – Pl.I.) wg *Silness* i *Löe* [10],
2) wskaźnik krwawienia z kieszonki przyzębnej (*sulcus bleeding index* – SBI) wg *Mühlemanna* i *Sona* [11] oraz parametry:
3) głębokość kieszonek przyzębnych (*pocket depth* – PD) – mm,
4) poziom utraty przyczepu łącznotkankowego (*clinical attachment level* – CAL) – mm,
5) recesje dziąseł (REC) – mm,
6) ruchomość zębów przy użyciu aparatu Periotest,
7) śródzabiegowy pomiar ubytku kostnego w pionie (mm) i w poziomie (mm),
8) stopień utraty kości wyrostka zębodołowego określony wskaźnikiem Engelbelgera, Marthalera i Rateitschaka (EMR) [12, 13].

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu Statistica 6.0. Normalność rozkładu badanych parametrów przeprowadzono za pomocą testu Shapiro–Wilka.

Jeżeli rozkład parametrów był normalny, wówczas zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych do porównania wartości średnich badanych parametrów w obrębie grupy. W przypadku gdy rozkład parametrów nie był rozkładem normalnym, zastosowano test kolejności par Wilcoxona. Porównania dwóch grup niezależnych dokonano za pomocą testu U Manna–Whitneya, jeśli rozkład parametrów nie był rozkładem normalnym. Natomiast jeżeli rozkład parametrów był rozkładem normalnym, wówczas zastosowano test t-Studenta. Za statystycznie znamienne uznano te wyniki, dla których poziom istotności był mniejszy od 0,05 ($p < 0,05$).

Wyniki

Wykonane badania dowiodły, że obie metody leczenia przyczyniły się do znacznej redukcji głębokości kieszo-

nek przyzębnych, a tym samym do likwidacji stanu zapalnego. Wykazano bowiem, że wartość wskaźnika krwawienia z kieszonki przyzębnej w obu grupach pacjentów po 12 miesiącach uległa istotnemu zmniejszeniu do wartości ok. 0,1. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że pacjenci utrzymywali dobrą higienę jamy ustnej. Średnie wartości wskaźnika płytki bakteryjnej w obu grupach pacjentów przed leczeniem kształtowały się na poziomie ok. 0,6, zaś po 12 miesiącach zmniejszyły się do wartości 0,3. Analizując zachowanie się wartości uzyskanych z badań obu wskaźników (Pl.I oraz SBI) pomiędzy pacjentami grupy I i II, stwierdzono statystycznie istotną zależność ($p < 0,05$) tylko między wartością wskaźnika SBI w badaniu po 3 miesiącach po zabiegach chirurgicznych pomiędzy grupą I (0,94) a grupą II (0,76) – tabela 1.

T a b e l a 1. **Średnie wartości wskaźnika płytki bakteryjnej (Pl.I) oraz wskaźnika krwawienia z kieszonki przyzębnej (SBI) w grupie I i II w ustalonych terminach badań**

T a b l e 1. **Mean values of plaque index (Pl.I) and sulcus bleeding index (SBI) in both groups at regular checkups**

Grupa Group	Badane parametry Measured parameters	Przed leczeniem Before surgery	3 miesiące po zabiegach chirurgicznych 3 months after surgery	6 miesięcy po zabiegach chirurgicznych 6 months after surgery	12 miesięcy po zabiegach chirurgicznych 12 months after surgery
I	Pl.I	0,65	0,51	0,41	0,33
I	SBI	1,51	0,94	0,36	0,13
II	Pl.I	0,60	0,47	0,38	0,32
II	SBI	1,36	0,76	0,36	0,09

⟷ $p < 0,001$; ○—○ $p < 0,01$; ■—■ $p < 0,05$

Kolejnym badanym parametrem był poziom utraty przyczepu łącznotkankowego. U pacjentów w obu grupach stwierdzono największą istotną odnowę przyczepu łącznotkankowego po 3 miesiącach od zabiegów chirurgicznych (tab. 2). W przeprowadzonych badaniach (Cerasorb + PRP) po 12 miesiącach średnia wartość odnowy poziomu przyczepu łącznotkankowego wyniosła ok. 3,0 mm, a u pacjentów z przeszczepioną kością autogeniczną połączoną z PRP stwierdzono jego odnowę o 3,5 mm.

T a b e l a 2. **Średnie wartości odnowy przyczepu łącznotkankowego (w mm) u pacjentów w 2 grupach zabiegów w ustalonych terminach badań**

T a b l e 2. **Mean values of changes in clinical attachment level (in mm) in patients in 2 investigated groups at regular checkups**

Grupa Group	Przed zabiegami Before surgery	3 miesiące po zabiegach 3 months after surgery	6 miesięcy po zabiegach 6 months after surgery	12 miesięcy po zabiegach 12 months after surgery
I	7,99	5,29	5,12	5,00
II	8,41	5,34	5,29	4,94

⟷ $p < 0,001$; ○—○ $p < 0,01$; ■—■ $p < 0,05$

Pożądanym wynikiem procedur regeneracyjnych jest redukcja głębokości kieszonek przyzębnych. Wykazano bowiem, że w kieszonkach ≤ 3,0 mm usuwanie *dental plaque* poprzez skaling i *root planing* w fazie podtrzymującej możliwe jest aż w 90,0%. W kieszonkach przyzębnych o głębokości 3,0–5,0 mm skuteczność usunięcia płytki bakteryjnej spada do około 39,0%, zaś w głębszych niż 5,0 mm kształtuje się na poziomie ok. 11,0% [14]. Częściowe usunięcie płytki bakteryjnej podtrzymuje stan zapalny oraz pogłębianie się obecnych kieszonek przyzębnych i pogorszenie stanu klinicznego. W badaniach własnych po 12 miesiącach od wykonanych zabiegów chirurgicznych w grupie Cerasorb + PRP odnotowano prawie 50% spadek głębokości kieszonek przyzębnych (z 6,4 mm do 2,97 mm). Natomiast u pacjentów leczonych kością autogenną połączoną z PRP po 12 miesiącach odnotowano głębokość kieszonek < 3,0 mm, tj. 2,9 mm. Po roku stwierdzono bowiem ich redukcję o 3,7 mm (tab. 3). Wskazuje to na dużą skuteczność zabiegu z użyciem wiórów kości własnej, łącznie z PRP.

T a b e l a 3. **Średnie wartości głębokości kieszonek przyzębnych (w mm) u pacjentów w 2 grupach zabiegów w ustalonych terminach badań**

T a b l e 3. **Mean value of periodontal pocket depth (in mm) in patients in 2 investigated groups at regular checkups**

Grupa Group	Przed zabiegami Before surgery	3 miesiące po zabiegach 3 months after surgery	6 miesięcy po zabiegach 6 months after surgery	12 miesięcy po zabiegach 12 months after surgery
I	6,44	3,39	3,17	2,97
II	6,62	3,28	3,18	2,92

⟷ $p < 0,001$ ○—○ $p < 0,01$ ■—■ $p < 0,05$

Niekorzystnym wynikiem operacji płatowej z biomateriałem jest obnażenie powierzchni korzenia zęba, co może stanowić duży problem estetyczny. Niekiedy może pojawić się także przejściowa nadwrażliwość zębiny. Przeprowadzona analiza zachowania się recesji dziąseł w materiale własnym wykazała istotną różnicę w wielkości recesji dziąsła 12 miesięcy po zabiegach chirurgicznych w odniesieniu do wartości przed zabiegami na niekorzyść grupy pacjentów, w której zastosowano Cerasorb + PRP. Stwierdzono bowiem, że w grupie tej średnia wartość recesji zwiększyła się o 0,4 mm (tab. 4).

T a b e l a 4. **Średnie wartości recesji dziąseł (w mm) u pacjentów w 2 grupach zabiegów w ustalonych terminach badań**

T a b l e 4. **Mean values of gingival recession (in mm) in patients in 2 investigated groups at regular checkups**

Grupa Group	Przed zabiegami Before surgery	3 miesiące po zabiegach 3 months after surgery	6 miesięcy po zabiegach 6 months after surgery	12 miesięcy po zabiegach 12 months after surgery
I	1,81	2,19	2,16	2,22
II	2,01	2,32	2,26	2,14

⟷ $p < 0,001$; ○—○ $p < 0,01$

Ważny do odnotowania jest fakt, że wykonane leczenie chirurgiczne doprowadziło do zmniejszenia ruchomości zębów, a tym samym stworzyło szansę na ich utrzymanie, a nawet wykorzystanie jako filarów w leczeniu protetycznym. Badania własne po 12 miesiącach potwierdziły, iż leczenie preparatem Cerasorb + PRP spowodowało zmniejszenie się ruchomości zębów prawie o 39,0%. Natomiast leczenie kieszonek podzębodołowych kością własną + PRP przyczyniło się do zmniejszenia ruchomości zębów o 48,3%. Porównanie danych w obu grupach ujawniło różnicę wysoce istotną statystycznie na poziomie ($p < 0,001$) na korzyść grupy leczonej kością autogeniczną połączoną z PRP (tab. 5).

Dla określenia stopnia zaawansowania ubytków kostnych w badaniach własnych wykorzystano wskaźnik EMR. Prawidłowe wartości poziomu kości wyrostków zębodołowych

T a b e l a 5. **Procentowa różnica redukcji ruchomości zębów u pacjentów w 2 grupach zabiegów w ustalonych terminach badań w stosunku do wartości przed zabiegami**

T a b l e 5. **Reduction of tooth mobility at different periods of observation compared to baseline (in percentage) in patients in 2 investigated groups**

Grupa Group	3 miesiące po zabiegach 3 months after surgery	6 miesięcy po zabiegach 6 months after surgery	12 miesięcy po zabiegach 12 months after surgery
I	20,2%	31,9%	38,8%
II	24,5%	36,8%	48,3%

⟷ $p < 0,001$

T a b e l a 6. **Procentowe wartości radiologicznego wskaźnika ubytku kości wyrostka zębodołowego u pacjentów w 2 badanych grupach po 12 miesiącach po zabiegach chirurgicznych**

T a b l e 6. **Values of the radiological alveolar bone defect index in percentage in patients in 2 investigated groups 12 months after surgery**

Grupa Group	Przed zabiegami Before surgery	12 miesięcy po zabiegach 12 months after surgery
I	39,81%	46,1%
II	41,15%	50,39%

⟷ $p < 0,001$; ■—■ $p < 0,05$

szczęki i żuchwy wahają się w granicach 60,0–70,0% [12, 13]. U pacjentów leczonych połączeniem Cerasorb + PRP wartość wskaźnika EMR wskazująca na stopień zaawansowania ubytków kostnych przed leczeniem wynosiła 39,8%. 12 miesięcy po zabiegu chirurgicznym osiągnął on wartość 46,1%, a zatem uzyskano odnowę kości o ok. 6,3%. Natomiast u pacjentów w grupie II wartości wskaźnika EMR przed leczeniem kością autogenną + PRP wynosiły 41,15%. 12 miesięcy po zabiegu chirurgicznym osiągnął on wartość 50,4%. Przedstawione wyniki wykazują, iż uzyskano istotną statystycznie odnowę kości wyrostka zębodołowego o ok. 9,2% ($p < 0,001$) – tabela 6.

Dyskusja

Rozwój zmian zapalnych w przyzębiu, będący wynikiem odpowiedzi immunologicznej, prowadzi do destrukcji tkanek, przede wszystkim przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego, tkanki łącznej dziąsła, cementu korzeniowego, ozębnej oraz kości wyrostka zębodołowego. Klinicznie manifestuje się to stanem zapalnym dziąsła, obecnością kieszonek przyzębnych i ruchomością zębów. Nieleczone ubytki kości wyrostka zębodołowego prowadzą do pogłębiania się zmian zapalnych w miękkich tkankach przyzębia oraz dalszej resorpcji kości wyrostków zębodołowych w szczęce i/lub w żuchwie.

Ze względu na wieloczynnikową i złożoną etiopatogenezę oraz przewlekły przebieg leczenie chorób przyzębia powinno być prowadzone systematycznie, a kompleksowy plan leczenia ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

Jednym z elementów leczenia kompleksowego jest chirurgia parodontologiczna, a dynamiczny postęp w zakresie technik regeneracji tkanek przyzębia stwarza nowe możliwości i nadzieje. Złożoność procesów zachodzących podczas regeneracji przyzębia powoduje, że do odnowy tych tkanek wykorzystywane są różne biomateriały, które mogą stymulować powstawanie tkanek zmineralizowanych (cementu korzeniowego i kości wyrostka zębodołowego), jak i niezmineralizowanych (nowy przyczep łącznotkankowy, ozębna).

Coraz więcej dowodów w piśmiennictwie potwierdza fakt, że łączenie jednego lub więcej biomateriałów obecnie dostępnych w leczeniu pionowych ubytków kostnych stwarza

możliwość uzyskania istotnie większej regeneracji tkanek przyzębia w porównaniu do zastosowania każdego z nich osobno [2, 15]. Spotyka się również doniesienia, w których mimo połączenia dwóch materiałów nie uzyskano znaczącej poprawy w regeneracji tych tkanek [16, 17, 18].

W niniejszej pracy w leczeniu pionowych ubytków kości wyrostka zębodołowego zastosowano metodę kombinowaną, polegającą na połączeniu kości autogennej z autologiczną masą płytkową oraz biomateriału Cerasorb z autologiczną masą płytkową. Niestety, żadna metoda terapii nie okazuje się stuprocentowo skuteczna, a możliwe do osiągnięcia wyniki leczenia zapaleń przyzębia można przedstawić jako: wyleczenie, zatrzymanie procesu chorobowego (stabilizacja objawów), zwolnienie postępu choroby i postęp choroby.

Od kilku lat w leczeniu ubytków kostnych stosuje się autogenną masę płytkową, w której zawarte są czynniki wzrostu. Wśród czynników wzrostu największe znaczenie w periodontologii mają: czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), insulinowy czynnik wzrostu (IGF-I), transformujący czynnik wzrostu (TGF-B) oraz fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF).

Mechanizm działania PRP na regenerację tkanek przyzębia nie jest jeszcze do końca poznany [2]. Niejasna jest kompleksowa biochemiczna współzależność, która występuje na poziomie molekularnym pomiędzy polipeptydowymi czynnikami wzrostu zawartymi w PRP a organizmem gospodarza w okresie gojenia się rany i wymaga ona dalszych badań w celu lepszego zrozumienia wpływu PRP na procesy regeneracyjne [5].

We wczesnych etapach gojenia się ran przyzębia podczas regeneracji ważne jest unieruchomienie skrzepu krwi [2, 6]. Autogenna masa płytkowa na skutek swojej wysokiej zawartości włóknika oddziałuje jako czynnik hemostatyczny i stabilizujący, może także wspomagać unieruchamianie skrzepów krwi i przeszczepu kostnego w ubytkach tkanek przyzębia [2, 5].

Miejscowa aplikacja czynników wzrostu wykorzystywana jest do promowania procesów naprawczych, w tym i regeneracji tkanek przyzębia. Kilka badań donosi o tym, że PDGF, IGF-I oraz TGF-β znajdujące się w PRP są stosowane z obiecującymi wynikami u ludzi [1, 2, 4]. Kombinacja tych czynników wzrostu z biomateriałami może stymulować odnowę tkanki kostnej [1, 2, 4]. Czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego oraz IGF-I odgrywają bowiem główną rolę podczas procesu formowania kości. Są one obecne w osteoblastopodobnych hodowlach komórek, jak również w matrycy kości i odgrywają rolę w proliferacji i różnicowaniu osteoblastów. Kość jest stale przebudowywana przez cykle resorpcji i odbudowy jej struktury, a obie fazy procesu przebudowy są kontrolowane przez lokalnie uwalniane czynniki wzrostu [19].

Prowadzone są dalsze doświadczenia nad zastosowaniem czynników wzrostu samodzielnie bądź w połączeniu z biomateriałami. Jednak ocena rzeczywistego wpływu PRP na gojenie się kostne jest skomplikowana z powodu dodatku biomateriału, który w końcowym efekcie może wpływać na wynik leczenia niezależnie od wpływu poszczególnych składników autologicznej masy płytkowej [5].

Najbardziej biokompatybilnym materiałem wszczepowym stosowanym w leczeniu pionowych ubytków kości wyrostka zębodołowego powstałych w przebiegu zapalenia przyzębia jest kość autogenna. W latach 70. ubiegłego stulecia używano ją z względnie dobrym efektem [20, 21, 22], a dążenie do uzyskania lepszych wyników klinicznych skłoniło badaczy w ostatnich latach do zastosowania połączenia biomateriałów z czynnikami wspomagającymi procesy regeneracyjne.

Proces osteogenezy zapoczątkowuje jedynie przeszczep kości autogennej. Jest on efektem aktywności przeszczepionych osteoblastów. Stosunkowo niewielki procent odnowy kości wyrostka zębodołowego (9,24%) w przeprowadzonych badaniach własnych nasuwa przypuszczenie, że użyte wióry kostne nie stanowią dostatecznie stabilnego rusztowania dla znacznej głębokości ubytków tkanki kostnej (w płaszczyźnie pionowej – 7,7 mm i poziomej 5,69 mm). W każdym przeszczepie kostnym zachodzą bowiem procesy wsteczne, które wyrażają się w pierwszej kolejności procesem osteolizy, a następnie procesem kościotwórczym [23]. Być może celowe byłoby równoczesne zastosowanie kości autogennej z PRP i z błoną zaporową dla wzmocnienia potencjału regeneracji tkanek przyzębia.

Zaledwie kilka badań poświęcono ustaleniu związku pomiędzy dodaniem PRP do wszczepu autogennej kości a zwiększeniem odnowy tkanki kostnej. Badania *Marxa i wsp.* dowiodły, że dodanie PRP do zmielonego przeszczepu kości autologicznej pobranego z talerza kości biodrowej przyspieszało tempo i stopień uformowania kości w przeszczepie przynajmniej przez pierwsze 6 miesięcy [1]. Autorzy ci wykazali bowiem, że w przeszczepach, w których dodany został PRP, występowała większa gęstość kości (74,0 ± 11,0%) niż w przeszczepach, gdzie nie została ona dodana (55,1 ± 8,0%). Wyniki powyższych badań sugerowały, że czynniki wzrostu przyspieszają i nasilają regenerację kości wyrostka zębodołowego. Podobne wnioski opublikowali *Fennis i wsp.* na podstawie swoich badań nad regeneracją kości żuchwy u kozy [24].

W opozycji do tej tezy pozostaje publikacja *Aghaloo i wsp.* [25]. Na podstawie własnych badań autorzy ci twierdzą, że nie ma oczywistego związku pomiędzy dodaniem PRP do wszczepu kości autogennej a zwiększeniem odnowy tkanki kostnej. Ocenę tę oparli na badaniach skuteczności procesów regeneracyjnych na sklepieniach czaszki u królików. Podobne spostrzeżenia opublikowali *Jakse i wsp.* w doświadczeniach na owcach, u których dokonano podniesienia dna zatoki szczękowej [26].

Wielu autorów w leczeniu chirurgicznym wykorzystuje trójfosforan wapnia w postaci preparatu Cerasorb [27, 28, 29, 30]. Biomateriał ten dzięki właściwościom osteokondukcji powoduje powstanie nowej kości w ubytkach kości wyrostka zębodołowego szczęki i/lub żuchwy u ludzi [30, 31, 32].

Palti i wsp. zaobserwowali zadowalające wyniki w 97,8% przypadków po użyciu preparatu Cerasorb u pacjentów leczonych z powodu przyzębnych ubytków kostnych, po resekcji wierzchołka korzenia, po wyłuszczeniu torbieli, w zabiegach podniesienia dna zatoki szczękowej oraz przed leczeniem implantologicznym [27].

Badanie histomorfometryczne przeprowadzone przez *Zerbo i wsp.* po 9,5 miesiącach po leczeniu Cerasorbem ubytku kości żuchwy po wyłuszczeniu torbieli u ludzi ujawniło utworzenie ok. 34,0% nowej kości oraz obecność około 29,0% jeszcze nie zresorbowanych cząsteczek Cerasorbu [33]. *Zerbo i wsp.* porównywali także skuteczność zastosowania kości autologicznej pobranej z podbródka i Cerasorbu w zabiegach podniesienia dna zatoki szczękowej u ludzi. Badaniem histomorfometrycznym wykazali oni 41,0% średniej objętości nowej kości po leczeniu kością autologiczną, a po zastosowaniu biomateriału Cerasorb tylko 17,0%. Zdaniem autorów Cerasorb jest biomateriałem o właściwościach osteokondukcyjnych, który w porównaniu z kością autologiczną powoduje wolniejsze formowanie nowej kości [30].

Połączenie biomateriału Cerasorb + PRP było wykorzystywane w doświadczeniach na zwierzętach [24, 25, 26, 34] oraz u ludzi do rekonstrukcji wyrostka zębodołowego przed wprowadzeniem implantów zębowych [32, 35, 36, 37].

Wiltfang i wsp. na podstawie swoich badań w zabiegach podniesienia dna zatoki szczękowej przed wszczepieniem implantów zębowych stwierdzili, że dodanie PRP do biomateriału Cerasorb spowodowało statystycznie istotne zwiększenie formowania nowej kości o 8,0–10,0%. Z przeprowadzonych badań wynikało, iż w grupie pacjentów, w której użyto Cerasorb + PRP, regeneracja wynosiła 38,0%, zaś po zastosowaniu samego Cerasorbu ok. 29,0% [37]. Natomiast w ostatnich badaniach na zwierzętach *Wiltfang i wsp.* nie wykazali dodatkowych korzyści w formowaniu nowej kości po dodaniu PRP do biomateriałów Cerasorb, Bio-Oss i Collos. Znaczący efekt uzyskali jedynie po zastosowaniu kości autogennej połączonej z PRP [34].

W przeprowadzonych badaniach własnych odnotowano stosunkowo niewielki procent odnowy kości wyrostka zębodołowego (6,3%). Być może do użytego połączenia Cerasorb + PRP należałoby dodać błonę regeneracyjną, aby uniemożliwić utratę granulek biomateriału oraz zablokować dowierzchołkową migrację komórek nabłonka. Jednak *Sandro i wsp.* w swoich badaniach nie wykazali dodatkowych korzyści z równoczesnego zastosowania błony Gore – Tex + Cerasorb + PRP [32].

Połączenie biomateriałów z PRP jest celowe, bowiem poprawia się w ten sposób fizyczne właściwości wszczepu i jego wstępną stabilizację w ubytku kostnym [2, 5, 38, 39]. Badania przeprowadzone zarówno u zwierząt [40], jak i u ludzi [2, 4, 32, 41] dowiodły, że czynniki wzrostu wykazują się potencjałem jedynie dla wspomagania regeneracji tkanek przyzębia.

Na podstawie analizy uzyskanych wyników w przeprowadzonych badaniach własnych nie można mówić o całkowitej regeneracji przyzębia, lecz o stopniu odnowy przyczepu łącznotkankowego warunkującego redukcję głębokości kieszonek przyzębnych, a także stopniu regeneracji kości wyrostka zębodołowego, który powoduje częściowe przywrócenie struktury i funkcji tkanek przyzębia.

Chirurgia parodontologiczna jest niezwykle ważnym uzupełnieniem ogólnego, kompleksowego leczenia choroby przyzębia. Zawsze najpierw musi nastąpić profesjonalne oczyszczanie zębów i motywacja pacjenta do utrzymywania dobrej higieny jamy ustnej. Ponadto konieczna jest współpraca pacjenta z lekarzem i zrozumienie, że choroba przyzębia jest przewlekłą i infekcyjną chorobą, która wymaga określonej kontroli lekarskiej, a także dużej dyscypliny ze strony pacjenta.

Celem nadrzędnym zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza jest zatem utrzymanie stanu zdrowego przyzębia osiągniętego w wyniku dotychczasowego aktywnego leczenia. Zachowanie uzębienia jest także ściśle związane z częstością i przebiegiem wizyt kontrolnych [42, 43, 44].

Wnioski

1. Obie kombinacje biomateriałów zastosowane do leczenia pionowych ubytków kostnych powstałych w przebiegu zapaleń przyzębia (kość autogenna + PRP oraz Cerasorb + PRP) przyczyniły się do istotnej klinicznie poprawy stanu tkanek przyzębia, jednak lepsze efekty lecznicze stwierdzono w grupie pacjentów, u których wszczepiono wióry autogennej kości w połączeniu z PRP.
2. Połączenie PRP z autogenną kością i PRP z Cerasorbem istotnie przyczyniły się do eliminacji dogodnego środowiska dla poddziąsłowej płytki bakteryjnej, likwidując stan zapalny tkanek przyzębia.
3. W celu wzmocnienia potencjału regeneracji tkanek przyzębia stosując PRP w połączeniu z autogenną kością, jak i z Cerasorbem, należałoby przeprowadzić badania w oparciu o metodę sterowanej regeneracji tkanek przyzębia z wykorzystaniem błon regeneracyjnych.

Piśmiennictwo

1. *Marx R.E., Clarison E.R., Eichstaedt R.M.*: Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1998, 85, 638–646.
2. *Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Vasilic N., Madzarevic M., Kenney E.B.*: Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. J. Periodontal Res. 2002, 37, 300–306.
3. *Carlson N.E., Roach R.B.*: Platelet-rich plasma. Clinical applications in dentistry. J. Am. Dent. Assoc. Dent. Med. 2002, 133, 1383–1386.
4. *Lekovic V., Camargo P., Weinlander M., Vasilic N., Kenney E.B.*: Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. J. Periodontol. 2002, 73, 198–205.

5. *Shanaman R., Filstein M., Danesh-Meyer M.*: Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case reports. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2001, 21, 345–355.
6. *Tözüm T., Demiralp B.*: Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. J. Can. Dent. Assoc. 2003, 69, 10, 664.
7. *Lynch S.E., de Castilla G.R., Williams R.C., Kintsy C.P., Howell H., Reddy M.S. et al.*: The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. J. Periodontol. 1991, 62 (7), 458–467.
8. *Schäffer M., Becker H.D.*: Immunregulation der Wundheilung. Chirurg, 1999, 70, 897–908.
9. *Arjomand M., Nahas R., Jepsen S., Heinz B.*: Czynniki wzrostu i gojenie kości. Podstawy procesów regeneracji – znaczenie BMP i PRP. Mag. Stom. 2002, 3, 60–65.
10. *Silness J., Löe H.*: Periodontal disease in pregnancy II correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol. Scand. 1964, 22, 121–135.
11. *Mühlemann H.R., Son S.*: Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. Helv. Odontol. Acta, 1971, 15, 107–113.
12. *Engelberger A., Rateitschak K., Marthaler T.*: Zur Messung des Parodontalen Knochenschwundes. Helv. Odontol. Acta, 1963, 4, 34.
13. *Rateitschak K., Marthaler T., Engelberger A.*: Beziehungen zwischen Entzundungsgrad der Gingiva. Knocheschwund und Zahnbeweglichkeit bei parodontolen Erkrankungen. Helv. Odontol. Acta, 1964, 8, 26.
14. *Waerhaug J.*: Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. J. Periodontol. 1978, 49, 119–134.
15. *Camelo M., Nevins M., Schenk R., Simion M., Rasperini G., Lynch S., et al.*: Clinical, radiographic and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 1998, 18, (4), 321–331.
16. *Mardas N., Kostopoulos L., Stavropoulos A., Karring T.*: Osteogenesis by guided tissue regeneration and demineralized bone matrix. J. Clin. Periodontol. 2003, 30, 176–183.
17. *Minabe M., Kodama T., Kogon T., Takeuchi K., Fushimi H., Sukiyama T. et al.*: Badania porównawcze łączonej metody leczenia z zastosowaniem błony kolagenowej i białek matrycy szkliwa w regeneracji ubytków śródkostnych. Periodont. Implanty, 2003, 1, 11–19.
18. *Trejo P., Weltman R., Caffesse R.*: Treatment of intraosseous defect with bioabsorbable barriers alone or in combination with decalcified freeze-dried bone allograft: a randomized clinical trial. J. Periodontol. 2000, 71, 1852–1861.
19. *Jiang D., Dziak R., Lynch S.E., Stephan E.B.*: Modification of an osteoconductive anorganic bovine bone mineral matrix with growth factors. J. Periodontol. 1999, 70, 834–839.
20. *Carraro J.J., Sznajder N., Alonso C.A.*: Intraoral cancellous bone autografts in the treatment of infrabony pockets. J. Clin. Periodontol. 1976, 3, 104–109.
21. *Froum S.J., Ortiz M., Witkin R.T., Thaler R., Scopp L.W., Stahl S.S.*: Osseous autografts. III. Comparison of osseous coagulum – bone blend implants with open curettage. J. Periodontol. 1976, 47, 287–294.
22. *Hiatt W.H., Schallhorn R.G.*: Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in periodontal lesions. J. Periodontol. 1973, 44, 194–208.
23. *Komender J.*: Przeszczepy biostatyczne. Konserwacja i zastosowanie. Część 2. PZWL, Warszawa 1981.
24. *Fennis J., Stoelinga P., Jansen J.*: Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 31, 3, 281–286.
25. *Aghaloo T., Moy P., Freymiller E.*: Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 60, 10, 1176–1181.
26. *Jakse N., Eskici A., Haas R., Pertl C.*: Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. Clin. Oral Implants Res. 2003, 14, 578–583.
27. *Palti A., Hoch T.*: A concept for the treatment of various dental bone defects. Implant Dent. 2002, 11 (1), 73–78.
28. *Reinhardt C., Kreusser B.*: Retrospective study of dental implantation with sinus lift and Cerasorb augmentation. Dent. Implantol. 2000, 4, 18–26.
29. *Trisi P., Rao W., Rebaudi A., Fiore P.*: Histologic effect of pure-phase beta-tricalcium phosphate on bone regeneration in human artificial jawbone defects. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2003, 23, 69–77.
30. *Zerbo I.R., Zijderveld S.A., de Boer A., Bronckers A.L.J.J., de Lange G., ten Bruggenkate Ch.M. et al.*: Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous β – tricalcium phosphate: a prospective study. Clin. Oral Implants Res. 2004, 15, 724–732.
31. *Lind M.*: Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation. Acta Orthop. Scand. 1998, Suppl. 283, 69, 1–37.
32. Sandro S., Cristian C., Paolo S., Giardini R.: Cerasorb und PRP in der regenerativen parodontalen und implantatunterstutzten Therapie. Implantologie J. 2001, 6, 49–58.
33. *Zerbo I.R., Zijderveld S.A., de Boer A., Bronckers A.L.J.J., de Lange G., ten Bruggenkate C.M. et al.*: Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases. Clin. Oral Implants Res. 2001, 12, 379–384.
34. *Wiltfang J., Kloss F.R., Kessler P., Nkenke E., Schultze-Mosgau S., Zimmermann R. et al.*: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. Clin. Oral Implants Res. 2004, 15, 187–193.
35. *Anitua E.*: The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Pract. Proced. Aesthet. Dent. 2001, 13 (6), 487–493.
36. *Bilk D.*: Cerasorb and PRP – a successful combination in augmentative implantology. Oralchirurgie J. 2001, 2, 1–6.
37. *Wiltfang J., Schlegel K.A., Schultze-Mosgau S., Nkenke E., Kessler P.*: Sinus floor augmentation with β-tricalciumphosphate (β-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? Clin. Oral Implants Res. 2003, 14, 213–218.
38. *Freymiller E., Aghaloo T.*: Platelet-rich plasma: ready or not? J. Oral Maxillofac. Surg. 2004, 62, 484–488.
39. *Wychowański P., Urbanowska E., Malec J., Markiewicz H., Wojtowicz A.*: Inżynieria tkankowa. Cz. 2. Ocena wykorzystania autogennej masy płytkowej i Bio-Oss w gojeniu się ubytków kostnych po wyłuszczeniu torbieli żuchwy. Nowa Stom. 2000, 13, 3, 23–28.
40. *Giannobile W.V., Hernandez R.A., Finkelman R.D., Ryan S., Kiritsy C.P., D'Andrea M.*: Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in Macaca fascicularis. J. Periodontal Res. 1996, 31, 301–312.
41. *Camelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Lynch S.E., Nevins M.*: Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2003, 23, 3, 213–225.
42. *Cortellini P., Tonetti M.S.*: Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. J. Periodontol. 2004, 75, 672–678.
43. *Needleman I., Tucker R., Giedrys-Leeper E., Worthington H.*: A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects. J. Periodontal Res. 2002, 37, 380–388.
44. *Sculean A., Chiantella G.C., Milianskaite A., Brecx M., Arweiler N.B.*: Czteroletnie wyniki leczenia periodontalnych ubytków podzębodołowych z zastosowaniem białek matrycy szkliwa. Sprawozdanie z leczenia 46 przypadków. Quintessence Periodontologia – Implanty, 2003, 4, 255–260.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 93–100

MONIKA SZMIDT

CHOROBA PRÓCHNICOWA ZĘBÓW MLECZNYCH A ZAWARTOŚĆ WYBRANYCH PIERWIASTKÓW W POWIERZCHNIOWEJ WARSTWIE SZKLIWA*

THE CONTENT OF CHOSEN ELEMENTS IN SUPERFICIAL LAYER OF ENAMEL IN MILK TEETH DECAY*

Zakład Propedeutyki i Fizykodiagnostyki Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Krystyna Lisiecka-Opalko*

Summary

Introduction: The aim of this study was to check opportunities of early caries detection in primary dentition by using new portable device – KaVo Diagnodent. Values of Diagnodent were interpreted by Hibst and Paulus scale. It was also decided to check if this scale is useful for detecting caries in milk teeth. In this study a new author's scale was used. Values of Diagnodent were also interpreted in this scale. The object of this study was also to indicate the content of chosen elements such as fluoride, calcium and magnesium in superficial layer of milk teeth's enamel. It was accomplished by using acid biopsy of enamel. In this study, the use of this method was also assessed in primary dentition.

Material and methods: 50 children in age 3–7 were examined by dentist. There were several indicators marked, which describe these groups of children such as: dental treatment index (dti), decay, missing, filling (dmf) frequency of caries. Occlusal and buccal surfaces were checked by visual examination and by device – Diagnodent.

Results: Caries were detected on 115 occlusal surfaces and on 8 buccal surfaces. Diagnodent confirmed these results indicating values ≥ 30 in Hibst and Paulus's scale and ≥ 20 in author's scale. Therefore, there was no mistake in visual examination. From primary teeth examined visually as "sound" Diagnodent judged 0.87% (Hibst and Paulus scale) of surfaces which needed to be open by drilling. On the other hand, according to author's scale, 3.83% of surfaces needed to be open by drilling.

Conclusions: In conclusion, we can say that Hibst and Paulus scale turned out to be less useful in milk teeth. Buccal surfaces are not predisposed to develop caries in primary dentition. Majority of these surfaces stayed free from caries in both visual and Diagnodent examination. Enamel opacities were also detected by visual examination and they were also judged as needed to be open by drilling. Diagnodent appeared useful in caries detection in primary teeth by using authors scale in which 20 means obligatory dental treatment. Laboratory results of content of elements can confirm above statement. Elements such as fluoride, calcium and magnesium, which were examined, showed that the method of acid biopsy of enamel could be useful in children as a cheap, simple and safe method.

Acid biopsy of enamel did not cause on the enamel surface any damages or demineralization which could be discovered visually and by Diagnodent examination. Average content of fluoride, calcium in milk teeth was lower than in permanent teeth. The reason for this could be weaker mineralization of milk teeth tissue, which correlated with deeper acid penetration in enamel. Higher

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Krystyna Lisiecka-Opalko*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 109 stron, 33 tabele, 4 ryciny, 91 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Krystyna Lisiecka-Opalko* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises 109 pages, 33 tables, 4 figures, 91 references.

content of fluoride in children with higher dti can manifest that fluoride is some kind of protection for factors, which are responsible for caries.

K e y w o r d s: milk teeth – Diagnodent device – fluoride.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było zbadanie możliwości wykrycia wczesnych ognisk choroby próchnicowej w zębach mlecznych przy użyciu aparatu Diagnodent. Wyniki interpretowano za pomocą skali Hibsta i Paulusa. Postanowiono ocenić przydatność tej skali w diagnostyce choroby próchnicowej zębów mlecznych. Do interpretacji wskazań aparatu Diagnodent zastosowano również skalę własną. W szkliwie zębów mlecznych oznaczono zawartość fluorków, wapnia i magnezu, pobierając mikropróby szkliwa. Oceniono także możliwość zastosowania tej metody w zębach mlecznych.

Materiał i metody: Badając dzieci w wieku przedszkolnym (3–7 lat), zgłaszające się do gabinetu stomatologicznego, obliczono wybrane wskaźniki choroby próchnicowej dla zębów mlecznych. Stan uzębienia określono za pomocą liczb puw oraz wskaźnika leczenia próchnicy (*dental treatment index* – dti). W badanej grupie dzieci obliczono również frekwencje i intensywność próchnicy. Powierzchnie żujące i policzkowe zębów trzonowych mlecznych oceniono za pomocą lusterka, zgłębnika oraz aparatu Diagnodent.

Wyniki: W badaniu klinicznym stwierdzono próchnicę na 115 powierzchniach żujących i na 8 powierzchniach policzkowych. Za pomocą aparatu Diagnodent potwierdzono to rozpoznanie, wskazując wartości ≥ 30 wg skali Hibsta i Paulusa i ≥ 20 wg skali własnej. Nie było zatem błędu w badaniu klinicznym. Wśród zbadanych klinicznie zębów mlecznych ocenionych jako „zdrowe" aparat Diagnodent wskazał 0,87% powierzchni do leczenia. Natomiast interpretacja wyników wskazań aparatu Diagnodent wg skali własnej ujawniła 3,83% powierzchni do leczenia.

Powierzchnie policzkowe zębów mlecznych nie są predysponowane do rozwoju choroby próchnicowej. Większość tych powierzchni pozostała wolna od próchnicy zarówno w badaniu klinicznym, jak i w badaniu aparatem Diagnodent. Stwierdzone w badaniu klinicznym przebarwienia wymagają podjęcia zabiegów leczniczych. Postępowanie wyczekujące oraz wprowadzenie zabiegów profilaktycznych na tym etapie nie mają szans powodzenia w leczeniu zębów mlecznych ze względu na szybki rozwój próchnicy i budowy anatomicznej. Dlatego zaproponowano skalę własną dla interpretacji wskazań aparatu Diagnodent.

Powierzchnie żujące zębów piątych częściej wymagały leczenia, a powierzchnie policzkowe zębów czwartych częściej wskazywane były przez aparat Diagnodent jako zdrowe. Obserwowano to zarówno w interpretacji wyników wg skali Hibsta i Paulusa, jak i wg skali własnej. Aparat Diagnodent okazał się przydatny w wykrywaniu wczesnych oznak choroby próchnicowej w zębach mlecznych przy zastosowaniu skali własnej. Potwierdzeniem tego wydają się być badania laboratoryjne. Badanie zawartości pierwiastków powierzchniowej warstwy szkliwa zębów mlecznych ujawniło możliwość zastosowania metody pobierania mikroprób szkliwa u dzieci. Metoda ta okazała się prosta, przydatna i bezpieczna, jednak do jej zastosowania potrzeba dobrej współpracy z małym pacjentem, co często nastręcza wielu trudności.

Wnioski: Zastosowana metoda kwasowej biopsji szkliwa nie powodowała na badanej powierzchni demineralizacji dostrzegalnej gołym okiem i w badaniu aparatem Diagnodent. Średnia zawartość fluorków i wapnia w zębach mlecznych była mniejsza niż w zębach stałych. Wynika to ze słabszej mineralizacji zębów mlecznych, o czym świadczy również głębokość penetracji kwasu. Zwiększona ilość fluorków przy wyższej liczbie puw może świadczyć o charakterze osłonowym fluorków, których zwiększona ilość może pojawiać się w odpowiedzi na czynniki próchnicotwórcze.

Dostępne są prace dotyczące zastosowania metody pobierania mikroprób szkliwa, głównie dla zębów stałych i w warunkach in vitro. Niewiele jest doniesień na temat badania składu szkliwa zębów mlecznych, a wspomnianej metody nie stosowano w warunkach in vivo do badania zębów mlecznych. U zbadanych dzieci stwierdzono średnią liczbę puw – 4,02, przy frekwencji próchnicy 98% i wskaźniku leczenia dti – 4,1.

H a s ł a: zęby mleczne – aparat Diagnodent – fluor.

Wstęp

Budowa anatomiczna i histologiczna zębów mlecznych sprawia, iż są one szczególnie podatne na powstawanie i rozwój choroby próchnicowej. Charakterystyczne jest znaczne zaawansowanie procesu chorobowego z mało widocznym obrazem klinicznym. Większa ilość matrycy organicznej i mniejsza ilość komponenty nieorganicznej oraz brak dostatecznej dokładności w oczyszczaniu zębów sprzyjają szybkiemu rozwojowi choroby próchnicowej [1, 2].

Szkliwo zębów mlecznych, cieńsze od szkliwa zębów stałych, a także szerokie kanaliki zębinowe powodują, że proces próchnicowy szybko osiąga miazgę zęba. Istotne jest wiec jak najszybsze wykrycie wczesnych zmian próchnicowych w zębach mlecznych [3, 4].

Współczesna diagnostyka stomatologiczna stwarza obecnie wiele możliwości dzięki pojawieniu się nowych aparatów diagnostycznych. Aparat Diagnodent pozwala na szeroką diagnostykę choroby próchnicowej i umożliwia wczesne wdrożenie zabiegów profilaktycznych lub leczniczych.

Celem pracy było zbadanie możliwości wykrycia wczesnych ognisk choroby próchnicowej w zębach mlecznych

przy użyciu aparatu Diagnodent. Wyniki wskazania aparatu Diagnodent interpretowano wg skali Hibsta i Paulusa. Postanowiono ocenić przydatność tej skali w diagnostyce choroby próchnicowej zębów mlecznych. Do interpretacji wskazań aparatu Diagnodent zastosowano skalę własną.

Metoda kwasowej biopsji szkliwa jest przydatna w ocenie składu mineralnego szkliwa ludzkiego [5]. W szkliwie zębów mlecznych oznaczono zawartość fluorków, wapnia i magnezu, pobierając mikropróby szkliwa. Oceniono również możliwość zastosowania tej metody w zębach mlecznych.

Dostępne są publikacje dotyczące wykorzystania tej metody w warunkach in vitro, jak również in vivo, ale głównie w zębach stałych. Nieliczne są doniesienia o badaniu szkliwa zębów mlecznych, a co za tym idzie również zastosowania omawianej metody.

Materiał i metody

Zbadano 50 dzieci w wieku przedszkolnym (3–7 lat), zgłaszających się do gabinetu stomatologicznego. U dzieci zostało wykonane badanie kliniczne metodą rutynową za pomocą lusterka i zgłębnika w oświetleniu sztucznym.

W badaniu określono liczbę puw. Dla oceny stanu uzębienia zbadanej grupy dzieci obliczono również frekwencje próchnicy, wskaźnik leczenia próchnicy (*dental tratment index* – dti) oraz wskaźnik przyrostu próchnicy. Badanie nie obejmowało zębów stałych.

Badanie kliniczne powierzchni żujących polegało na dokładnej ocenie bruzd za pomocą zgłębnika stomatologicznego. Stwierdzenie „zahaczania" zgłębnika w bruździe stanowiło podstawę do rozpoznania próchnicy. W karcie badania uwzględniono również widoczne przebarwienia szkliwa.

Powierzchnie policzkowe oceniono wzrokiem i zgłębnikiem w kierunku zmiany koloru powierzchni, utraty jej gładkości (demineralizacja) oraz ubytków tkanki spowodowanych procesem próchnicowym.

Za pomocą wzroku oraz lusterkiem i zgłębnikiem oceniono stan znajdujących się w zębach wypełnień. Szczelność brzeżną wypełnień badano, przesuwając zgłębnik przez granicę szkliwa i wypełnienia. Stwierdzoną próchnicę wtórną odnotowano w karcie badania.

Po badaniu klinicznym przystąpiono do badania dodatkowego. Przeprowadzono ocenę bruzd zębów trzonowych mlecznych oraz ich powierzchni policzkowych za pomocą urządzenia laserowego Diagnodent firmy KaVo.

Przed badaniem aparatem Diagnodent dokładnie oczyszczono bruzdy i powierzchnie policzkowe zębów trzonowych mlecznych. W tym celu użyto szczotki założonej na mikrosilnik i pasty polerskiej clean polish. Po dokładnym wypłukaniu resztek pasty zęby odizolowano od śliny wałkami z ligniny i dokładnie osuszono. W ten sposób przygotowane zęby poddane zostały analizie laserowej. Końcówkę aparatu Diagnodent przesuwano wzdłuż badanej powierzchni, zapisując w karcie badania uzyskaną wartość maksymalną.

Używając aparatu Diagnodent, oceniono również szczelność brzeżną znajdujących się w zębach wypełnień.

Łącznie oceniono 400 powierzchni żujących oraz 400 powierzchni policzkowych.

Wyniki badania aparatem Diagnodent ujęto w karcie badania pacjenta i oceniono wg skali Hibsta i Paulusa w czterech przedziałach:
0–13 – brak konieczności wprowadzenia zabiegów profilaktycznych;
14–20 – konieczność wprowadzenia zabiegów profilaktycznych;
21–30 – konieczność wprowadzenia zabiegów profilaktycznych oraz m.in. interwencja lekarza zależna od stopnia podatności pacjenta na próchnicę;
≥ 30 – konieczność leczenia i wprowadzenia zabiegów profilaktycznych.

Interpretacji wskazań aparatu Diagnodent dokonano również w zaproponowanej w niniejszej rozprawie skali własnej:
0–9 – brak konieczności interwencji stomatologicznej;
10–19 – konieczność wprowadzenia zbiegów profilaktycznych oraz leczniczych w zależności od stopnia podatności pacjenta na próchnicę;
≥ 20 – konieczność leczenia w zależności od stopnia podatności pacjenta na próchnicę.

U wybranych dzieci po wstępnej analizie powierzchni szkliwa aparatem Diagnodent pobrano mikropróbę szkliwa z powierzchni wargowej zęba siecznego. Po wykonaniu biopsji powierzchnię szkliwa płukano za pomocą strzykawki wodnej celem „zmycia" resztek kwasu. Po osuszeniu ponownie oceniono tę samą powierzchnię wzrokiem oraz aparatem Diagnodent. Mikropróbę szkliwa pobrano w celu oznaczenia zawartości w szkliwie zębów mlecznych wybranych pierwiastków, takich jak: F, Ca i Mg. Analizę pierwiastków przeprowadzono w Zakładzie Biochemii i Chemii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Wyniki

Z przeprowadzonych badań wynika, że w grupie dzieci w wieku 3–7 lat stwierdzono frekwencję próchnicy 98%. Intensywność próchnicy badanej grupy była również wysoka i wyniosła 4,1, a dti 0,27. Wśród badanych dzieci średnia liczba puw wyniosła 4,02. Jak wynika z badania klinicznego powierzchni żujących, przebarwienia wymagają zdecydowanej profilaktyki albo leczenia zachowawczego. Próchnicę rozpoznano w obrębie 115 powierzchni, co potwierdziło badanie aparatem Diagnodent – 80,5. Na 197 powierzchni żujących niezmienionych wg badania klinicznego aparat Diagnodent wskazał wartości 0–13 na 153 powierzchniach. Zatem powierzchnie te nie wymagały profilaktyki oraz leczenia. Natomiast potrzebę leczenia stomatologiczne-

go aparat Diagnodent wskazał aż na 5 powierzchniach (≥ 30). W badaniu lusterkiem i zgłębnikiem stwierdzono 44 powierzchnie przebarwione, co do których aparat Diagnodent wskazał potrzebę zdecydowanego leczenia. Na podstawie badań własnych, spośród 197 powierzchni zakwalifikowanych jako „zdrowe" (bez zmian klinicznych), aparat Diagnodent wskazał konieczność leczenia na 21 powierzchniach, a na 34 powierzchniach konieczność profilaktyki. Aparat Diagnodent wskazał na konieczność leczenia w 0,87% powierzchni wg skali Hibsta i Paulusa oraz w 3,83% powierzchni wg skali własnej, spośród 575 powierzchni (żujące + policzkowe), które badaniem klinicznym rozpoznano jako „zdrowe". Wyniki przedstawiono w tabelach 1–6.

T a b e l a 1. **Badanie kliniczne choroby próchnicowej powierzchni żujących a średnia wartość wskazania aparatu Diagnodent**

T a b l e 1. **Clinical examination of decay of occlusal surfaces, and average value of Diagnodent indication**

Liczba dzieci The number of children	Badanie kliniczne Clinical examination	Liczba powierzchni The number of surfaces	Średnia wartość Diagnodentu Averge value of Diagnodent
50	bez zmian klinicznych without decay	197	7,1
	przebarwienie discoloration	44	29,3
	próchnica decay	115	80,5

T a b e l a 2. **Wskazania aparatu Diagnodent w odniesieniu do badania klinicznego (powierzchnie żujące bez zmian klinicznych) wg skali Hibsta i Paulusa**

T a b l e 2. **Diagnodent indications in reference to clinical examination of occlusal surface without decay in scale of prof. Hibst and prof. Paulus**

Liczba dzieci The number of children	Badanie kliniczne Clinical exmination	0–13		14–20		21–29		≥ 30	
		liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzechni number of surfaces	wartość średnia average value
50	bez zmian klinicznych 197 powierzchni without decay 197 surfaces	153	2,63	24	16,54	15	22,2	5	43,6

T a b e l a 3. **Wskazania aparatu Diagnodent w odniesieniu do badania klinicznego (powierzchnie żujące bez zmian klinicznych) wg skali własnej**

T a b l e 3. **Diagnodent indications in reference to clinical examination of occlusal surface without decay in author's scale**

Liczba dzieci The number of chidren	Badanie kliniczne Clinical examination	0–9		10–19		≥ 20	
		liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value
50	bez zmian klinicznych 197 powierzchni without decay 197 surfaces	142	2	34	14,8	21	27,2

T a b e l a 4. **Wskazania aparatu Diagnodent w odniesieniu do badania klinicznego przebarwień na powierzchniach żujących wg skali Hibsta i Paulusa**

T a b l e 4. **Diagnodent indications in reference to clinical examination of discoloured occlusal surface in scale of prof. Hibst and prof. Paulus**

Liczba dzieci The number of children	Badanie kliniczne Clinical examination	0–13		13–20		21–29		≥ 30	
		liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value
50	przebarwienie 44 powierzchni discoloration 44 surfaces	1	13	3	16,67	17	24,41	23	34,74

T a b e l a 5. **Wskazania aparatu Diagnodent w odniesieniu do badania klinicznego przebarwień na powierzchniach żujących wg skali własnej**

T a b l e 5. **Diagnodent indications in reference to clinical examination of discoloured occlusal surface in author's scale**

Liczba dzieci The number of children	Badanie kliniczne Clinical examination	0–9		10–19		≥ 20	
		liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value	liczba powierzchni number of surfaces	wartość średnia average value
50	Przebarwienie 44 powierzchni Discoloration 44 surfaces	0	0	4	15,75	40	30,35

T a b e l a 6. **Liczba powierzchni żujących i policzkowych (ż+p) wymagających leczenia wg skali Hibsta i Paulusa (H–P) oraz wg skali własnej w odniesieniu do badania klinicznego**

T a b l e 6. **The number of occlusal and buccal surfaces (ż+p) with decay in scale of prof. Hibst and prof. Paulus and in author's scale in reference to clinical examination**

Liczba dzieci The number of children	Liczba powierzchni The number of surfaces		
	bez zmian klinicznych, powierzchnie ż+p without decay ż+p	do leczenia wg skali H–P with decay in scale H–P	do leczenia wg skali własnej with decay in author's scale
50	575	5	22
	100%	0,87%	3,83%

Dyskusja

Stworzona przez Hibsta i Paulusa skala, dotycząca oceny zaawansowania choroby próchnicowej, mieści się w czterech przedziałach, co przedstawiono w metodyce badań. Skala ta pozwala na dokładną diagnostykę zębów stałych.

W badaniach własnych powierzchnie gładkie (policzkowe) oraz bruzdy zębów trzonowych mlecznych zostały poddane badaniu aparatem Diagnodent, a wyniki zinterpretowano wg skali Hibsta i Paulusa oraz skali własnej.

Przyjmuje się, że wg skali Hibsta i Paulusa wskazania aparatu Diagnodent 0–13, a wg skali własnej 0–9 nie wymagają interwencji stomatologicznej. Dotyczy to zarówno zabiegów profilaktycznych, jak i leczniczych.

W badaniu klinicznym na 197 powierzchniach żujących nie stwierdzono choroby próchnicowej. Badanie za pomocą aparatu Diagnodent potwierdziło to rozpoznanie na 153 powierzchniach, wskazując wartości 0–13 wg Hibsta i Paulusa. Powierzchnie te nie wymagały zatem żadnych zabiegów stomatologicznych, jednak aż na 5 powierzchniach aparat wskazał bezwzględną konieczność leczenia (≥ 30 wg Hibsta i Paulusa). Natomiast wg skali własnej było 21 (≥ 20) powierzchni wymagających leczenia. Za pomocą badania klinicznego powierzchnie te oceniono jako „zdrowe". Tak wysokie wskazania aparatu Diagnodent na 21 powierzchniach mogły wynikać z zalegających w bruździe zanieczyszczeń, pomimo wstępnego ich oczyszczenia. Wynika to z włączenia wartości ≥ 20 jako przedziału skali własnej wskazującej na potrzebę leczenia zęba mlecznego.

Ponieważ grubość warstwy szkliwa zęba mlecznego jest mniejsza od grubości szkliwa zęba stałego [4, 6], dlatego celowe wydaje się obniżenie wartości skali do oceny zęba mlecznego. Stwierdzenie to wymaga dalszych badań i monitorowania procesu próchnicowego. Na 378 powierzchniach policzkowych zbadanych lusterkiem i zgłębnikiem nie stwierdzono zmian klinicznych. Za pomocą badania aparatem Diagnodent potwierdzono to rozpoznanie na 371 powierzchniach, wskazując wartości 0–13 wg skali Hibsta i Paulusa. Wątpliwości budzi wynik pozostałych 7 powierzchni, które wymagałyby profilaktyki.

Według skali własnej powierzchni niewymagających interwencji lekarza stomatologa było 360. Na 17 powierzchniach stwierdzono wartość 10–19, czyli powierzchnie te wymagały profilaktyki. Powierzchnie policzkowe nie są miejscami predysponowanymi do rozwoju choroby próchnicowej. Badaniem klinicznym nie wykryto istniejącej demineralizacji, którą wskazał na 17 powierzchniach aparat Diagnodent. Istniała zatem konieczność wprowadzenia zabiegów profilaktycznych.

Wskazania aparatu Diagnodent 14–20 wg skali Hibsta i Paulusa sugerują wprowadzenie zabiegów profilaktycznych niekontrolowanych po przeanalizowaniu liczb puw u pacjenta w zębach stałych.

Wprowadzenie profilaktyki kontaktowej oraz interwencja lekarza stomatologa konieczna jest wg skali Hibsta i Paulusa w przedziale wskazań aparatu Diagnodent 21–29. W skali własnej wprowadzenie profilaktyki bądź leczenia w zależności od podatności na chorobę próchnicową zaproponowano w przedziale 10–19.

Na 44 zbadanych powierzchniach żujących badaniem klinicznym stwierdzono przebarwienia. Analizując wyniki wg skali Hibsta i Paulusa na 23 powierzchniach stwierdzono wartość ≥ 30, a na 17 powierzchniach wartości 21–29. Natomiast średnia wartość wskazania aparatu Diagnodent dla przebarwień wyniosła 29,3. Świadczy to o zaawansowanej demineralizacji, którą potwierdziła interpretacja badań wg skali własnej. Wydaje się zatem, że wprowadzenie zabiegów profilaktycznych w odniesieniu do powierzchni przebarwionych nie ma szans powodzenia w uzębieniu mlecznym ze względu na słabszą mineralizację szkliwa. Potwierdziła

to głębsza penetracja kwasu przy pobieraniu mikropróby szkliwa w zębach mlecznych. Jedynym rozwiązaniem jest jak najszybsze podjęcie intensywnej profilaktyki, a w ostateczności leczenia.

Na powierzchniach policzkowych ze stwierdzonym lokalnie przebarwieniem wg skali własnej powinno się zareagować i wprowadzić zabiegi profilaktyczne bądź leczenie, natomiast wg skali Hibsta i Paulusa nie ma potrzeby interwencji. Podobnie na powierzchniach żujących istniała konieczność intensywnej profilaktyki tych powierzchni wg skali własnej.

Wskazania aparatu Diagnodent ≥ 30 wg skali Hibsta i Paulusa, a ≥ 20 wg skali własnej to konieczność wprowadzenia bezwzględnie leczenia zachowawczego.

Na 115 powierzchniach żujących badaniem klinicznym wykryto próchnicę, co potwierdzono aparatem Diagnodent. Według skali własnej uzyskano również potwierdzenie, że próchnica na 115 powierzchniach wymagała leczenia. Oznaczałoby to, że badanie aparatem Diagnodent potwierdziło rozpoznanie kliniczne dotyczące wykrycia próchnicy. Zatem nie było błędu w badaniu klinicznym. Po zastosowaniu skali własnej leczenie powinno być podjęte dużo wcześniej.

Badanie powierzchni policzkowych aparatem Diagnodent wg skali własnej wykazało potrzebę leczenia w odniesieniu do 8 powierzchni, a więc wszystkich, na których badaniem klinicznym wykryto próchnicę. Jednak nie potwierdziły tego wskazania aparatu wg skali Hibsta i Paulusa, gdyż jedna powierzchnia nie została zakwalifikowana do leczenia. Lusterkiem i zgłębnikiem nie można ocenić głębokości demineralizacji, a aparat Diagnodent analizuje badaną powierzchnię dokładniej.

Z badań własnych wynika, że zarówno wg skali Hibsta i Paulusa, jak i wg skali własnej na powierzchniach żujących zębów piątych aparat Diagnodent częściej wskazywał na konieczność podjęcia leczenia. Różnica ta była statystycznie istotna. Wynikać to mogło z tego, że zęby piąte [4], ostatnie w łuku zębowym dziecka, są trudno dostępne dla zabiegów higienicznych.

Również większa ilość powierzchni żujących w zębach żuchwy wymagała leczenia, co wskazał aparat Diagnodent (wg skali Hibsta i Paulusa ≥ 30, wg skali własnej ≥ 20). Różnica między szczęką a żuchwą była statystycznie nieistotna.

Zarówno wg skali Hibsta i Paulusa, jak i skali własnej, powierzchnie policzkowe zębów czwartych częściej były wskazywane przez aparat Diagnodent jako niewymagające profilaktyki oraz leczenia. Wynikać to może z lepszego oczyszczania tych powierzchni w trakcie zabiegów higienicznych.

Na powierzchniach policzkowych w zębach żuchwy aparat Diagnodent częściej wskazywał na brak potrzeby jakiejkolwiek interwencji wg skali własnej. Natomiast wg skali Hibsta i Paulusa takiej różnicy nie zaobserwowano.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat zastosowania aparatu Diagnodent w diagnostyce choroby próchnicowej zębów mlecznych. Wielu autorów zagranicznych porównywało różne metody diagnostyczne z badaniem aparatem Diagnodent w warunkach in vitro [6, 7, 8].

Ekstrand i wsp. stwierdzili, iż dyskusja nad podobieństwami i różnicami pomiędzy badaniem aparatem Diagnodent a badaniem klinicznym jest sprawą względną. Oba badania są podobne pod względem powtarzalności oraz wymagają czystej powierzchni zęba do ich przeprowadzenia [9].

Sheehy i wsp. uzyskali w swoich badaniach wyższą zgodność badania klinicznego z badaniem aparatem Diagnodent kiedy do interpretacji wyników użyli skali podanej przez producenta w porównaniu z wynikami badania histologicznego [10]. Porównania badania klinicznego z badaniem aparatem Diagnodent dokonali także *Lussi* i *Francescut* [11]. Badanie dotyczyło powierzchni żujących zębów mlecznych i było przeprowadzone w warunkach in vitro. Autorzy uzyskali znacząco wyższą zdolność rozpoznania próchnicy na poziomie zębiny przez aparat Diagnodent w porównaniu z badaniem lusterkiem i zgłębnikiem. Nie było również znaczącej różnicy pomiędzy użyciem systemu Diagnodent a badaniem tradycyjnym z użyciem szkła powiększającego.

Podobne badanie przeprowadzili *Attrill* i *Ashley*. W swoim badaniu porównali oni badanie aparatem Diagnodent z badaniem klinicznym oraz z badaniem radiologicznym. Najlepsze wyniki w diagnozowaniu choroby próchnicowej uzyskali, używając systemu Diagnodent, natomiast najmniej przydatnym okazało się badanie radiologiczne [12].

System Diagnodent okazał się również przydatny do monitorowania przebiegu próchnicy powierzchni żujących w zębach mlecznych i stałych [13]. *Anttonen i wsp.* przeprowadzili dwa badania w pewnym odstępie czasu, oceniając bruzdy zębów mlecznych i stałych lusterkiem, a także zgłębnikiem oraz aparatem Diagnodent. Autorzy zauważyli, że wraz z postępem próchnicy zwiększała się wartość wskazań aparatu Diagnodent, co korelowało pozytywnie z rozpoznaniem klinicznym. Stwierdzili również, że w pierwszym badaniu wskazania aparatu Diagnodent były wyższe w zębach, w których w drugim badaniu stwierdzono próchnicę w porównaniu z zębami bez zmian próchnicowych w pierwszym i drugim badaniu [13].

Shi i wsp. badali przydatność aparatu Diagnodent do oceny powierzchni gładkich zębów w warunkach in vitro. Większość wartości wskazanych przez Diagnodent było < 30. Autorzy sugerowali, iż dokładność wskazań może być niewystarczająca w badaniu powierzchni gładkich, gdyż niewielkie zmiany próchnicowe nie będą rejestrowane. W badaniu in vitro powierzchni żujących zauważono, że wraz ze wzrostem głębokości zmiany próchnicowej stopniowo rosną wartości wskazań Diagnodentu kiedy proces chorobowy jest ograniczony do szkliwa. Natomiast znaczny wzrost wskazań został zaobserwowany w momencie osiągnięcia przez proces próchnicowy granicy szkliwno-zębinowej [14].

Przeprowadzone badania oraz uzyskane wyniki wskazały na potrzebę dostosowania wskazań aparatu Diagnodent dla potrzeb uzębienia mlecznego. Jak wynika z badań własnych aparat Diagnodent potwierdził w 100% skuteczność badania klinicznego w stwierdzonej klinicznie próchnicy zębów mlecznych. Badanie powierzchni klinicznie zdrowych aparatem ujawniło niedoskonałości badania klinicznego i konieczność wkroczenia z intensywną profilaktyką oraz leczeniem dużo wcześniej (wg skali Hibsta i Paulusa).

Ze względu na budowę anatomiczną oraz szybszy przebieg choroby próchnicowej w zębach mlecznych w stosunku do zębów stałych skala Hibsta i Paulusa wydaje się być mało dokładna dla zębów mlecznych. Dlatego też zaproponowano skalę własną, która ma na celu zwrócenie większej uwagi na wczesną demineralizację, zwłaszcza w zębach mlecznych, wykrywaną przez aparat Diagnodent.

W zbadanej grupie dzieci średnia liczba puw wyniosła 4,02 przy frekwencji próchnicy 98%. Intensywność próchnicy w badanej populacji wyniosła 4,1.

Skład mineralny szkliwa zębów ludzkich był przedmiotem zainteresowań wielu autorów. Wykorzystywali oni w swoich badaniach różne metody badawcze, stosowane głównie w warunkach in vitro [15, 16].

Oprócz badań klinicznych wykonane badania laboratoryjne ujawniły, że u zbadanych dzieci sprawdziła się metoda biopsji kwasowej służąca do pobierania mikroprób szkliwa w celu oznaczenia fluorków, wapnia i magnezu. Trzeba jednak podkreślić, że konieczna jest dobra współpraca małego pacjenta z lekarzem, co często jest sprawą najtrudniejszą przy pobieraniu mikroprób szkliwa. Pomimo tego w pobranych próbach można było wykonać analizę chemiczną.

W badanej grupie średnia zawartość fluorków wyniosła 46,3 mmol/kg. Wyższą wartość uzyskała w swoich badaniach *Łagocka i wsp.* oraz *Opalko i wsp.* Badania obu zespołów dotyczyły zębów stałych [17, 18]. Natomiast mniejszą zawartość fluorków w zębach stałych 37,4 mmol/kg dla zębów z żywą miazgą i 39,5 mmol/kg dla zębów z martwą miazgą uzyskała w swoich badaniach *Mróz-Żurawska* [19]. We wszystkich tych badaniach mikropróbę szkliwa pobierano w czasie 30 s. Uzyskane wyniki labolatoryjne są bardzo indywidualne i zależą od wielu czynników wewnętrznych i zewnętrznych zęba.

Jak wynika z badań *Łagockiej* jednokrotne trawienie powierzchni szkliwa 0,5 M kwasem w czasie 3 s jest najbardziej optymalnym do zbadania rozkładu fluorków w warunkach in vivo [5]. Takie parametry zastosowano w niniejszej pracy. Jak wynika z przeprowadzonych badań, średnia głębokość trawienia w zębach mlecznych wyniosła 2,52 μm i była mniejsza od głębokości trawienia uzyskanej przez *Łagocką* w czasie 3 s i *Mróz-Żurawską* w czasie 30 s [5, 19]. Wynika to prawdopodobnie ze słabszej mineralizacji szkliwa zębów mlecznych.

Liczba wykonanych prób jest zbyt mała aby analizować i porównywać ją z badaniem klinicznym. Jednak można zauważyć, że średnia zawartość fluorków wzrosła wraz z liczbą puw przy bardzo zbliżonej głębokości trawienia szkliwa. Świadczy to o tym, iż jest to bardzo powierzchniowa zawartość pojawiająca się osłonowo przed działaniem czynników próchnicotwórczych. Zatem można domniemać, iż wraz z pojawiającą się ilością nowych ubytków próchnicowych na powierzchni szkliwa wzrasta zawartość fluorków. Fluor zatem stanowi warstwę ochronną dla zębów mlecznych. Po pobraniu mikropróby nie stwierdzono wzrokiem żadnych zmian na badanej powierzchni szkliwa mogących świadczyć o zaburzeniu mineralizacji. Potwierdziły to wskazania aparatu Diagnodent, którym oceniono powierzchnię po pobraniu mikroprób szkliwa. Wartości te oscylowały wokół 0. Przemawia to za tym, iż metoda kwasowej biopsji szkliwa okazała się bezpieczna i możliwa tym samym do zastosowania w zębach mlecznych przy zastosowanych parametrach pobranej próby.

Badania zębów mlecznych prowadzone przez innych autorów wykazały brak korelacji między zawartością magnezu i wapnia a wiekiem dzieci [20]. Decyduje o tym w dużej mierze metoda pobierania szkliwa oraz analiza chemiczna.

W badaniach *Pawlusa i wsp.* poziom wapnia i magnezu w zębach mlecznych pozostawał stały, praktycznie nie zmieniając się z wiekiem. Były to badania in vitro [20].

Opalko i wsp. otrzymali w swoich badaniach wyższą zawartość magnezu w szkliwie zębów dzieci pochodzących z regionu mniej uprzemysłowionego, ale wskaźnik próchnicy był u nich dużo wyższy. Fluor i wapń są antagonistami magnezu. W środowisku naturalnym zmniejszona zawartość magnezu może być związana z większą emisją związków fluorowych. Szkliwo zębów dzieci pochodzących z takiego regionu zawierało mniej magnezu. Jak wynika z piśmiennictwa fluorki, kumulując się w tkankach zęba, powodują ubytek magnezu [21].

Analiza pierwiastków zawartych w twardych tkankach zębów mlecznych dokonana przez *Niedzielską i wsp.* wykazała mniejszą zawartość magnezu i wapnia w zębach z próchnicą niż w grupie zębów bez próchnicy. Badania te wykonano w warunkach in vitro, inną metodą badawczą [16].

Wnioski

1. Zastosowanie nowoczesnej diagnostyki laserowej (aparat Diagnodent) daje możliwość wykrycia wczesnych oznak choroby próchnicowej zębów mlecznych. Wśród zbadanych klinicznie zębów mlecznych ocenionych jako „zdrowe" (bez zmian klinicznych) aparat Diagnodent wskazał 0,87% powierzchni do leczenia wg skali Hibsta i Paulusa, a wg skali własnej 3,83%.

2. Można przyjąć, że skala Hibsta i Paulusa jest mało przydatna do interpretacji wskazań aparatu Diagnodent w zębach mlecznych, ponieważ tylko 0,87% powierzchni zębów mlecznych w odniesieniu do badania klinicznego wymagało leczenia.

3. W ocenie powierzchni zębowych, zębów mlecznych aparatem Diagnodent należy zastosować inną skalę, przyjmując konieczność leczenia przy wskazaniu aparatu ≥ 20.

4. U dzieci z liczbą puw > 4 stwierdzono wyższą zawartość fluorków oraz większą głębokość trawienia szkliwa, co może świadczyć o mniejszej mineralizacji szkliwa zębów mlecznych. To uzasadnienie może stanowić potwierdzenie wniosku 3.

5. Biopsja kwasowa wykonana w czasie 3 s daje możliwość oceny zawartości pierwiastków w powierzchniowej warstwie szkliwa, nie powodując żadnych widocznych zmian demineralizacyjnych (potwierdzonych również badaniem aparatem Diagnodent).

Piśmiennictwo

1. *Wal A., Boroszko-Sosnowska A., Kochanek A., Krynska A., Grudzień A., Zakrzewska M.*: Uszczelnianie zębów trzonowych mlecznych u dzieci 3-letnich jako metoda profilaktyki próchnicy. Nowa Stom. 2002, 2, 20, 51–54.
2. *Springer-Nodzak M.*: Specyfika przebiegu procesu próchnicowego w zębach dziecięcych. Czas. Stomatol. 1991, 44, 6, 475–478.
3. *Ostrowski K.*: Histologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1988.
4. *Springer-Nodzak M.*: Stomatologia wieku rozwojowego. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1999.
5. *Łagocka R.*: Opracowanie metody pobierania mikroprób szkliwa w celu analizy zawartości fluorków i magnezu w powierzchniowych warstwach szkliwa stałych zębów ludzkich w badaniach in vitro [Maszynopis powielany]. Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, Szczecin 2000.
6. *Ando M., Van der Veen M.H., Schemehorn B.R., Stookey G.K.*: Comparative study to quantify demineralized enamel in deciduous and permanent teeth using laser – and light – inducted fluorescence techniques. Caries Res. 2001, 35, 464–470.
7. *Shi X.Q., Welander U., Angmar-Mänsson B.*: Occlusal caries detection with KaVo DIAGNOdent and radiography: An in vitro comparison. Caries Res. 2000, 34, 151–158.
8. *Lussi A.*: Impact of including or excluding cavitated lesions when evaluating methods for the diagnosis of occlusal caries. Caries Res. 1996, 30, 389–393.
9. *Ekstrand K.R., Ricketts D.N., Kidd E.A., Qvist V., Schou S.*: Detection, diagnosing, monitoring and logical treatment of occlusal caries in relation to lesion activity and severity. An in vivo examination with histological validation. Caries Res. 1998, 32, 247–254.
10. *Sheehy E.C., Brailsford S.R., Kidd E.A., Beighton D., Zoitopoulos L.*: Comparison between visual examination and a laser fluorescence system for in vivo diagnosis of occlusal caries. Caries Res. 2001, 35, 421–426.
11. *Lussi A., Francescut P.*: Performance of conventional and new methods for the detection of occlusal caries in deciduous teeth. Caries Res. 2003, 37, 2–7.
12. *Attrill D.C., Ashley P.F.*: Occlusal caries detection in primary teeth: a comparison of Diagnodent with conventional methods. Br. Dent. J. 2001, 190, 8, 440–443.
13. *Anttonen V., Seppä L., Hausen H.*: A follow – up study of the use of DIAGNOdent for monitoring fissure caries in children. Community Dent. Oral Epidemiol. 2004, 32, 312–318.
14. *Shi X.Q., Tranæus S., Angmar-Mänsson B.*: Validation of Diagnodent for quantification of smooth – surface caries: an in vitro study. Acta Odontol. Scand. 2001, 59, 74–78.
15. *Opalko K., Banaszak D.*: Zawartość fluorków w mikropróbach szkliwa zębów pobranego metodą biopsji abrazyjnej i kwasowej – badania in vitro. VII Sympozjum Fluorowe, Szczecin 1997.
16. *Niedzielska K., Strużak-Wysokińska M., Wujec Z.*: Analiza zależności pomiędzy zawartością wybranych pierwiastków w twardych tkankach zębów mlecznych z próchnicą i bez próchnicy. Czas. Stomatol. 1990, 43, 6, 316–322.
17. *Łagocka R., Opalko K., Ogoński T.*: Zawartość fluorków magnezu w powierzchniowych warstwach szkliwa ludzkich zębów stałych (badania in vitro). Materiały VIII Sympozjum Fluorowego, Szczecin 1998.
18. *Opalko K., Mróz-Żurawska K., Szumiłowicz J.P., Wojtowicz D., Chlubek D., Noceń I.*: Porównanie zawartości fluorków, wapnia i magnezu w powierzchniowej warstwie szkliwa zębów z żywą i martwą miazgą. Ann. Acad. Med. Stet. 2004, 50, Suppl. 1, 83–88.
19. *Mróz-Żurawska K.*: Zawartość fluorków, wapnia i magnezu w powierzchniowej warstwie szkliwa zębów z żywą oraz martwą miazgą. [Maszynopis powielany]. Pom. Akad. Med. Szczecin 2005.
20. *Pawlus G., Gutowska I., Machoy Z., Machaliński B.*: Zależności ilościowe między magnezem i wapniem w zawiązkach i zębach ludzkich. J. Elementol. 2003, 8, 75–81.
21. *Opalko K., Łagocka R., Marczuk-Kolada G., Stokowska W.*: Zawartość magnezu w szkliwie zębów stałych u dzieci z Białegostoku i Szczecina. Nowa Stom. 1999, 4, 11, 15–17.

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, 2, 101–105

MONIKA GÓRA, ALICJA NOWICKA, RYTA ŁAGOCKA, JADWIGA BUCZKOWSKA-RADLIŃSKA, MARIUSZ LIPSKI, MACIEJ GÓRSKI

MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE W LECZENIU ZRANIENIA MIAZGI

MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE IN THE PULP CAPPING TREATMENT TOOTH

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*

Summary

Introduction: Therapeutic procedure for the treatment of tooth pulp exposure or pulp injury is a conservative treatment using direct pulp capping.

Material and methods: Achievements to date in biological pulp treatment and the case of treatment of tooth pulp injury by odontotropic preparation Mineral Trioxide Aggregate (ProRoot MTA, Dentsply Maillefer, USA) has been presented in this paper. Applied treatment consisted in total processing of cariotic cavity, covering the place of cavity with compomer Dyract and composite Herculite (SDS, Kerr, USA) material. Pulp of a treated tooth remained its vitality during control study and pathological changes of pulp and within adjacent periapical tissues were not detected by means of an X-ray photography.

Results: After 12 months of observation a positive therapeutic result of pulp vitality preservation in a tooth was achieved.

K e y w o r d s: ProRoot MTA – pulp injury – direct pulp capping.

Streszczenie

Wstęp: Postępowaniem terapeutycznym w obnażeniu lub zranieniu miazgi zęba jest leczenie zachowawcze metodą przykrycia bezpośredniego.

Materiał i metody: W pracy przedstawiono dotychczasowe osiągnięcia w leczeniu biologicznym miazgi oraz przypadek leczenia zranienia miazgi zęba preparatem odontotropowym Mineral Trioxide Aggregate (ProRoot MTA, Dentsply Maillefer, USA). Zastosowane leczenie polegało na całkowitym opracowaniu ubytku próchnicowego, przykryciu miejsca zranienia miazgi preparatem ProRoot MTA, następnie materiałem kompomerowym światłoutwardzalnym Dyract flow (De Trey, Dentsply, USA) i wypełnieniu ubytku materiałem kompozytowym światłoutwardzalnym Herculite (SDS, Kerr, USA). W trakcie badań kontrolnych miazga leczonego zęba zachowywała żywotność, na zdjęciach rentgenowskich nie stwierdzono zmian patologicznych w miazdze i w obrębie tkanek okołowierzchołkowych.

Wyniki: Po 12 miesiącach obserwacji uzyskano dobry wynik terapeutyczny w postaci zachowania żywotności miazgi zęba.

H a s ł a: ProRoot MTA – zranienie miazgi – przykrycie bezpośrednie.

Wstęp

Żywa i zdrowa miazga zębów jest barierą obronną, która chroni organizm przed wtargnięciem drobnoustrojów chorobotwórczych przez jamę zęba. Bardzo ważne dla zachowania żywej miazgi i odizolowania jej od szkodliwego bezpośredniego oddziaływania ze strony ubytku jest podejmowanie leczenia zębów z obnażoną lub zranioną miazgą. Miazga zęba wykazuje duże właściwości obronne i zdolna jest do zwalczania infekcji na drodze fagocytarnej i immunologicznej. Reakcją na patologiczne czynniki

zewnętrzne, które działają na obnażoną zębinę, jest zębina obronna – wtórna patologiczna, odkładająca się w jamie zęba w miejscu działania bodźca. Powoduje ona oddalanie się miazgi od uszkadzającego bodźca. Obliteracja kanalików zmniejsza również możliwość dyfuzji czynników szkodliwych z ogniska próchnicowego do miazgi. Obydwa rodzaje zębiny wytworzone są przy udziale odontoblastów.

Innym odczynem obronnym miazgi jest także zębina przezroczysta – sklerotyczna, która powstaje w zębinie pierwotnej wskutek zamknięcia kanalików zębiny pierwotnej [1, 2, 3]. Odczynem obronnym ze strony miazgi jest zębina reparacyjna, zwana również mostem zębinowym, która powstaje w miejscu odsłonięcia lub zranienia miazgi po zastosowaniu preparatów odontotropowych. W gojeniu miazgi duże znaczenie mają naczynia tkanki mieszanej miazgowo-ozębnowej w okolicy wierzchołka, które biorą udział w regulacji ukrwienia. Obecne w miazdze niezróżnicowane tzw. pluripotencjalne komórki tkanki łącznej mają zdolność przekształcania się w fibroblasty i odontoblasty, co umożliwia produkcję zębiny reparacyjnej nawet po zniszczeniu pierwotnych odontoblastów [4, 5, 6].

Zadaniem lekarza jest takie postępowanie, które ma na celu wspomaganie fizjologicznych zdolności naprawczych miazgi poprzez zastosowanie preparatów odontotropowych w metodach leczenia biologicznego miazgi. Dotychczas uważano, że materiałem z wyboru do bezpośredniego przykrycia miazgi jest wodorotlenek wapnia, jednak ze względu na znaczną liczbę powikłań w postaci pulpopatii nieodwracalnych, resorpcji zębów, których zejściem jest leczenie endodontyczne zęba, trwają poszukiwania innych preparatów odontotropowych [7, 8].

Dotychczas używane preparaty wodorotlenkowapniowe i materiały bioceramiczne nie spełniają wymogów stawianych lekom i materiałom stosowanym do leczenia biologicznego miazgi. Głównymi ich wadami są: nieodpowiednie przyleganie brzeżne do zębiny, rozpuszczalność w płynie zębinowym i w kwasach, resorbowalność, brak odporności na siły mechaniczne wyzwalane w trakcie żucia [9, 10].

Zgodnie z aktualnymi danymi z piśmiennictwa wady te rekompensuje wprowadzony do leczenia od kilku lat nowy materiał odontotropowy, stanowiący konglomerat trójtlenków metali ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, USA). Proszek składa się z krzemianu trój- i dwuwapniowego, aluminożelazianu czterowapniowego, tlenku bizmutu oraz uwodnionego siarczanu wapnia. Preparat ten należy przechowywać w szczelnie zamkniętych opakowaniach, a po zmieszaniu z wodą powinien zostać natychmiast wykorzystany, aby uniknąć odwodnienia materiału. Po połączeniu z wodą ProRoot MTA tworzy wysoce zasadowy koloidowy żel (pH 12,5), który, twardniejąc, daje nieprzepuszczalną dla płynów barierę, co ma istotne znaczenie dla procesów reparacyjnych miazgi, a jednocześnie silny odczyn alkaliczny, co pobudza miazgę do procesów reparacyjnych. Preparat jest odporny na ściskanie 40 MPa bezpośrednio po aplikacji i 70 MPa po 3 tygodniach. Według Torabinejada ProRoot MTA posiada wyższą zdolność stymulowania tworzenia się mostu zębinowego w porównaniu z preparatami wodorotlenkowapniowymi [11, 12]. Kontakt ProRoot MTA z krwią nie zaburza wiązania, nie powoduje resorpcji materiału oraz nie zmniejsza jego właściwości uszczelniających. W badaniach laboratoryjnych *Andelina i wsp.* oraz *Chacko* i *Kurikose* [9, 10] zaobserwowano większą efektywność w zapobieganiu penetracji bakterii, substancji toksycznych oraz drażniących dla miazgi w porównaniu z innymi materiałami wykorzystywanymi do pokrycia bezpośredniego, stanowiących nieprzepuszczalną barierę dla czynników patologicznych. Ocena tkanek będących w bezpośrednim kontakcie z materiałem wykazała, iż nie powoduje on zmian w DNA komórek, nie wywiera działania cytotoksycznego (badania in vivo), nie powoduje reakcji zapalnej i jest biokompatybilny. Ponadto inicjuje procesy regeneracji tkanki kostnej, cementogenezy i odnowy włókien ozębnej [12, 13, 14, 15].

Celem pracy było przedstawienie możliwości zastosowania ProRoot MTA w bezpośrednim pokryciu miazgi w oparciu o piśmiennictwo i badania własne.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 24, zgłosiła się do leczenia stomatologicznego z powodu próchnicy głębokiej w zębie 36. z prawidłową reakcją miazgi w testach na żywotność (termiczny Cool-test, SDS Kerr, USA; elektryczny Vitality Scanner, Sybron Endo, USA). Podczas opracowywania ubytku w końcowej fazie doczyszczania dna doszło do obnażenia miazgi w obrębie zębiny dokomorowej. Bezzwłocznie zmieniono zestaw narzędzi na jałowy, ubytek przemyto 0,9% NaCl, osuszono sterylnymi wacikami, następnie przemyto 2,5% NaOCl, osuszono, a na miejsce obnażenia założono opatrunek biologiczny z ProRoot MTA. Następnie przykryto go materiałem kompomerowym Dyract flow i wypełniono materiałem kompozytowym światłoutwardzalnym Herculite. Pacjentce zlecono wykonanie zdjęcia rentgenowskiego i zgłoszenie się w przypadku jakichkolwiek dolegliwości bólowych. Pacjentka zgłosiła się dwa tygodnie później do leczenia zachowawczego ubytków próchnicowych innych zębów, w wywiadzie nie zgłaszała ze strony zęba 36. żadnych dolegliwości bólowych ani nadwrażliwości na jakiekolwiek bodźce zewnętrzne. W badaniach kontrolnych zęba 36. po 3 (ryc. 1), 6 (ryc. 2) i 12 (ryc. 3) miesiącach stwierdzono, że miazga reagowała prawidłowo na bodźce termiczne wykonywane preparatem Cool-test i bodźce elektryczne badane aparatem Vitality Scanner. Na zdjęciach rentgenowskich nie zaobserwowano wytworzenia mostu zębinowego w postaci zacienienia pod założonym wysoce kontrastowym ProRoot MTA, ale jednocześnie stwierdzono brak jakichkolwiek odchyleń od stanu prawidłowego w miazdze i tkankach okołowierzchołkowych.

Stwierdzona po roku obserwacji prawidłowa reakcja miazgi na testy kliniczne, brak dolegliwości ze strony leczonego zęba oraz brak jakichkolwiek zmian patologicznych w obrazie RTG (ryc. 3) pozwala uznać wynik leczenia za pozytywny.

Ryc. 1. Zdjęcie RTG zęba 36. po 3 miesiącach od pokrycia miazgi MTA
Fig. 1. The 36 teeth radiographs after 3 months after MTA pulp capping

Ryc. 2. Zdjęcie RTG zęba 36. po 6 miesiącach od pokrycia miazgi MTA
Fig. 2. The 36 teeth radiographs after 6 months after MTA pulp capping

Ryc. 3. Zdjęcie RTG zęba 36. po 12 miesiącach od pokrycia miazgi MTA
Fig. 3. The 36 teeth radiographs after 12 months after MTA pulp capping

Dyskusja

Głównym czynnikiem, który wpływa na wyniki zastosowanej metody leczenia biologicznego wraz z zastosowanym środkiem leczniczym, jest właściwa technika przeprowadzonego zabiegu. Opisany zabieg przeprowadzono w czasie jednej wizyty w osłonie z koferdamu. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa [1, 2, 3] zabiegi wchodzące w zakres przykrycia bezpośredniego miazgi powinny być przeprowadzane w czasie jednej wizyty ze względu na zapobieganie infekcjom miazgi, które są możliwe w przypadku braku szczelności wypełnienia czasowego oraz wykonywanie kolejnych zabiegów związanych z leczeniem. Dwuetapowe leczenie tą metodą wykonuje się w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, wynikających z niemożności uzyskania jednoznacznych danych z wywiadu lub wykonanych testów. W tych przypadkach po założeniu opatrunku ProRoot MTA i podkładu Dyract flow cały ubytek wypełnia się szczelnym materiałem czasowym na 2–4 tygodnie. Jeśli po upływie tego okresu nie pojawią się objawy bólowe, a w badaniu kontrolnym miazga wykazuje prawidłową reakcję na testy kliniczne, należy ubytek po uprzednim usunięciu materiału czasowego wypełnić materiałem stałym.

Niewątpliwie ważnym czynnikiem warunkującym jałowość przeprowadzanego zabiegu jest izolacja opracowywanego zęba od środowiska jamy ustnej przez założenie koferdamu. Zabieg przeprowadza się w osłonie koferdamu, ponieważ jedną z głównych przyczyn niepowodzeń w leczeniu miazgi metodami biologicznymi jest infekcja bakteryjna, która może mieć miejsce podczas zabiegu, np. poprzez kontakt ze śliną lub po założeniu wypełnienia drogą mikroprzecieku. Według badań niektórych autorów [2, 12], krótki, tj. do 24 godz., kontakt zdrowej, obnażonej miazgi wskutek urazu z bakteriami, nie zaburza procesu gojenia po zastosowaniu leczenia biologicznego. Heide i Kerekes uważają, że obnażona i niezaopatrzona miazga nawet po 7 dniach kontaktu ze środowiskiem jamy ustnej ma szansę na leczenie biologiczne, choć wówczas gojenie jest opóźnione, a odsetek pozytywnych wyników znacznie mniejszy [1, 8]. Inaczej jest, gdy przyczyną, która doprowadziła do obnażenia miazgi, była próchnica. Wówczas występują w miazdze zmiany zapalne o charakterze odwracalnym a dodatkowe wniknięcie drobnoustrojów może powodować nasilenie procesu chorobowego i uniemożliwić uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia [3, 6]. Z wymienionych powodów w trakcie opracowywania ubytku konieczne jest przestrzeganie zalecanej kolejności usuwania próchnicowej zębiny: najpierw ze ścian bocznych ubytku, a na końcu z jego dna. Kolejność taka zapobiega ewentualnemu obnażeniu miazgi przed usunięciem zainfekowanej zębiny. Doczyszczanie ścian ubytku przy obnażonej już miazdze nieuchronnie prowadzi do jej zakażenia przez bakterie znajdujące się w opiłkach zębiny.

Miazga zęba wykazuje duże właściwości obronne i zdolna jest do zwalczania infekcji na drodze fagocytarnej i immunologicznej [2, 11]. Reakcją na patologiczne czyn-

niki zewnętrzne działające na obnażoną zębinę jest zębina obronna, wtórna patologiczna odkładająca się w jamie zęba, powodując zmniejszenie jej światła. Odczynem obronnym miazgi jest również zębina przezroczysta – sklerotyczna, powstająca w zębinie pierwotnej wskutek zamknięcia kanalików zębiny pierwotnej. Innym odczynem obronnym ze strony miazgi jest zębina reparacyjna zwana również mostem zębinowym, która powstaje w miejscu odsłonięcia lub zranienia miazgi pod wpływem preparatów odontotropowych [2, 13]. Wybór materiału do pokrycia bezpośredniego miazgi jest istotnym i nadal jeszcze otwartym zagadnieniem. W świetle współczesnych badań zastosowanie preparatów wodorotlenkowapniowych powoduje powstanie zębiny reparacyjnej – włóknistej bezkanalikowej, która po ustąpieniu stanu zapalnego wskutek powstania nowych odontoblastów ustępuje zębinie kanalikowej. Zębina naprawcza wykazuje bardzo różną budowę, od prawie regularnej do bardzo nieprawidłowej. Mechanizm działania wodorotlenku wapnia w procesie tworzenia mostów nie jest do chwili obecnej w pełni wyjaśniony. Niektórzy autorzy najważniejszą rolę w tym procesie przypisują jonom wapnia, inni hydroksylowym. Torneck uważa, że intensywność proliferacji komórek odontoblastów zależna jest od ilości jonów wapnia [6, 8, 10]. Duża koncentracja jonów wapnia w środowisku powoduje podniesienie ich poziomu w młodych komórkach fibroblastopodobnych, co pobudza je do rozmnażania się. Cvek i Gordon są zdania, że proliferacja tych komórek jest wynikiem wzrostu pH, a więc grup hydroksylowych [7, 10]. W świetle danych z piśmiennictwa oba rodzaje jonów uczestniczą w procesie formowania mostów zębinowych. Odontotropowe działanie grup OH^- polega na tym, że stwarzają one korzystne warunki dla działania fosfatazy zasadowej (optymalne pH 7,2–7,4) enzymu niezbędnego w procesach tworzenia zębiny reparacyjnej. Pod wpływem tego enzymu mosty kolagenowe, tworzące organiczną matrycę zębiny, zmieniają się w struktury zdolne do wbudowywania soli mineralnych. Fosfataza zasadowa uwalnia z krążącej krwi nieorganiczne sole mineralne, z których do matrycy kolagenowej wytrąca się fosforan wapnia. Rola uwolnionych z wodorotlenku wapnia jonów wapnia polega na tym, że działając uszczelniająco na śródbłonki naczyń włosowatych, zmniejszają ich przepuszczalność, a więc redukują ilość przechodzącego do przestrzeni pozanaczyniowej przesięku. Ponadto zwiększone stężenie jonów wapniowych powoduje w miazdze wzrost stężenia izoenzymu fosfatazy zasadowej, którego aktywność zależna jest od obecności wapnia [2, 14]. *Andelin i wsp.* oraz *Barańska-Gachowska* [9, 11] jednoznacznie stwierdzają, że most zębinowy powstały po zastosowaniu na obnażoną czy też zranioną miazgę preparatu ProRootMTA posiada badzo regularną, homogeniczną, kanalikową strukturę bez komponenty włóknikowej, trudną do odróżnienia od zębiny pierwotnej. W porównaniu z preparatami wodorotlenkowapniowymi po zastosowaniu ProRoot MTA nie zaobserwowano odczynów zapalnych w miazdze, a wytworzony most był znacznie grubszy. Stwierdzono też, że ProFoot MTA jest potężnym inhibitorem wzrostu bakterii takich, jak *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis i Pseudomonas aeruginosa*, które uważane są za jedne z głównych przyczyn w chorobach miazgi [14].

Zęby leczone metodami biologicznymi wymagają przynajmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji. W tym czasie powinny być przeprowadzone trzykrotne badania kontrolne: po upływie 3, 6 i 12 miesięcy. W każdym z badań kontrolnych muszą być wykonane testy sprawdzające żywotność miazgi. Ponieważ leczenie biologiczne znajduje zastosowanie przede wszystkim w zębach stałych, badanie radiologiczne ma na celu kontrolę procesu tworzenia mostu zębinowego jako pozytywnego wyniku leczenia biologicznego miazgi lub obserwację tkanek miazgi i ozębnej. Obecność ognisk patologicznej resorpcji wewnętrznej lub zewnętrznej oraz zapalenie tkanek przyzębia okołowierzchołkowego będą świadczyły o niepowodzeniu zastosowanego leczenia, zaś brak jakichkolwiek zmian patologicznych, pomimo braku widocznego mostu zębinowego, świadczy o pozytywnym efekcie leczenia.

Kliniczny przebieg gojenia po zastosowaniu leczenia biologicznego może być różny w zależności od zastosowanego preparatu odontotropowego.

Niekiedy jednak pojawiają się objawy nadwrażliwości miazgi zęba na niskie i wysokie temperatury. Ta wzmożona wrażliwość związana jest z miejscowym działaniem leków zawartych w opatrunkach biologicznych wodorotlenkowapniowych, które w pierwszym okresie ich działania powodują powstanie odczynu zapalnego, towarzyszącego gojeniu się tkanki miazgowej [8, 10]. Systematyczne zmniejszanie się wrażliwości aż do całkowitego jej zniesienia w okresie do 2 tygodni można uznać za objaw rokujący pomyślny wynik leczenia. Jeśli jednak wzmożona wrażliwość utrzymuje się dłużej, należy ją wówczas traktować jako zapowiedź negatywnego wyniku leczenia. U pacjentów, u których zastosowano ProRoot MTA, nie zaobserwowano reakcji nadwrażliwości miazgi na różne bodźce zewnętrzne, ani reakcji zapalnych w miazdze w badaniach in vivo [12, 15]. Przedstawiony przypadek kliniczny oraz dane z dostępnego piśmiennictwa dowodzą, iż preparat Mineral Trioxide Aggregate jest jednym z lepszych materiałów stosowanych w leczeniu zranień miazgi zęba.

Piśmiennictwo

1. *Jańczuk Z.*: Stomatologia zachowawcza. PZWL, Warszawa 2007, 364–366.
2. *Agamy H.A., Bakry N.S., Mounir M.M., Awery D.R.*: Comparison of mineral trioxide aggregate and formocresol as pulp capping agents in pulpotomized primary teeth. Pediatr. Dent. 2004, 26, 302–309.
3. *Maroto M., Barberia E., Planells P., Garcia-Goday F.*: Dentin bridge formation after mineral trioxide aggregate (MTA) pulpotomies in primary teeth. Am. J. Dent. 2005, 18 (3), 151–154.
4. *Arabska-Przedpełska B.*: Endodoncja. Med. Tour Press Int., Warszawa 2004, 226–238.
5. *Kogan P., He J., Glickman G.N., Watanabe I.*: The effects of various additivies on setting properties of MTA. J. Endod. 2006, 32, 569–572.

6. *Pariokh H.*: A comparative study of white and grey mineral trioxide aggregate as pulp capping agents in dogs teeth. Dent. Traumatol. 2005, 21, 150–154.
7. *Moghaddama-Jafari S.*: Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. J. Endod. J. 2006, 39, 15–22.
8. *Tarace Jr I.M.*: Histomorphological response of dogs dental pulp capped with white mineral trioxide aggregate. Bras. Dent. J. 2004, 15, 104–108.
9. *Andelin W.E., Shabahang S., Wright K., Torabinejad M.*: Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dental sialoprotein (DSP) as a marker. J. Endod. 2003, 29, 646–653.
10. *Chacko V., Kurikose S.*: Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA) a histologic study. J. Clin. Pediatr. Dent. 2006, 30, 203–209.
11. *Barańska-Gachowska M.*: Endodoncja wieku rozwojowego i dojrzałego. Wyd. Czelej, Lublin 2004, 245–251.
12. *Takita T.*: Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. Int. Endod. J. 2006, 39, 15–22.
13. *Karabucak B., Lim J., Igbal M.*: Vital pulp therapy with mineral trioxide aggregate. Dent. Traumatol. 2005, 21, 240–243.
14. *Trusewicz M., Buczkowska-Radlińska J., Giedrys-Kalemba S.*: Skuteczność wybranych metod leczenia przewlekłych zapaleń tkanek okołowierzchołkowych w eliminacji bakterii z kanału korzeniowego zęba. Ann. Acad. Med. Stetin. 2005, 2, 43–48.
15. *Tsai Y.L., Lan W.H., Jeng J.H.*: Treatment of pulp floor and stripping perforation by mineral trioxide aggregate. J. Formos. Med. Assoc. 2006, 105, 522–526.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 106–113

ANNA JEDLIŃSKA

ANALIZA PORÓWNAWCZA POMIARÓW LINIOWYCH MODELI GIPSOWYCH I WIRTUALNYCH MODELI ORTODONTYCZNYCH 3D*

THE COMPARISON ANALYSIS OF THE LINE MEASUREMENTS BETWEEN PLASTER AND VIRTUAL ORTHODONTIC 3D MODELS*

Prywatna Praktyka Stomatologiczna „Adent" – Ortodoncja i Stomatologia
ul. 4-go Marca 23G, 75-710 Koszalin
Kierownik: dr n. med. *Anna Jedlińska*

Summary

Introduction: The aim of the research was to answer the question: can 3D virtual models replace plaster models and can they improve the orthodontic treatment process and the organization of work in the orthodontic practice.

Material and methods: The comparison analysis included diagnostic plaster and 3D virtual models of 25 patients who met the following criteria: 1) malocclusion; 2) no prior orthodontic treatment; 3) sound permanent dentition up to T_1, T_2 or T_3; 4) at least three contact points in centric jaw relation of dental arches. Types of measurements carried out: 1) mesio-distal tooth width; 2) measurements of distances with points situated in the opposite sides of the upper and lower arch; 3) spee's curve depth; 4) measurements of distances of overlap of incisors in vertical and horizontal planes.

Results: Repeatability of the mesio-distal width measurements carried out on plaster models by means of digital caliper (method 1) and vernier caliper (method 2) is similar. The lowest is the repeatability of virtual 3D models (method 3). The highest repeatability in the area of measurement of the dental arches width can be noticed in method 2. Measurements of the curve of Spee's depth, overbite and overjet performed by means of three methods produce close level of repeatability. Reproducibility of the measurements by means of all three methods is on the same level.

Conclusion: Technology of 3D virtual models needs improvement, however as the models are broadly applied worldwide it may be stated that for the time being they are advantageous option for plaster models.

K e y w o r d s: virtual orthodontic 3D models technology – orthodontic measurements – destructive scanning.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było udzielenie odpowiedzi na pytania: czy modele wirtualne 3D mogą zastąpić modele gipsowe oraz czy mają wpływ na usprawnienie procesu leczenia i organizację pracy praktyki ortodontycznej.

Materiał i metody: Badaniem objęto modele gipsowe i wirtualne 3D 25 pacjentów wg kryteriów: 1) występowanie wady zgryzu; 2) pacjent nieleczony ortodontycznie; 3) zdrowe uzębienie stałe do T_1, T_2 lub T_3; 4) w zwarciu centrycznym występowały kontakty zgryzowe w przynajmniej trzech punktach. Wykonano pomiary: 1) szerokości mezjo-dystalnej zęba; 2) długości odcinków, których punkty pomiarowe znajdowały się po przeciwnych stronach łuków zębowych; 3) głębokości krzywej Spee; 4) długości odcinków zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej i poziomej.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*. Oryginalny maszynopis pracy obejmuje: 165 stron, 71 rycin, 25 tabel, 88 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine & Dentistry, Pomeranian Medical Iniversity in Szczecin. Promotor: Prof. *Maria Syryńska*. M.D. D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 165 pages, 71 figures, 25 tables, 88 references.

Wyniki: Powtarzalność pomiarów szerokości mezjodystalnej zębów wykonanych na modelach gipsowych suwmiarką cyfrową (metoda 1) i noniuszową (metoda 2) jest zbliżona. Najmniejsza jest powtarzalność pomiarów wirtualnych modeli 3D (metoda 3). W zakresie pomiarów szerokości łuków zębowych najlepszą powtarzalność wykazuje metoda 2. W zakresie pomiarów głębokości krzywej Spee oraz odcinków zachodzenia zębów siecznych trzy metody wykazują zbliżoną powtarzalność. W zakresie odtwarzalności wszystkich pomiarów metody 1, 2 i 3 są równoważne.

Wniosek: Technologia modeli wirtualnych 3D wymaga udoskonalenia, jednakże ze względu na ich liczne zastosowania należy stwierdzić, że obecnie są one korzystną alternatywą dla modeli gipsowych.

H a s ł a: technologia wirtualnych modeli ortodontycznych 3D – pomiary ortodontyczne – skanowanie zniszczeniowe.

Wstęp

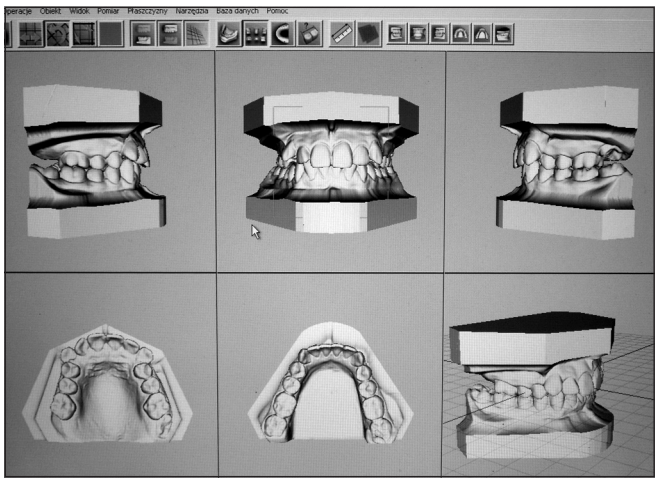
Modelem warunków zgryzowych pacjenta nazywa się ich fizyczną replikę wykonaną z gipsu – gipsowy model ortodontyczny i/lub ich wirtualny obraz 3D – wirtualny model ortodontyczny 3D wygenerowany dzięki specjalnym technologiom i dostępny poprzez specjalistyczne oprogramowanie.

Modele ortodontyczne są nieodłącznym elementem wszystkich etapów leczenia ortodontycznego. W zależności od ich funkcji w procesie leczenia noszą nazwę diagnostycznych lub roboczych. W praktyce klinicznej oceniane są na podstawie opisowej analizy przestrzennej oraz analizy metrycznej wyrażanej wartościami liczbowymi wykonanych pomiarów oraz wskaźnikiami ortodontycznymi [1, 2, 3].

Modele diagnostyczne stanowią fundamentalny materiał dokumentacji pacjentów i dlatego powinny być starannie przechowywane po zakończeniu leczenia, stosownie do wymogów funkcjonującego w danym kraju systemu stomatologicznych ubezpieczeń zdrowotnych.

Modele gipsowe były do niedawna jedynym dostępnym trójwymiarowym nośnikiem informacji odzwierciedlającym sytuację zgryzową pacjenta. Rozwój technik komputerowych i nowych metod skanowania doprowadził do powstania technologii trójwymiarowych cyfrowych modeli ortodontycznych [4]. Technologia ta powstała w 2000 r. w firmie Cadent (Fairview, NJ, USA), gdzie wygenerowano ją za pomocą oprogramowania OrthoCad [4, 5, 6, 7]. W Polsce dostępna jest od 2004 r. w ofercie firmy Polorto z oprogramowaniem Ortho3D [8, 9, 10]. Dzięki technologii modeli wirtualnych 3D ortodonta otrzymuje zestaw obrazów będący pełnym zapisem warunków zgryzowych pacjenta (ryc. 1).

W piśmiennictwie modele ortodontyczne nowej generacji występują pod różnymi nazwami używanymi zamiennie: cyfrowe modele ortodontyczne, wirtualne modele ortodontyczne, modele 3D, trójwymiarowe modele cyfrowe bądź pod nazwami handlowymi: CMO, e-modele [7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].



Ryc. 1. Modele wirtualne 3D

Fig. 1. Virtual 3D models

Gipsowy model ortodontyczny i jego pomiary za pomocą ręcznych narzędzi pomiarowych są mocno zakorzenione w diagnostyce ortodontycznej, dlatego wątpliwości wśród ortodontów budzi łatwość korzystania z wirtualnych modeli ortodontycznych, obsługi ich oprogramowania, dokładność odwzorowania modeli gipsowych w procesie digitalizacji oraz trwałość zapisu danych, jak również aspekt finansowy ich wykonania [5, 6, 13].

Na proces tworzenia wirtualnych modeli ortodontycznych składają się cztery etapy:

1. Wycisk w jamie ustnej pacjenta.
2. Odlanie modeli gipsowych.
3. Proces skanowania.
4. Przetwarzanie danych uzyskanych w procesie skanowania [16, 17].

Dwa pierwsze etapy są identyczne zarówno dla metody otrzymywania tradycyjnych modeli gipsowych, jak również wirtualnych modeli ortodontycznych 3D [4, 5, 17]. Procesy skanowania trójwymiarowego można podzielić na metody bezpośrednie i pośrednie, dotykowe i bezdotykowe, zniszczeniowe i niezniszczeniowe [14, 16]. Metody skanowania bezpośredniego polegają na skanowaniu tkanek jamy ustnej pacjenta za pomocą specjalistycznych technik wizualizacji, tzn. z wykorzystaniem skanera tomografii komputerowej, skanera rezonansu magnetycznego lub w procesie skanowania wewnątrzustnego z użyciem skanera ręcznego [18]. Metody skanowania pośredniego polegają na skanowaniu bryły modelu gipsowego. Służą do tego odpowiednie procesy skanowania: optycznego (bezdotykowego) za pomocą lasera lub światła białego, piezoelektrycznego (dotykowego) oraz zniszczeniowego (destrukcyjnego) [8, 9, 10].

Skanowanie zniszczeniowe polega na analizie bryły modelu gipsowego poprzez odsłanianie jej kolejnych przekrojów z zadanym skokiem. Uzyskane wskutek warstwowego ścinania przekroje modelu rejestrowane są za pomocą skanera, po czym specjalistyczne oprogramowanie po ob-

róbce otrzymanych danych generuje trójwymiarowy obraz wirtualnych modeli ortodontycznych [14, 16].

System odpowiedzialny za trójwymiarowe obrazowanie łuków zębowych metodą skanowania zniszczeniowego (jedyna metoda na polskim rynku) oceniono poprzez porównanie powtarzalności i odtwarzalności wyników pomiarów ortodontycznych modeli diagnostycznych wykonanych trzema metodami.

Celem pracy była:

1. Ocena powtarzalności pomiarów modeli gipsowych wykonanych za pomocą suwmiarki cyfrowej (metoda 1), suwmiarki noniuszowej (metoda 2) oraz modeli wirtualnych 3D za pomocą oprogramowania Ortho3D (metoda 3).
2. Ocena odtwarzalności pomiarów modeli gipsowych wykonanych za pomocą suwmiarki cyfrowej (metoda 1), suwmiarki noniuszowej (metoda 2) oraz modeli wirtualnych 3D za pomocą oprogramowania Ortho3D (metoda 3).

Materiał i metody

Badaniem porównawczym objęto diagnostyczne modele gipsowe i wirtualne modele 3D wybranej grupy 25 pacjentów, którzy rozpoczynali leczenie ortodontyczne w Prywatnym Gabinecie Stomatologiczno-Ortodontycznym „Adent" w Koszalinie. Grupę pacjentów wybrano spośród kolejnych pacjentów praktyki po wykonaniu: badania klinicznego i radiogramów, a także fotografii zewnątrz- i wewnątrzustnych oraz modeli wykonanych na podstawie wycisków alginatowych pobranych w jamie ustnej badanych pacjentów.

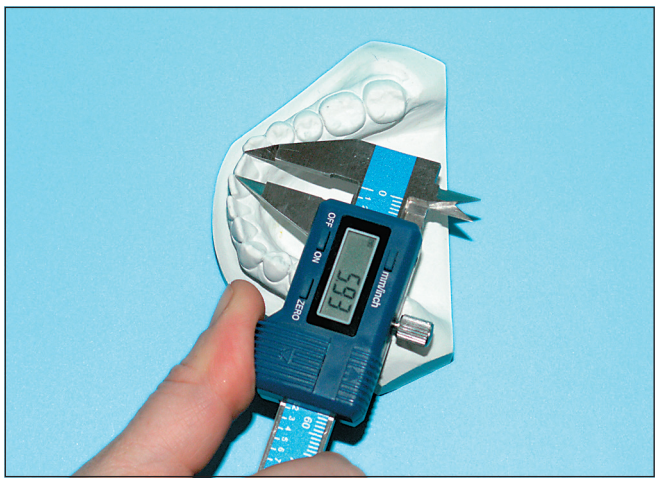
Kryteria kwalifikujące modele pacjentów do oceny: 1) występowanie wady zgryzu wymagającej leczenia ortodontycznego z wyłączeniem wad rozwojowych, np. rozszczep warg i podniebienia; 2) pacjent nie był leczony ortodontycznie; 3) uzębienie stałe do T_1, T_2 lub T_3; 3) brak uszkodzeń zmineralizowanych tkanek zębów, kamienia nazębnego, uzupełnień protetycznych; 4) w zwarciu centrycznym łuków zębowych występowały kontakty zgryzowe w przynajmniej 3 punktach.

Wiek pacjentów zakwalifikowanych do badania zawierał się w przedziale 12–30 lat, ze średnią wieku 17,4. Wśród wybranej grupy było 6 pacjentów płci męskiej i 19 płci żeńskiej.

Podstawową metodą badawczą zastosowaną w pracy było wykonanie pomiarów liniowych gipsowego modelu ortodontycznego i jego wirtualnego obrazu 3D otrzymanego metodą skanowania zniszczeniowego. Modele gipsowe i wirtualne 3D wykonano w specjalistycznym laboratorium na podstawie jednego wycisku alginatowego pobranego u pacjenta podczas wizyty diagnostycznej w gabinecie ortodontycznym.

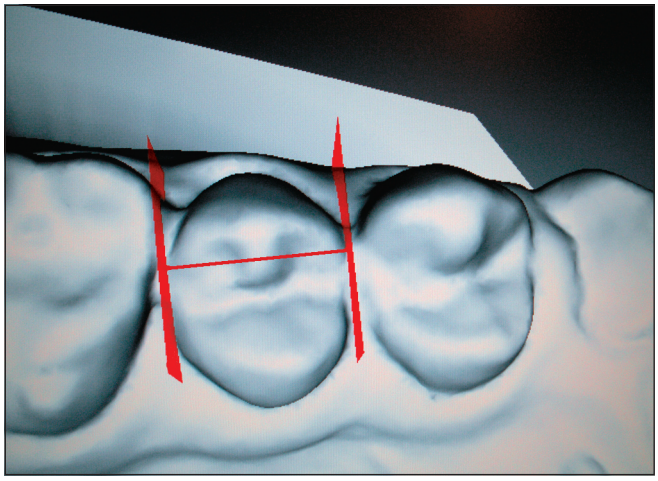
W oparciu o badany materiał wykonano cztery rodzaje pomiarów, które opracowano specjalnie do celów pracy:

1. Pomiar szerokości mezjo-dystalnej zęba (ryc. 2 i 3) przeprowadzano pomiędzy anatomicznymi punktami stycznymi na powierzchni mezjalnej i dystalnej, ustawiając ramiona suwmiarki w taki sposób, aby były równoległe do długiej osi zęba, a linia pomiaru była równoległa do płaszczyzny zgryzu [19]. Pomiarami objęto 12 zębów w górnym łuku zębowym i 12 zębów w dolnym łuku zębowym, włączając T_1.



Ryc. 2. Pomiar szerokości mezjo-dystalnej zęba 42 suwmiarką cyfrową

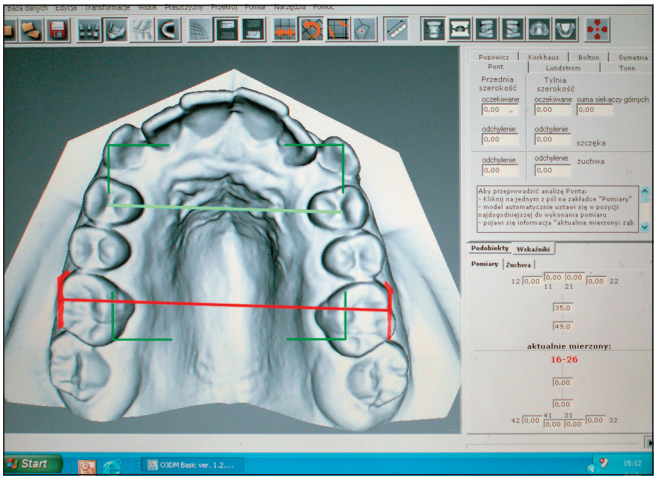
Fig. 2. Measurement of mesio-distal width of tooth 42 with digital calipper



Ryc. 3. Pomiar szerokości mezjo-dystalnej zęba 15 na modelach wirtualnych 3D – oznaczony poziomą czerwoną linią

Fig. 3. Measurement of mesio-distal width of tooth 15 in virtual 3D models – marked with horizontal red line

2. Pomiary odcinka, którego punkty pomiarowe znajdowały się po przeciwnych stronach obydwu łuków zębowych: a) pomiar przedniej szerokości górnego łuku zębowego (ryc. 4) mierzonej pomiędzy punktami pomiarowymi w miejscu przecięcia bruzdy poprzecznej z dalszą pierwszych zębów przedtrzonowych górnych [1, 2]; b) pomiar tylnej szerokości górnego łuku zębowego (ryc. 4) zmodyfikowano dla potrzeb prowadzonej analizy i mierzono ją w bruździe pomiędzy guzkami policzkowymi pierwszego zęba trzonowego górnego w miejscu przejścia powierzchni żującej w powierzchnię policzkową. Zrezygnowano z pomiaru szerokości tylnej górnego łuku zębowego według Korkhausa z powodu obecności wypełnień na powierzchni żującej pierwszego zęba trzonowego górnego

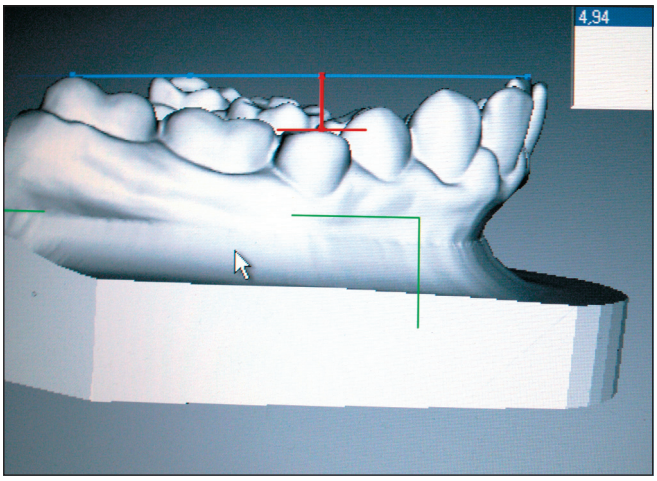


Ryc. 4. Pomiar przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego na modelach wirtualnych 3D (seledynowa pozioma linia oznacza już wykonany pomiar szerokości przedniej, czerwona pozioma linia oznacza wykonywany pomiar szerokości)

Fig. 4. Measurement of front and back width of upper arch in virtual 3D models (celadon horizontal line indicate carried out measurement of front width, red horizontal line indicate that the measaurment of width is being carried out)

u większości zakwalifikowanych do badania pacjentów; c) pomiar przedniej szerokości dolnego łuku zębowego mierzonej pomiędzy punktami pomiarowymi zlokalizowanymi w miejscu przejścia guzka policzkowego w powierzchnię dalszą pierwszych zębów przedtrzonowych dolnych [1, 2]; d) pomiar tylnej szerokości dolnego łuku zębowego zmodyfikowano dla potrzeb prowadzonej analizy i mierzono w bruździe pomiędzy guzkami policzkowymi w zębie czteroguzkowym lub w przypadku zęba pięcioguzkowego mierzono w bruździe pomiędzy guzkiem policzkowym bliższym i środkowym w miejscu przejścia powierzchni żującej w policzkową.

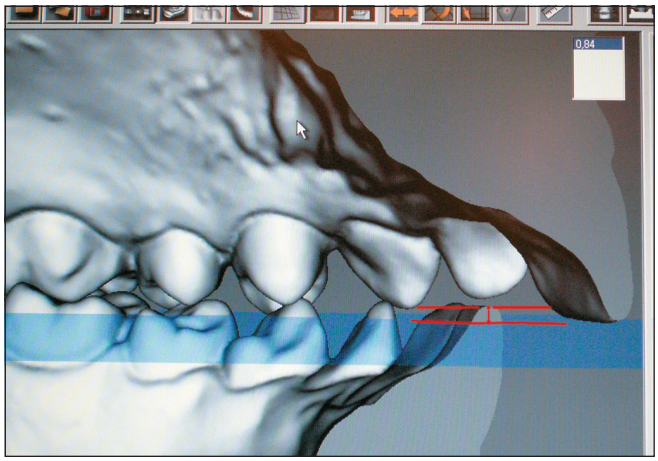
3. Pomiar głębokości krzywej Spee wyznaczonej w dolnym łuku zębowym po stronie lewej i prawej (ryc. 5). Najważniejszą cechą kształtu krzywej Spee z klinicznego punktu widzenia jest jej głębokość, która jest odległością najgłębszego punktu krzywej Spee nazywanego w podręcznikach jej wierzchołkiem zlokalizowanym na szczycie guzka zęba najgłębiej położonego w obrębie badanej strony łuku zębowego od hipotetycznej płaskiej płaszczyzny zwarcia obu łuków zębowych [20, 21, 22] wyznaczonej przez najwyższe punkty anatomiczne rzeczywistej płaszczyzny okluzji dolnego łuku zębowego, tzn. w jego odcinku tylnym przez dystalne guzki policzkowe drugich trzonowców lub ostatnich zębów trzonowych w łuku zębowym, zaś w odcinku przednim umowny punkt kontaktu brzegów siecznych siekaczy przyśrodkowych.



Ryc. 5. Pomiar głębokości krzywej Spee na modelach wirtualnych 3D

Fig. 5. Measurement of Spee's depth curve in virtual 3D models

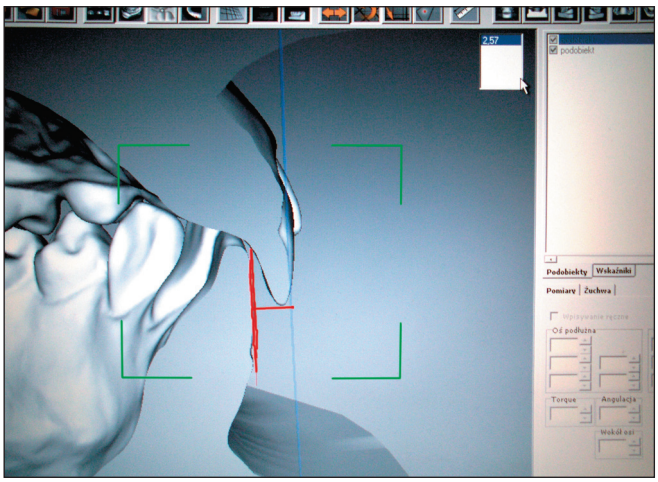
4. Pomiary długości odcinków zachodzenia zębów siecznych mierzonych na modelach górnego i dolnego łuku zębowego zestawionych wg woskowego zgryzu diagnostycznego: a) odcinek zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej (ryc. 6) mierzony w zwarciu łuków zębowych między brzegiem siecznym siekacza dolnego a rzutem prostopadłym na jego powierzchnię wargową punktu przecięcia brzegu siecznego z powierzchnią bliższą siekacza przyśrodkowego górnego lewego. W przypadku braku zachodzenia



Ryc. 6. Pomiar odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej na modelach wirtualnych 3D – zaznaczony pionową czerwoną linią ze strzałkami

Fig. 6. Measurement of distance of overlap of incisors in vertical plane in virtual 3D models – marked with red vertical line with arrows

siekacza przyśrodkowego górnego lewego na siekacze dolne uzyskany pomiar przyjmował wartość ujemną, podczas gdy ząb ten zachodził na zęby sieczne dolne, pomiar przyjmował wartość dodatnią. Różnica opisanego pomiaru od przeprowadzanego rutynowo w ortodoncji pomiaru nagryzu pionowego (*overbite*) polegała na wskazaniu konkretnego punktu pomiarowego na brzegu siecznym siekacza przyśrodkowego górnego lewego w miejscu jego przejścia w powierzchnię bliższą, a więc w obrębie kąta przyśrodkowego korony; b) odcinek zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie poziomej (ryc. 7) mierzony w zwarciu łuków zębowych między płaszczyzną styczną do największej wypukłości powierzchni wargowej korony siekacza przyśrodkowego górnego lewego lub w przypadku jego wychylenia płaszczyzną styczną do najbardziej przedsionkowo położonego punktu korony siekacza przyśrodkowego górnego lewego a jej/jego rzutem prostopadłym na wargową powierzchnię siekaczy



Ryc. 7. Pomiar odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie poziomej na modelach wirtualnych 3D – zaznaczony czerwoną poziomą linią

Fig. 7. Measurement of distance of overlap of incisors in vertical plane in virtual 3D models – marked with red horizontal line

dolnych. Pomiar wykonywano inaczej niż w przypadku pomiaru nagryzu poziomego (*overjet*) mierzonego od wargowej powierzchni siekaczy dolnych do brzegu siecznego siekaczy górnych. Wartość pomiaru oceniano jako dodatnią, jeśli zęby sieczne górne zachodziły na zęby sieczne dolne. Gdy występowało odwrotne zachodzenie siekaczy, wówczas pomiar przyjmował wartość ujemną. W takim przypadku pomiar wykonywano między płaszczyzną styczną do największej wypukłości powierzchni wargowej korony siekacza przyśrodkowego dolnego lewego lub w przypadku jego wychylenia najbardziej przedsionkowo położonego punktu na jego koronie a jej/jego rzutem prostopadłym na powierzchnię wargową zębów siecznych górnych.

Pomiary manualne wykonywano suwmiarką ortodontyczną cyfrową, suwmiarką ortodontyczną noniuszową, a także za pomocą płytki szklanej posiadającej na obwodzie cztery otwory zaprojektowanej do pomiarów głębokości krzywej Spee, wykonanej wg własnego pomysłu.

Pomiary modeli wirtualnych wykonywano za pomocą komputera PC oraz programu Ortho3D służącego do analizy wirtualnych modeli ortodontycznych opracowanego przez firmę Polorto.

Pomiary gipsowych modeli ortodontycznych oraz modeli wirtualnych 3D wykonano 3-krotnie w odstępach tygodniowych. Każdy kompletny zestaw pomiarów wykonanych jednorazowo za pomocą określonego przyrządu pomiarowego nazywano serią pomiarów, kolejno: I, II i III. Trzy serie pomiarów wykonane na modelach gipsowych za pomocą suwmiarki cyfrowej określano jako metodę 1, za pomocą suwmiarki noniuszowej – metodę 2 i odpowiednio trzy serie pomiarów wykonane na modelach wirtualnych 3D za pomocą suwmiarki cyfrowej, przy wykorzystaniu oprogramowania Ortho3D określono jako metodę 3. Modele gipsowe mierzono najpierw suwmiarką cyfrową z dokładnością do 0,01 mm, a następnie suwmiarką noniuszową z dokładnością do 0,1 mm. W dalszej kolejności przeprowadzano pomiary modeli wirtualnych 3D za pomocą suwmiarki cyfrowej za pomocą programu Ortho3D, otrzymując zawsze wynik trzycyfrowy, tzn. przy bezwzględnej wartości pomiaru nieprzekraczającej 10,0 suwmiarka programowa oferowała wynik z dokładnością do 0,01 mm, a przy wartości pomiaru > 10,0 z dokładnością do 0,1 mm.

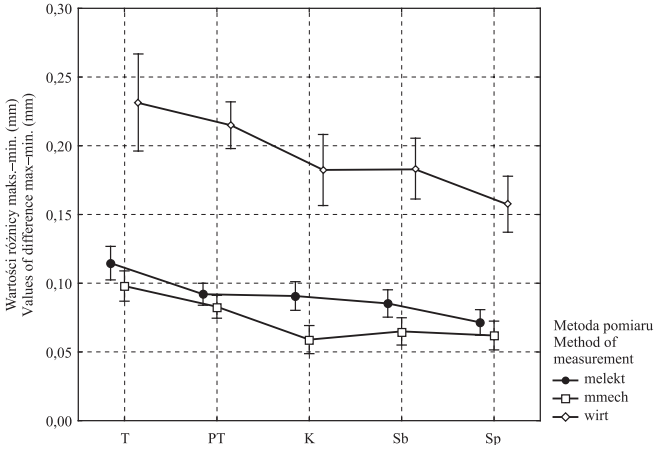
Wyniki pomiarów ortodontycznych modeli gipsowych i wirtualnych 3D uzyskane za pomocą 3 metod zanalizowano poprzez ocenę ich powtarzalności i odtwarzalności. Powtarzalność odpowiada zmienności wartości pomiarów tych samych parametrów względem tych samych metod pomiarowych w próbach. Do ilościowego opisu powtarzalności zastosowano zmienne: średnie różnice pomiędzy wartościami maksymalnymi i minimalnymi oraz średnie wartości odchylenia standardowego [23]. Odtwarzalność odpowiada zmienności wartości pomiarów tych samych parametrów względem różnych metod pomiarowych, dlatego też odtwarzalność nazywana jest również zmiennością metod pomiarowych. Do ilościowego opisu odtwarzalności zastosowano zmienne: wartość średnią, średnią wartość minimalną oraz średnią wartość maksymalną z trzech kolejnych pomiarów [23].

Wyniki

1. Powtarzalność pomiarów szerokości mezjo-dystalnej zębów (ryc. 8 i 9) wykonanych na gipsowych modelach ortodontycznych za pomocą suwmiarki cyfrowej (metoda 1) oraz suwmiarki noniuszowej (metoda 2) jest zbliżona. Najmniejsza jest powtarzalność pomiarów wirtualnych modeli ortodontycznych 3D wykonanych za pomocą suwmiarki cyfrowej (metoda 3).
2. W zakresie pomiarów szerokości łuków zębowych najlepszą powtarzalność pomiarów wykazuje metoda 2, podczas gdy metody 1 i 3 charakteryzują się mniejszą powtarzalnością (ryc. 10).
3. W zakresie pomiarów głębokości krzywej Spee oraz odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej i poziomej wszystkie 3 metody wykazują zbliżony poziom powtarzalności pomiarów (ryc. 11 i 12).
4. W zakresie odtwarzalności wszystkich pomiarów metody 1, 2 i 3 są równoważne.
5. W przypadku pomiarów szerokości mezjo-dystalnej zębów na modelach wirtualnych 3D wykonywanych suwmiarką cyfrową (metoda 3) ze względu na małą powtarzalność pomiarów wskazane jest podanie średniej arytmetycznej z co najmniej 3 kolejnych pomiarów, co pozwala uzyskać odtwarzalność pomiarów na poziomie metody 1 i 2.

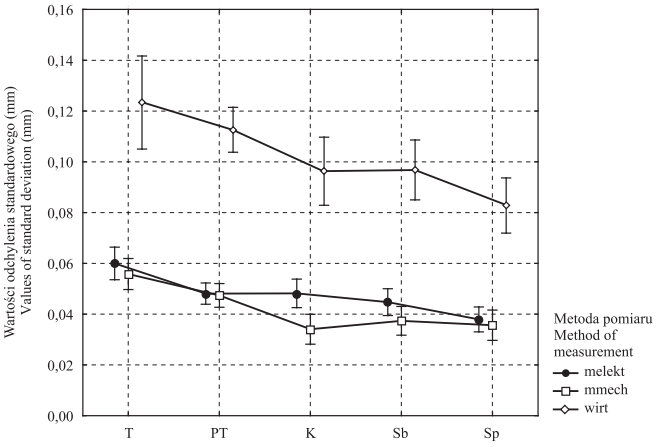
Dyskusja

Pomimo że gipsowe modele ortodontyczne i wirtualne modele 3D zostały wykonane na podstawie jednego wycisku alginatowego pobranego u pacjenta, różny jest pro-



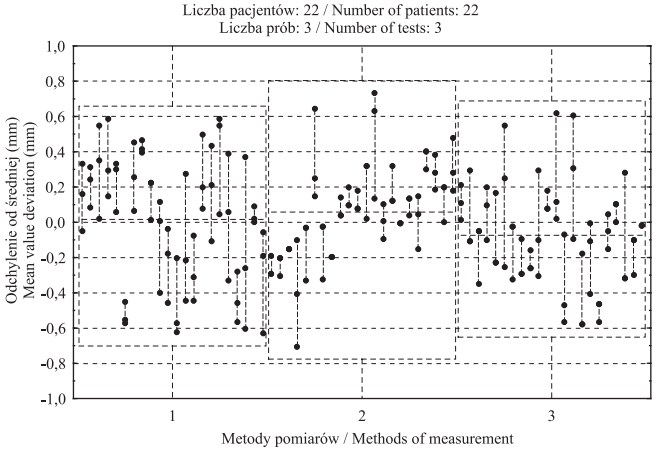
Ryc. 8. Wykres średnich wartości różnic maks.–min. dla poszczególnych grup zębowych

Fig. 8. Chart of mean values of max–min. differences for separate teeth groups



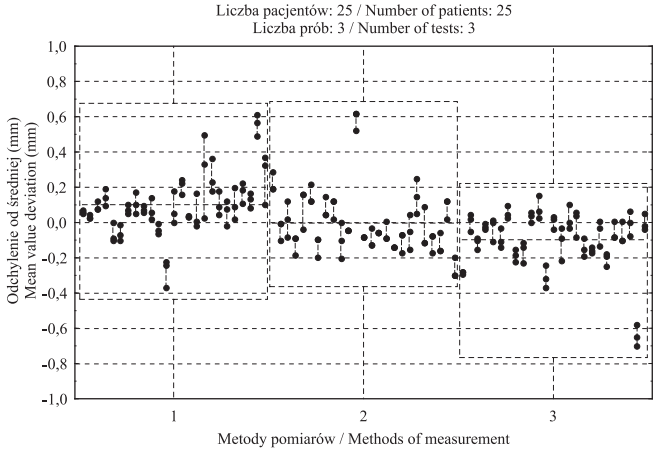
Ryc. 9. Wykres średnich wartości odchyleń standardowych dla poszczególnych grup zębowych

Fig. 9. Chart of mean values of standard deviations for separate teeth groups



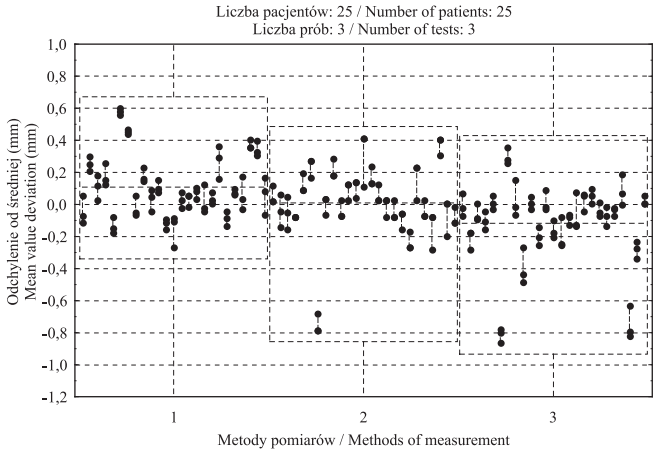
Ryc. 10. Wykres powtarzalności i odtwarzalności pomiaru szerokości przedniej górnego łuku zębowego (2a)

Fig. 10. Chart of repeatability and reproducibility of width of front upper tooth arch measurement (2a)



Ryc. 11. Wykres powtarzalności i odtwarzalności pomiaru głębokości krzywej Spee – strona lewa

Fig. 11. Chart of repeatability and reproducibility of Spee's depth curve measurement – left side



Ryc. 12. Wykres powtarzalności i odtwarzalności pomiarów odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej

Fig. 12. Chart of repeatability and reproducibility of measurements of distance of overlap of incisors in vertical plane

ces technologiczny otrzymywania obu rodzajów modeli diagnostycznych w laboratorium technicznym. Na wynik uzyskanego pomiaru ma wpływ zarówno skomplikowana geometria zębów (stąd trudne jest ustawienie ramion pomiarowych w tych samych punktach podczas powtarzania pomiarów), jak również dostęp do punktów pomiarowych, który jest uzależniony od ich kontaktów z zębami sąsiednimi. W technologii modeli wirtualnych 3D możliwość dowolnego powiększenia obrazu i opcja obrotu modelu ułatwiają w pewnym zakresie wyznaczenie punktów pomiarowych. Poza niedoskonałością narzędzi pomiarowych największy wpływ na wynik pomiarów modeli ortodontycznych wydają się mieć doświadczenie i umiejętności ortodonty.

Wielu autorów [17, 24, 25, 26, 27, 28, 29] prowadziło badania porównawcze wyników pomiarów wykonywanych różnymi metodami na diagnostycznych modelach gipsowych i wirtualnych 3D. *Garino* i *Garino* [11] wykonali analizę porównawczą pomiarów modeli gipsowych i wirtualnych

OrthoCad 40 pacjentów. Autorzy stwierdzili, że pomiary modeli OrthoCad pozwalają uzyskać dokładniejsze wyniki niż pomiary modeli gipsowych. Nie znalazło to potwierdzenia w badaniach własnych, w których uzyskano wynik przeciwny. *Santoro i wsp.* [25] przeprowadzili badania porównawcze pomiarów wykonanych na gipsowych i wirtualnych modelach 3D 20 przypadkowo wybranych pacjentów Kliniki Ortodontycznej Uniwersytetu Columbia. U każdego pacjenta wykonano 2 wyciski alginatowe i woskowy zgryz diagnostyczny. Z jednego wycisku odlano modele gipsowe, a drugi wycisk wysłano do laboratorium OrthoCad. W prowadzonych badaniach własnych oba rodzaje modeli były odlane na podstawie jednego wycisku alginatowego w tym samym laboratorium. W badaniach Santoro uczestniczyło dwóch niezależnie pracujących lekarzy, którzy oceniali pomiary szerokości mezjo-dystalnej zębów, *overbite* i *overjet*. *Santoro i wsp.* [25] stwierdzili statystycznie znaczącą różnicę pomiędzy pomiarami szerokości mezjo-dystalnej zębów przeprowadzanych przy użyciu 2 metod. Wartości wszystkich pomiarów modeli OrthoCad były mniejsze niż odpowiadające im wartości pomiarów modeli gipsowych. W badaniach własnych nie różniły się w sposób statystycznie istotny, chociaż zaobserwowano prawidłowość, że wartości pomiarów wykonywanych suwmiarką noniuszową były niższe od wartości pomiarów modeli wirtualnych, a więc odwrotnie niż w pracy Santoro, co mogło być związane z czułością metod pomiarowych. W badaniach własnych uzyskano podobny wynik w zakresie pomiarów długości odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej (odpowiednik *overbite*). W tym przypadku pomiary modeli wirtualnych częściej były niższe niż pomiary modeli gipsowych, choć statystycznie nieistotnie. Natomiast w pomiarach odcinka zachodzenia siekaczy w płaszczyźnie poziomej (odpowiednik *overjet*) pomiary modeli wirtualnych częściej były wyższe od pomiarów modeli gipsowych.

Badania dokładności i niezawodności pomiarów wykonanych w oparciu o modele wirtualne 3D opublikował *Quimby i wsp.* [26]: wartości pomiarów wykonanych na modelach wirtualnych 3D były wyższe niż na modelach gipsowych poza *overbite* i *overjet*. W badaniach własnych uzyskano podobne wyniki w zakresie odtwarzalności pomiarów. Również w zakresie powtarzalności i odtwarzalności pomiarów odcinka zachodzenia zębów siecznych w płaszczyźnie pionowej i poziomej metody pomiaru modeli gipsowych i wirtualnych sprawdziły się w takim samym stopniu. W drugiej części pracy tych samych autorów pomiary przeprowadzało 10 badających na 10 modelach gipsowych i wirtualnych 3D. Analiza porównawcza wykazała większe rozrzuty pomiarów wykonanych na modelach wirtualnych niż na modelach gipsowych we wszystkich kategoriach pomiarów poza *overbite* i *overjet*. Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych. *Zilberman i wsp.* [17] przeprowadzili analizę porównawczą pomiarów szerokości mezjo-dystalnej zębów i szerokości łuków zębowych, używając gipsowych oraz wirtualnych modeli ortodontycznych 3D w celu ich porównania. Materiałem do badań było 20 modeli gipsowych i wirtualnych 3D. Powstały one z eksperymentalnych modeli utworzonych z zębów sztucznych, które ustawiano w taki sposób, aby zasymulować różne zaburzenia zgryzowe. Pomiary wykonane bezpośrednio na modelach przy użyciu cyfrowych suwmiarek były najdokładniejsze i powtarzalne zarówno przy wykonaniu przez 2 badających, jak i jednego badającego. Przy porównaniu metod A, B i C okazało się, że żadna z testowanych grup (siekacze, kły, przedtrzonowe, trzonowce) nie wykazywała statystycznie znaczących różnic. W tym opracowaniu autorzy postawili hipotezę, że pomiar szerokości mezjo-dystalnej zębów wyizolowanych jest metodą najdokładniejszą.

Ostateczne wyniki sformułowano następująco: pomiary modeli gipsowych wykonane suwmiarką cyfrową dają najdokładniejsze i powtarzalne wyniki, natomiast pomiary przy użyciu oprogramowania OrthoCad dawały wyniki o dużej dokładności i powtarzalności, ale były mniej dokładne niż pomiary wykonane na modelach gipsowych przy użyciu suwmiarek cyfrowych. Wynik uzyskany w badaniach własnych był identyczny z wynikami uzyskanymi przez Zilbermana. Pomiary własne modeli gipsowych okazały się dokładniejsze od pomiarów modeli wirtualnych. W zakresie odtwarzalności uzyskano zbliżone wyniki do wyników Zilbermana. W zakresie powtarzalności metody pomiarowe modeli gipsowych sprawdziły się lepiej niż metody pomiarowe modeli wirtualnych.

Technologia modeli wirtualnych 3D, która oferuje nowy system obrazowania modeli diagnostycznych i ułatwia ich dostępność, rozwiązuje wiele problemów organizacyjnych w codziennej pracy praktyki ortodontycznej: eliminuje problem przechowywania, ewidencjonowania, wyszukiwania, a także możliwość ich uszkodzenia lub zagubienia. Przeprowadzone badania porównawcze wskazują jednak na konieczność dalszej pracy nad ocenianym systemem generowania obrazów wirtualnych modeli 3D. Pozostaje otwarta kwestia, jaki wpływ w praktyce klinicznej na plan leczenia i uzyskany wynik mogą mieć różnice wartości pomiarów uzyskanych na modelach gipsowych i wirtualnych. Zakres dotychczas prowadzonych badań własnych nie pozwala zająć stanowiska w tej kwestii.

Wniosek

Technologia modeli wirtualnych 3D wymaga udoskonalenia, jednakże ze względu na ich liczne zastosowania należy stwierdzić, że obecnie są one korzystną alternatywą dla modeli gipsowych w praktyce ortodontycznej.

Piśmiennictwo

1. *Karłowska I.*: Zarys współczesnej ortodoncji. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2001, 122–149.
2. *Łabiszewska-Jaruzelska F.*: Ortopedia szczękowa. Zasady i praktyka. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1997, 63–76.

3. *Hohmann A*., *Hielscher W*.: Ortodoncja. Wyd. Kwintesencja, Warszawa 1999, 80–85.
4. *Redmond W.R*.: Digital models: a new diagnostic tool. J. Clin. Orthod. 2001, 6, 386–387.
5. *Steward M.B*.: Dental models in 3D. Orthod. Prod. 2001, 2, 21–24.
6. *Marcel T.J*.: Three-dimensional on screen virtual models. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2001, 119 (6), 666–668.
7. Ortho Cad™ Digital Technology Improving Orthodontic Practice. http://www.orthocad.com/services/study models.htm (18.04.2006 r.).
8. *Janikowski T*., *Pużyński M*., *Porwolik M*., *Porwolik K*.: Wirtualne modele ortodontyczne jako komfortowa komunikacja drogą komputerową klinicysty z laboratorium. Moja Praktyka, 2006, 1 (26), 3–7.
9. *Pużyński M., Janikowski T., Porwolik M., Porwolik K., Stefańczyk T*.: Zastosowanie technik komputerowych do pomiarów metrycznych żuchwy i szczęki na przykładzie CMO. Moja Praktyka, 2005, 4 (25), 3–7.
10. *Janikowski T., Stefańczyk T*.: Nowa metoda rejestracji warunków zgryzowych dla diagnostyki ortodontycznej. Moja Praktyka, 2004, 2 (19), 37–40.
11. *Garino F., Garino B*.: Comparison of dental arch measurements between stone and digital casts. World J. Orthod. 2002, 3 (3), 250–254.
12. *Joffe L*.: Current products and practices Orthocad: digital models for a digital era. J. Orthod. 2004, 31, 334–337.
13. *Jerrold L*.: Models and the standard of care. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2006, 129, 78–80.
14. *Jaworski S*.: Technologia modelowania 3D i inżynierii odwrotnej w diagnostyce ortodontycznej. [Maszynopis powielany] Politechnika Wrocławska, Wrocław 2004, 31–35.
15. Emodel™ Goedigm Corporation. Dental Cast Guide. Internetowa prezentacja multimedialna (14.10.2006).
16. *Janikowski T*.: Procedury technologiczne procesu skanowania trójwymiarowych modeli ortodontycznych metodą zniszczeniową – opracowanie Polorto.
17. *Zilberman O., Huggare J.A.V., Parikakis K.A*.: Evaluation of the validity of tooth size and arch width measurements using conventional and three-dimensional virtual orthodontic models. Angle Orthod. 2003, 73 (3), 301–306.
18. *Truszkowski M*.: Obrazowanie trójwymiarowe w ortodoncji. Ortop. Szczęk. Ortod. 2002, 4, 19.
19. *Wędrychowska-Szulc B*.: Metody pomiaru szerokości koron zębów. Przegląd piśmiennictwa. Nowa Stom. 2006, 2, 88–92.
20. *Spiechowicz E*.: Protetyka stomatologiczna. PZWL, Warszawa 1988, 73.
21. *Spee F.G*.: The gliding path of the mandible along the skull. Archiv. Anat. Phys. 890, 16, 285–294 (Translated by M.A. Biedenbach JADA 1980, 100, 670–675).
22. *Michalski W., Bączkowski B., Michniowski Z*.: Geometryczny aspekt powierzchni zwarcia w analizie i ocenie porównawczej. Protet. Stomatol. 2002, 52, 5, 264.
23. *Moczko J.A., Brębowicz G.H., Tadeusiewicz R*.: Statystyka w badaniach medycznych. PWN, Warszawa 1998, 21–109.
24. *De Long R., Heinzen M., Hodges J.S., Ko C., Douglas W.H*.: Accuracy of system for creating 3D computer models of dental arches. J. Dent. Res. 2003, 82 (6), 438–442.
25. *Santoro M., Galkin S., Teredesai M., Nicolay O.F., Cangialosi T.J*.: Comparison of measurements made on digital and plaster models. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2003, 124 (1), 101–104.
26. *Quimby M.L., Vig K.W., Rashid R.G., Firestone A.R*.: The accuracy and reliability of measurements made on computer-based digital models. Angle Orthod. 2004, 74 (3), 298–303.
27. *Mayers M., Firestone A.R., Rashid R., Vig K.W.L*.: Comparison of Peer Assessment Rating (PAR) Index scores of plaster and computer – based digital models. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2005, 128 (4), 431–434.
28. *Costalos P.A., Sarraf K., Cangialosi T.J*.: Evaluation of the accuracy of digital model analysis for the American Board of Orthodontics objective grading system for dental casts. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 2005, 128 (5), 624–629.
29. *Tomasetii J.J., Taloumis L.J., Fischer J.M*.: A comparison of 3 computerized Bolton tooth-size analyses with a commonly used metod. Angle Orthod. 2004, 74 (3), 298–303.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 114–118

MARIA SYRYŃSKA, MARCIN POST, PAVEL TSYNKEL, MAGDALENA DURKA-ZAJĄC

ZAKŁAD ORTODONCJI W OPINII ABSOLWENTÓW WYDZIAŁU LEKARSKO-STOMATOLOGICZNEGO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W ROKU 2006/2007

THE ORTHODONTIC DEPARTMENT IN OPINION OF GRADUATES OF FACULTY OF DENTISTRY OF POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY IN YEARS 2006/2007

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 verification of methods of conducting clinical and theoretical classes has influence on improvement of work organization. The aim of this paper was to collect and analyze information about didactics in Department of Orthodontics of Pomeranian Medical University and perspectives in the field of professional work.

Material and methods: At the end of academic year 2006/2007, 5th year students of Faculty of Dentistry evaluated classes conducted in Department of Orthodontics. All (69) 5th year students were included in the investigation. The material was collected by an anonymous questionnaire distributed after orthodontic final exam.

Results: Students assessed well didactics in Orthodontic Department. Compared to previous years percentage of students that wanted to work abroad has increased and the number of student that wanted to work in Poland as employees has decreased. More students are going to develop their own dental practice.

Conclusions: The yearly character of the questionnaire investigations allows to observe that professional plans of future dentists are changing together with the situation on job market in dental branch.

K e y w o r d s: questionnaire – orthodontics – didactics assessment.

Streszczenie

Wstęp: Weryfikacja metod prowadzenia zajęć klinicznych i teoretycznych ma wpływ na poprawę organizacji pracy. Celem pracy było zebranie i analiza informacji na temat dydaktyki prowadzonej w Katedrze i Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej oraz perspektyw w zakresie pracy zawodowej.

Materiał i metody: Na zakończenie roku akademickiego 2006/2007 studenci V roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego dokonali oceny zajęć prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Ortodoncji. Badaniem objęto wszystkich (69) studentów V roku. Materiał zebrano drogą anonimowej ankiety, po egzaminie końcowym z ortodoncji.

Wyniki: Studenci dobrze ocenili dydaktykę Zakładu Ortodoncji. W porównaniu z poprzednim rokiem odsetek absolwentów mających zamiar zatrudnić się za granicą wzrósł, zaś chętnych pracować najemnie w Polsce spadł. Więcej osób ma w planach otwarcie własnej praktyki.

Wnioski: Coroczne przeprowadzanie badań ankietowych pozwala zaobserwować, że plany zawodowe przyszłych lekarzy dentystów kształtują się wraz z zmianą sytuacji na rynku pracy w branży stomatologicznej.

H a s ł a: ankieta – ortodoncja – dydaktyka.

Wstęp

Przystąpienie Polski do Unii Europejskiej przyniosło wiele zmian w szkolnictwie wyższym. Ułatwienie mobilności studentów i pracowników akademickich było podstawą rozwoju międzynarodowego programu kształcenia. Zrodziło to potrzebę ujednolicenia procesu nauczania studentów, w tym i przyszłych dentystów, oraz zapewnienia jednakowego poziomu jakości w europejskim obszarze szkolnictwa wyższego [1, 2, 3, 4].

Jednym z najważniejszych aspektów pracy każdej placówki akademickiej jest dydaktyka. Weryfikacja metod prowadzenia zajęć klinicznych i teoretycznych ma wpływ na poprawę organizacji pracy. To właśnie przygotowanie programu zajęć i jego realizacja zostały w głównej mierze ocenione w pytaniach ankietowych. Przeprowadzana od kilku już lat anonimowa ankieta pozwoliła studentom na nieskrępowane podsumowanie czasu spędzonego w Zakładzie Ortodoncji i wypowiedzenie się na temat zarówno wad, jak i zalet placówki.

Celem pracy było zebranie i analiza informacji na temat dydaktyki prowadzonej w Katedrze i Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) oraz perspektyw w zakresie pracy zawodowej.

Materiał i metody

Na zakończenie roku akademickiego 2006/2007 studenci V roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego dokonali oceny zajęć prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Ortodoncji PAM. Badaniem objęto wszystkich (69) studentów V roku. Materiał zebrano drogą anonimowej ankiety, po egzaminie praktycznym i testowym z ortodoncji. Kwestionariusz został specjalnie skonstruowany na potrzeby prowadzonego badania. Ankieta złożona była z 18 pytań, a jej treść przedstawiona została w tabelach.

Wyniki

W opinii studentów wiedza uzyskana na IV roku podczas seminariów z ortodoncji była przydatna w trakcie nauki przedmiotu na roku V (tab. 1). Seminaria były przygotowane w taki sposób, że doceniono ich użyteczność na zajęciach praktycznych (tab. 2). Pozytywna opinia odnośnie części teoretycznej zajęć przełożyła się na ocenę zajęć klinicznych. Większość ankietowanych uznała, że liczba pacjentów na ćwiczeniach była wystarczająca (tab. 3), a sposób prowadzenia zajęć (tab. 4) i wykorzystanie czasu na nich (tab. 5) odpowiednie. Po ukończeniu V roku studiów studenci czuli się najpewniej w zagadnieniach dotyczących profilaktyki ortodontycznej i aparatów zdejmowanych (tab. 6). Częściowo wiedzę ortodontyczną absolwenci czerpali z nieobowiązkowych wykładów, na które nie uczęszczało tylko 15% z nich (tab. 7).

Tabela 1. **Pytanie 1**

Table 1. **Question 1**

Czy wiedza zdobyta na IV roku przydała Ci się na V roku? Have you used knowledge, collected during 4th year, when you were in 5th year? (n = 69)	
Tak / Yes	64 (93%)
Nie / No	4 (6%)
Brak odpowiedzi / No answer	1 (1%)

Tabela 2. **Pytanie 2**

Table 2. **Question 2**

Czy seminaria z ortodoncji na V roku były przydatne do zajęć praktycznych? Do you think that orthodontic seminars in 5th year were useful during clinical classes? (n = 69)	
Tak / Yes	60 (87%)
Nie / No	8 (12%)
Brak odpowiedzi / No answer	1 (1%)

Tabela 3. **Pytanie 3**

Table 3. **Question 3**

Czy liczbę pacjentów na ćwiczeniach uważasz za: Do you think that number of patients on clinical classes was: (n = 69)	
Wystarczającą / Enough	51 (74%)
Zbyt dużą / Too big	11 (16%)
Zbyt małą / Too small	6 (9%)
Brak odpowiedzi / No answer	1 (1%)

Tabela 4. **Pytanie 4**

Table 4. **Question 4**

Czy sposób prowadzenia zajęć w Twojej grupie był zadowalający? Has a way of conducting classes in your group been satisfactory? (n = 69)	
Tak / Yes	52 (76%)
Nie / No	3 (4%)
Nie zawsze / Not always	11 (16%)
Brak odpowiedzi / No answer	3 (4%)

Tabela 5. **Pytanie 5**

Table 5. **Question 5**

Czy czas na ćwiczeniach był zawsze właściwie wykorzystany? Has the time in classes been managed properly? (n = 69)	
Tak / Yes	54 (79%)
Nie / No	4 (6%)
Nie zawsze / Not always	10 (14%)
Brak odpowiedzi / No answer	1 (1%)

Pomimo pozytywnej oceny procesu dydaktycznego przez większość ankietowanych, tylko 7 studentów uznało ortodoncję za przedmiot, który najlepiej ich przygotował do zawodu dentysty (tab. 8). Może to wskazywać na niewielkie zainteresowanie przedmiotem lub na duży stopień jego trudności. Ku drugiej części interpretacji skłania fakt,

Tabela 6. **Pytanie 6**

Table 6. **Question 6**

Czy ćwiczenia kliniczne na V roku przygotowały Cię do przyjmowania pacjentów w zakresie: Have clinical classess prepared you to see patients in the field of: (n = 69*)	
Profilaktyki ortodontycznej Orthodontic profilaxis	60
Aparatów zdejmowanych Removeable appliances	44
Aparatów stałych Fixed Appliances	8
Retencji Retention	12
Awarii aparatów Damage of appliaces	22

* pytania wielokrotnego wyboru / multiple choice question

Tabela 7. **Pytanie 7**

Table 7. **Question 7**

Czy uczęszczałeś na wykłady? Have you taken part in lectures? (n = 69)	
Tak / Yes	23 (33%)
Nie / No	10 (14%)
Czasem Sometimes	33 (49%)
Brak odpowiedzi No answet	3 (4%)

Tabela 8. **Pytanie 8**

Table 8. **Question 8**

Który z przedmiotów podanych niżej przygotował Cię najlepiej do wykonywania pracy w zawodzie stomatologa? Which of the subjects listed below has prepared you most for working as a dentist? (n = 69*)	
Stomatologia zachowawcza Conservative dentistry	55
Stomatologia dziecięca Pedodontics	13
Chirurgia stomatologiczna / szczękowo-twarzowa Dental surgery / maxio-facial surgery	10
Stomatologia ogólna General dentistry	9
Periodontologia Periodontology	4
Ortodoncja Orthodontics	7
Propedeutyka z fizjodiagnostyką i fizjoterapia Dental propedeutic with physiodiagnostic and physiotherapy	0

* pytanie wielokrotnego wyboru / multiple choice question

że aż 1/3 studentów uznała Studium Doktoranckie przy Katedrze Ortodoncji za dobrą drogę kształcenia podyplomowego (tab. 9).

Dopełnieniem obrazu pracy Zakładu była ocena nauczycieli akademickich oraz egzaminu końcowego. Większość studentów podczas nauki miała styczność z więcej

Tabela 9. **Pytanie 9**

Table 9. **Question 9**

Czy Studium Doktoranckie przy Katedrze Ortodoncji leży w kręgu Twoich zainteresowań jako dobra droga kształcenia podyplomowego? Are you interested in Ph.D. study on orthodontic department as a good way of postgraduate education?	
Tak / Yes	22 (32%)
Nie / No	43 (64%)
Brak odpowiedzi / No answer	3 (4%)

Tabela 10. **Pytanie 10**

Table 10. **Question 10**

Czy w czasie klinicznego nauczania przedmiotu poznałeś więcej niż jednego nauczyciela? Have you got know more than one teacher during clinical excercises? (n = 69)	
Tak / Yes	55 (80%)
Nie / No	13 (19%)
Brak odpowiedzia / No answer	1 (1%)

Tabela 11. **Pytanie 11**

Table 11. **Question 11**

Którego z nauczycieli ortodontów chciałbyś wyróżnić? Which of teacher-ortodontist would you like to favour?	
JJO	1,7*
KZ	1,5*
DG	1,4*
IK	1,25*
MM	1*
BWS	0,86*
AB	0,6*

* Współczynnik (v/V) uwzględniający ilość oddanych głosów (v) oraz ilość studentów w prowadzonych grupach (V) / Index (v/V) calculated by comparing number of votes (v) and number of students in led groups (V)

Tabela 12. **Pytanie 12**

Table 12. **Question 12**

W jakiej formie wolałbyś zdawać egzamin dyplomowy z ortodoncji? What form of orthodontic final exam would you prefer? (n = 69)	
Testowej + egzamin praktyczny Test and practical	57 (83%)
Pisemnej + egzamin praktyczny Written and practical	3 (4%)
Ustnej + egzamin praktyczny Oral and practical	6 (9%)
Brak odpowiedzi No answer	3 (4%)

niż jednym asystentem (tab. 10), a ich opinie na temat wyróżniających się pracowników przedstawiono w tabeli 11. Forma egzaminu końcowego była zgodna z preferencjami studentów (tab. 12), a jego stopień trudności uznano za „średni" (tab. 13).

Poza pytaniami dotyczącymi dydaktyki studenci wypowiedzieli się także na temat możliwości i planów zawodowych po ukończeniu studiów oraz współpracy z higienistkami pracującymi w Zakładzie Ortodoncji. Największa ilość ankietowanych studentów zadeklarowała chęć odbycia stażu podyplomowego w gabinecie prywatnym (tab. 14), zaś w perspektywach zatrudnienia większość widzi siebie jako pracujących najemnie w Polsce (tab. 15). Współpraca studentów z higienistkami została przez większość ankietowanych oceniona za „nieułatwiającą" ćwiczeń (tab. 16).

Dyskusja

Zebranie informacji od absolwentów Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego PAM pozwala nauczycielom Katedry i Zakładu Ortodoncji PAM na doskonalenie procesu dydaktycznego zarówno pod względem treści, jak i formy, zgodnie z oczekiwaniami studentów [5]. Coroczny charakter ankiety pozwala dostrzec zmiany poglądów zachodzące w środowisku przyszłych lekarzy dentystów na przestrzeni ostatnich lat. Ma to znaczenie zwłaszcza ze względu na istniejące do niedawna różnice w programach nauczania ortodoncji w różnych ośrodkach w kraju oraz potrzebę ich ujednolicenia spowodowaną przystąpieniem Polski do Unii Europejskiej [6, 7].

Porównując tegoroczne wyniki z wynikami ankiet przeprowadzonych w latach poprzednich, widać, że odsetek absolwentów mających zamiar zatrudnić się za granicą wzrósł z 12 do 16, a odsetek chętnych pracować najemnie w Polsce spadł w ciągu roku z 54 do 38. Więcej osób, bo 17% tegorocznych absolwentów ma w planach otwarcie własnej praktyki. W poprzednim roku było to 7%. Biorąc pod uwagę, że blisko ¾ odpowiadających nie wiedziało, co oznacza skrót ECTS (European Credit Transfer System – Europejski System Transferu Punktów) można założyć, że studenci nie wiążą wyjazdu za granicę z kształceniem (tab. 17) [8, 9].

Znaczne zmiany zaszły w ocenie przez ankietowanych perspektyw dotyczących odbycia stażu podyplomowego. Względem poprzedniego roku zaobserwowano dwukrotny wzrost preferujących odbywanie stażu w gabinetach prywatnych i trzykrotny spadek planujących odbyć staż w jednostce ośrodka akademickiego [10, 11]. Natomiast Studium Doktoranckie przy Katedrze i Zakładzie Ortodoncji nadal leży w kręgu zainteresowań ok. 1/3 absolwentów, jako dobra droga kształcenia podyplomowego (tab. 9).

Ciekawe również jest to, że u tegorocznych absolwentów w porównaniu z ich zeszłorocznymi kolegami o czasie poświęcanym poszczególnym przedmiotom w trakcie nauki decydowała nie jego trudność (dwa razy niższy odsetek),

Tabela 13. **Pytanie 13**

Table 13. **Question 13**

Jak oceniasz trudności tegorocznego egzaminu? How do you assess degree of difficulty of this year exam? (n = 69)	
Trudny / Hard	18 (26%)
Średnio trudny / Medium	45 (66%)
Łatwy / Easy	3 (4%)
Brak odpowiedzi No answer	3 (45)

Tabela 14. **Pytanie 14**

Table 14. **Question 14**

Proszę podać ewentualne perspektywy, co do odbycia stażu podyplomowego Could you point at possible places for your postgraduate training (n = 69)	
SLS / Specialists dental clinic	3 (4%)
Gabinet prywatny Private dental office	34 (50%)
Nie wiem / I don't know	30 (43%)
Brak odpowiedzi / No answer	2 (3%)

Tabela 15. **Pytanie 15**

Table 15. **Question 15**

Jakie posiadasz perspektywy zatrudnienia? What are your further option for employment? (n = 69*)	
Gabinet rodziców Parrent's dental office	3 (4%)
Własna praktyka / Own practice	12 (17%)
Bedę pracował najemnie w Polsce I'll work as employee in Poland	27 (39%)
Będę pracował za granicą I'll work abroad	11 (15%)
Jeszcze nie wiem I don't know yet	18 (25%)

*pytanie wielokrotnego wyboru / multipe choice question

Tabela 16. **Pytanie 16**

Table 16. **Question 16**

Czy praca higienistek ułatwiała ćwiczenia? Has hygienists' work made your clinical exercises easier? (n = 69)	
Tak / Yes	13 (19%)
Nie / No	54 (78%)
Brak odpowiedzi / No answer	2 (3%)

Tabela 17. **Pytanie 17**

Table 17. **Question 17**

Czy wiesz co oznacza skrót ECTS? Do you know what ECST mean? (n = 69)	
Tak / Yes	16 (23%)
Nie / No	50 (73%)
Brak odpowiedzi / No answer	3 (4%)

Tabela 18. **Pytanie 18**

Table 18. **Question 18**

Co zdecydowało o czasie poświęcanym danemu przedmiotowi? What has decided on the time expanded on the subject? (n = 89*)	
Szczególnie zainteresowanie przedmioetem Particular subject's interest	41 (60%)
Wybór przyszłej specjalizacji Choice of future specialization	10 (14%)
Szczególna trudność przedmiotu Particular difficulty of subject	16 (23%)
Brak odpowiedzi / No answer	2 (3%)

* pytanie wielokrotnego wyboru / multiple choice question

ale szczególne zainteresowanie nim (dwukrotny wzrost) – tabela 18. Dydaktyczno-organizacyjna praca Zakładu Ortodoncji została oceniona nieznacznie lepiej niż w latach poprzednich [9, 10, 11].

Do zbadania w następnych latach pozostaje kwestia dotycząca pracy zespołu higienistek i ich udziału w ćwiczeniach klinicznych ze studentami. Włączenie pierwszy raz do ankiety tego zagadnienia ukazało negatywną ocenę ich pracy (tab. 16). Jednak budowa pytania nie pozwoliła ocenić, czy nie było to spowodowane zbyt wygórowanymi oczekiwaniami studentów przy bardzo niskiej liczbie tego personelu w Zakładzie Ortodoncji.

Wnioski

1. Coroczne przeprowadzanie badań ankietowych pozwala monitorować opinie absolwentów na temat organizacji pracy Katedry i Zakładu Ortodoncji PAM, co wpływa na utrzymanie jakości nauczania.

2. Plany zawodowe przyszłych lekarzy dentystów kształtują się wraz ze zmianą sytuacji na rynku pracy w branży stomatologicznej.

3. Ortodoncja nie jest przedmiotem najwyższego zainteresowania w okresie nauczania.

Piśmiennictwo

1. Realizacja europejskiego obszaru szkolnictwa wyższego. Komunikat konferencji ministrów ds. szkolnictwa wyższego z Berlina 2003-09-19.
2. *Rygh P.*: How to run a postgraduate orthodontic programme. Eur. J. Orthod. 1993, 2, 163.
3. *Harzer W., Oliver R.*: Towards harmonization of undergraduate orthodontic education in Europe. Orthodontics, 2004, 1, 1, 63–68.
4. *Żak Z.*: Quo vadis stomatologio. Mag. Stom. 2004, 9, 10–11.
5. *Durka M., Post M., Jabłońska E. Grzywacz A., Kierat A., Gałęska M. et al.*: Kształcenie przeddyplomowe w dziedzinie ortodoncji w opinii studentów V roku Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej. Mag. Stom. 2005, 15 (2), 58–62.
6. *Komorowska A.*: Orthodontic education in Poland. Eur. J. Orthod. 1993, 2, 167–169.
7. *Komorowska A.*: Ortodoncja w Polsce przed 2000 rokiem. Stom. Współ. 1997, 4, 1, 48–52.
8. Informator PAM 2001 rok Europejski System Transferu Punktów ECTS w Pomorskiej Akademii Medycznej. Szczecin 2001.
9. *Durka-Zając M., Post M., Tsynkel P., Syryńska M., Górniak D.*: Nauczanie ortodoncji w opinii Absolwentów Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 2004/2005 oraz 2005/2006. Mag. Stom. 2007, 17, 5, 70–73.
10. *Syryńska M., Tsynkel P., Durka-Zając M., Post M.*: Opinia absolwentów Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej o nauczaniu ortodoncji w roku 2005/2006. Mag. Stom. 2007, 17, 3, 82–86.
11. *Syryńska M., Post M., Tsynkel P., Durka-Zając M.*: Nauczanie ortodoncji w opinii absolwentów Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w roku akademickim 2005/2006. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007, 53, 1, 94–97.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 119–131

JUSTYNA SOBEYKO

PROBLEMATYKA REDUKCJI SZKÓD W POLSKIM USTAWODAWSTWIE DOTYCZĄCYM NARKOMANII NA TLE PORÓWNAWCZYM*

THE ISSUE OF HARM REDUCTION IN POLISH LEGISLATION CONCERNING DRUG ADDICTION. A COMPARATIVE STUDY*

Zakład Zdrowia Publicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Beata Karakiewicz*

Summary

Introduction: The aim of work is the assessment of legal permissibility for health and social harm reduction programmes resulting from drug use in the context of the polish legislation on narcotic drug use and drug addiction.

Material: The thesis outlines harm reduction programmes implemented worldwide, role of penal code in counteracting both narcotic drug supply and demand, attitude of United Nations and European Union to the drug problem including harm reduction programmes, solutions adopted in the selected European Union member states. The main part of the thesis presents the evolution of polish legislation regarding drug use and analysis of legal permissibility for harm reduction programmes in this context.

Conclusion: The conclusion inferred is the statement that implementation of the harm reduction programmes requires a certain minimal depenalisation of the drug use by a legislator and the fact that restrictive legal system impedes programme realization. Thus the thesis postulates depenalisation of small drug quantities for personal use.

Key words: harm reduction – drugs – penalization – treatment alternatives.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena prawnej dopuszczalności programów redukcji szkód zdrowotnych i społecznych wynikających z używania narkotyków w świetle polskiego ustawodawstwa dotyczącego narkotyków i narkomanii.

Materiał: W pracy przedstawiono programy redukcji szkód realizowanych na świecie, rolę prawa karnego w przeciwdziałaniu zarówno podaży, jak i popytu na narkotyki, podejście Organizacji Narodów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej do problemu narkomanii, w tym do programów redukcji szkód, modele rozwiązań przyjęte w wybranych krajach członkowskich Unii Europejskiej. Przedstawiono ewolucję polskiego ustawodawstwa dotyczącego narkotyków i narkomanii oraz analizę prawną dopuszczalności realizacji programów redukcji szkód w jego świetle.

Wnioski: Stwierdzono, że realizacja programów redukcji szkód wymaga pewnego minimum depenalizacji używania narkotyków (permisywizmu) ze strony ustawodawcy oraz że im bardziej restrykcyjne ustawodawstwo, tym trudniej te programy realizować. Dlatego praca zawiera postulat powrotu do depenalizacji posiadania niewielkich ilości narkotyków na własny użytek.

Hasła: redukcja szkód – narkotyki – penalizacja – alternatywy lecznicze.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej napisanej w Katedrze Prawa Karnego i Kryminologii oraz przyjętej przez Radę Wydziału Prawa i Administracji Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Promotor: prof. dr hab. *Krzysztof Krajewski*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 243 strony, 14 tabel, 1 rycinę, 114 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved Department of Criminal Law and Criminology Silesian University in Katowice. Promotor: Prof. *Krzysztof Krajewski* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 243 pages, 14 tables, 1 figure, 114 references.

I. Redukcja szkód – geneza i charakterystyka pojęcia

Substancje psychoaktywne, które oddziałując na określone ośrodki ludzkiego mózgu, dają w wyniku użycia subiektywne odczucie przyjemności, polepszenie samopoczucia lub nastroju, uspokojenia albo też pobudzenia, towarzyszą cywilizacji ludzkiej od jej zarania [1]. Ludzkość od początków dziejów używała ich do wpływania na stan świadomości, z gorliwością wyszukując wszelkie naturalnie występujące substancje, które można by wykorzystać, a tam, gdzie to tylko było możliwe, zajmowano się ich uprawą [2]. Poza uzależnieniem, używanie narkotyków rodzi wiele innych poważnych konsekwencji zdrowotnych. Najpoważniejszymi zagrożeniami, jakie niesie za sobą iniekcyjne stosowanie narkotyków i praktykowany wśród narkomanów zwyczaj dzielenia się sprzętem iniekcyjnym, jest zakażenie wirusem HIV, najczęściej prowadzące do choroby AIDS, zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C, których konsekwencją są przewlekłe choroby wątroby w postaci marskości lub nowotworów. Uzależnienie od środków odurzających i zakażenia związane z iniekcyjnym stosowaniem narkotyków i niehigienicznym trybem życia przyczyniają się do ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, obniżenia odporności organizmu, co z kolei prowadzi do większej podatności na takie choroby, jak gruźlica czy zapalenie płuc.

Szkody społeczne wynikające z używania narkotyków dotyczą wszystkich sfer życia społecznego. Najwięcej spustoszeń czyni używanie narkotyków przez osoby uzależnione, u których uzależnienie wyklucza świadome regulowanie popytu na te substancje. Stałe dążenie do zaspokojenia potrzeby użycia środka odurzającego staje się motywem wiodącym w życiu takiego człowieka. Pojawia się konieczność poszukiwania coraz to nowych źródeł finansowania zakupu narkotyków, często źródła te pochodzą z przestępstwa. Równocześnie osoba taka przestaje być zdolna do normalnego wykonywania wielu funkcji społecznych, takich jak świadczenie pracy czy udział w życiu rodzinnym. Negatywne nastawienie społeczne do osób uzależnionych od narkotyków przyspiesza ich wykluczenie z normalnego życia. Najbardziej stygmatyzującą społecznie formą przyjmowania narkotyków jest iniekcja. Osoby takie utożsamiane są z czymś brudnym, bezużytecznym i niebezpiecznym jako rozsadnik AIDS i innych chorób zakaźnych [3].

Idea redukcji szkód jest pragmatycznym i humanistycznym podejściem zmierzającym do ograniczenia indywidualnych i społecznych szkód związanych z używaniem narkotyków. Podstawowym celem programów redukcji szkód jest minimalizacja problemów wynikających z używania narkotyków przy poszanowaniu godności i praw człowieka osób ich używających [4].

Najszerzej ideę tę oddaje definicja zaproponowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Redukcji Szkód (IHRA), zgodnie z którą redukcja szkód to „strategie i programy, które zmierzają do redukowania negatywnych zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych konsekwencji stosowania substancji zmieniających nastrój, występujących u indywidualnych użytkowników tych substancji, ich rodzin i ich środowisk" [5]. Należy podkreślić, iż zwolennicy redukcji szkód absolutnie nie negują celowości prowadzenia działań zmierzających do osiągnięcia abstynencji narkotykowej, zdając sobie sprawę z tego, że abstynencja jest jedyną w pełni skuteczną metodą wyeliminowania szkód związanych z używaniem narkotyków. Jednak idea całkowitej eliminacji środków odurzających z życia społecznego okazuje się być niemożliwa do spełnienia, dlatego podejście nastawione na redukcję szkód, nie negując dążenia do abstynencji, ustala pragmatyczną hierarchię celów, stawiając na pierwszym miejscu realne do osiągnięcia cele krótkoterminowe. Ponad 20 lat doświadczeń na tym polu pozwala wyróżnić pewne uniwersalne zasady charakterystyczne dla tego podejścia, niezależnie od rodzaju działań prowadzonych w ramach redukcji szkód [6].

Pragmatyzm

Starając się zrozumieć mechanizm konsumpcji narkotyków, trzeba mieć świadomość tego, że konsumpcja ta pomimo licznych zagrożeń wiąże się również z pewnymi przyjemnymi dla konsumenta odczuciami i bodźcami. W związku z tym eliminacja szkód związanych z konsumpcją jest łatwiejsza do zrealizowania aniżeli eliminacja konsumpcji narkotyków w ogóle. Wymaga to przeniesienia punktu ciężkości z dążenia do osiągnięcia idealistycznego celu, jakim jest świat wolny od narkotyków, na działania zmierzające do realizacji celów mniejszych, mniej spektakularnych, ale za to możliwych do osiągnięcia.

Wartości humanistyczne

Podejście ukierunkowane na redukcję szkód powstrzymuje się od wszelkich ocen. Decyzja konsumenta narkotyków o tym, by je stosować, przyjmowana jest jako fakt i nie podlega wartościowaniu, co oznacza, że osoba taka nie spotyka się ani z aprobatą, ani z potępieniem swej decyzji. Przy realizacji programów redukcji szkód kładzie się natomiast duży nacisk na poszanowanie praw człowieka i godności osób, do których adresowane są programy.

Koncentrowanie się na szkodach związanych z konsumpcją narkotyków

Programy redukcji szkód skupiają się na szkodach związanych z konsumpcją narkotyków i przeciwko nim są skierowane. Szkody te mogą mieć charakter zdrowotny, społeczny, ekonomiczny lub mieszany. Mogą one dotyczyć poszczególnych jednostek, danego środowiska lub całego społeczeństwa. Minimalizacja ryzyka wystąpienia tych szkód jest podstawowym, nadrzędnym celem programów i strategii redukcji szkód. Dopiero na drugim miejscu znajduje się cel w postaci abstynencji narkotykowej w ogóle.

Wyważenie zysków i kosztów

W ramach przygotowywania programów zmierzających do redukcji szkód dokonuje się pragmatycznego procesu

identyfikacji i szacowania wagi problemów związanych z konsumpcją narkotyków w danym środowisku oraz wynikających z niej szkód. Dopiero dokładne rozpoznanie celu, którego osiągnięcie ma być przedmiotem działania, oszacowanie kosztów niezbędnych do poniesienia oraz analiza prawdopodobieństwa osiągnięcia zamierzonego celu pozwalają na hierarchizację celów i podjęcie odpowiednich kroków.

Pierwszeństwo celów natychmiastowych

Programy redukcji szkód są efektem zidentyfikowania celów, które mają zostać osiągnięte, i uporządkowania ich w odpowiedniej hierarchii. Kryterium oceny stanowi tu zawsze prawdopodobieństwo ich realizacji. Przez realizację krótkoterminowych, możliwych do osiągnięcia celów programy redukcji szkód zmierzają do osiągania takich długofalowych zamierzeń jak konsumpcja wolna od ryzyka, jak również, w przypadkach możliwych do osiągnięcia, uzyskanie trwałej abstynencji narkotykowej.

II. Przegląd programów redukcji szkód związanych z konsumpcją narkotyków oraz wpływ ustawodawstwa karnego na możliwość ich stosowania i rozwoju

Podstawowe rodzaje programów redukcji szkód i ich charakterystyki zestawiono w tabeli 1. Niektóre z nich posiadają zasięg kontynentalny, realizacja innych jest ograniczona do zaledwie jednego lub kilku państw. Efektywna redukcja szkód w dużej mierze zależy od statusu prawnego narkotyków i traktowania problemu narkomanii przez dane ustawodawstwo. Cechą wszystkich współczesnych ustawodawstw jest nielegalny status podaży narkotyków. Natomiast podejście do popytu na narkotyki jest bardziej zróżnicowane, począwszy od pełnej penalizacji nabywania, posiadania i używania, poprzez różne formy depenalizacji poszczególnych czynności, aż po całkowite wyłączenie tej materii z zakresu polityki kryminalnej i traktowanie problemu uzależnień wyłącznie jako problemu polityki zdrowotnej i społecznej.

Ponieważ redukcja szkód zakłada przynajmniej tymczasową zgodę na konsumpcję narkotyków, prohibicyjne podejście do problemu popytu na narkotyki może znacznie utrudnić lub wręcz uniemożliwić realizację poszczególnych programów.

Ocena polityki wobec narkotyków i narkomanii danego państwa powinna odbywać się w dwóch płaszczyznach [7]. Pierwsza z nich to płaszczyzna „restrykcyjność – permisywizm", która wyznacza zakres kryminalizacji poszczególnych zachowań, których przedmiotem są narkotyki. Im bardziej restrykcyjne dane ustawodawstwo, tym trudniej realizować programy redukcji szkód bez dodatkowych zabiegów legislacyjnych uzasadniających ich rację bytu. Drugą płaszczyzną jest płaszczyzna „represyjność – leczenie", odnosząca się do sposobu, w jaki dane ustawodawstwo traktuje osoby uzależnione od narkotyków, które dopuściły się przestępstw. W systemie represyjnym osoby uzależnione dopuszczające się przestępstw są traktowane tak samo jak wszyscy inni sprawcy; w systemie nastawionym na leczenie, wobec sprawcy mogą być zastosowane środki lecznicze zamiast bezwzględnej kary.

III. Prawo międzynarodowe dotyczące środków odurzających i substancji psychotropowych

Pierwszym aktem prawa międzynarodowego dotyczącym narkotyków była konwencja podpisana w Hadze w 1912 r. Dotyczyła ona wprowadzenia do ustawodawstw krajowych mechanizmów kontroli dystrybucji narkotyków pochodzenia roślinnego. W okresie międzywojennym XX wieku pod patronatem Ligi Narodów przyjęto 3 konwencje, które obowiązywały aż do drugiej połowy XX wieku. Od lat 60. ubiegłego wieku Organizacja Narodów Zjednoczonych wypracowała i przyjęła:

1. Jednolitą konwencję o środkach odurzających, obejmującą narkotyki pochodzenia naturalnego, podpisaną w Nowym Jorku w 1961 r. [8].
2. Konwencję o substancjach psychotropowych, obejmującą narkotyki pochodzenia syntetycznego, przyjętą w Wiedniu w 1971 r. [9].
3. Konwencję Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu nielegalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi, podpisaną w Wiedniu w 1988 r. [10].

Wszystkie te konwencje nakazują państwom–stronom kryminalizację działań związanych z nielegalna podażą środków psychoaktywnych. Konwencja wiedeńska z 1988 r. dotyczy wprawdzie obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychoaktywnymi, jednak zawiera także postanowienie (art. 3 ust. 2) zobowiązujące Państwa–Strony do zapewnienia, aby posiadanie, nabywanie, uprawa środków odurzających lub substancji psychotropowych dla osobistego użytku, niezgodnie z postanowieniami konwencji z 1961 r. oraz 1971 r., zostały uznane zgodnie z ustawodawstwem, jeżeli zostały dokonane umyślnie, za przestępstwa podlegające karze. Wprawdzie zapis ten nie oznacza jednoznacznie, że za wyżej wymienione zachowania należy bezwzględnie wymierzać kary kryminalne ich sprawcom (istnieje bowiem pewien niewielki margines swobody w interpretacji tego zapisu), jednak w praktyce samo istnienie tego zapisu w istotny sposób wpłynęło na możliwość realizacji programów redukcji szkód, zwłaszcza tych, które wymagają pewnego rodzaju przyzwolenia na konsumpcję narkotyków.

W ramach Organizacji Narodów Zjednoczonych powołane zostały wyspecjalizowane organy międzynarodowe, które mają strzec stworzonego przez konwencje systemu nadzoru i kontroli. Szczególną rolę pełni Międzynarodowy Organ Kontroli Środków Odurzających (International Narcotics Control Board – INCB), który w swoich corocznych, oficjalnych raportach przedkładanych Radzie Gospodarczo-

T a b e l a 1. **Zestawienie programów redukcji szkód**

T a b l e 1. **A list of harm reduction programs**

Lp. No.	Nazwa programu Name of a programme	Podstawowy cel programu Basic aim of the programme	Adresaci programu Programme clients	Opis działań prowadzonych w ramach programu Description of activities of a programme
1	Wymiana sprzętu iniekcyjnego Injecting equipment exchange	Zahamowanie rozprzestrzeniania się zakażeń HIV i innych wirusów przenoszonych przez krew; utrzymywanie kontaktu z ukrytą populacją narkomanów iniekcyjnych / Preventing the spread of HIV and other blood-borne viruses; maintaning contact with hidden population of drug injecting users	Osoby stosujące narkotyki w drodze iniekcji Injecting drug users	Wymiana zużytych igieł i strzykawek na sterylny sprzęt Exchange of used needles and syringes for sterile ones
2	Leczenie substytucyjne Substitution treatment	Poprawa ogólnego stanu zdrowia osób uzależnionych, zmniejszenie poziomu konsumpcji nielegalnych środków narkotycznych, redukcja zagrożeń związanych z iniekcyjnym stosowaniem narkotyków, powrót uzależnionego do normalnego społeczeństwa / Improvement of general health of addicts, the decrease in the level of illegal drug consumption, reduction of threats connected with injection drug use, return of an addict to society	Osoby uzależnione od opiatów Opioid addicts	Podawanie uzależnionym doustnie syntetycznego środka narkotycznego, przede wszystkim metadon Oral administration of synthetic drug to addicts, especially methadone
3	Przepisywanie heroiny Heroin maintenance	Redukcja konsumpcji nielegalnych środków narkotycznych, redukcja zagrożeń związanych z iniekcyjnym stosowaniem narkotyków, zapobieganie popełnianiu przestępstw przez uzależnionego w celu zdobycia narkotyku / Reduction of illegal drug consumption, reduction of threats connected with injection drug use, prevention of crime commited in order to obtain drugs	Osoby uzależnione od heroiny Heroin addicts	Podawanie uzależnionym heroiny pod ścisłym nadzorem medycznym (Szwajcaria, Holandia) lub samodzielne przyjmowanie heroiny wykupionej w aptece na receptę lekarską (Wielka Brytania) Administration of heroin to addicts under medical supervision (Switzerland, Netherlands) or self-administration of prescribed heroin (Great Britain)
4	Pomieszczenia konsumpcyjne Drug consumption rooms	Redukcja ryzyka infekcji HIV, HBV, HCV, ograniczenie możliwości przedawkowania; utrzymywanie kontaktu z uzależnionymi / Reduction of the risk of HIV, HBV, HCV infection, reducing the likelihood of an overdose, maintaining contact with addicts	Osoby stosujące narkotyki w drodze iniekcji Injecting drug users	Udostępnianie uzależnionym pomieszczeń, w których w sterylnych warunkach mogą dokonać iniekcji Providing to addicts sites where they can inject drugs in sterile conditions
5	Testowanie składu narkotyków Adulterant screening	Wykrywanie nieprawidłowości składu w celu zapobieżenia zatruciu lub przedawkowaniu Detection of abnormal compounds in order to prevent an overdose and poisoning	Konsumenci narkotyków syntetycznych Synthetic drugs consumers	Testowanie składu chemicznego narkotyków syntetycznych Synthetic drug testing
6	Informacja, edukacja, komunikacja; docieranie do środowisk; wywiad motywacyjny Information, education, communication, reaching the environment , motivational counselling	Zwiększenie świadomości zdrowotnej u osób stosujących narkotyki, informowanie o możliwych formach terapii, motywowanie do zmiany zachowań Increasing health awarness in drug users, informing about treatment, motivating to change	Wszyscy konsumenci narkotyków All drug consumers	Informowanie użytkowników o zagrożeniach związanych z konsumpcją środków psychoaktywnych i motywowanie do zmiany zachowań na bezpieczne Informing users about threats connected with psychoactive agents consumption and motivating to change of behaviour

-Społecznej ONZ dokonuje m.in. analizy funkcjonowania w skali globalnej systemu kontroli środków psychoaktywnych, stworzonego w oparciu o konwencje ONZ. Organ bardzo niechętnie odnosi się do działań z zakresu redukcji szkód związanych z narkotykami wprowadzanych przez poszczególne kraje, podnosząc, że niektóre programy naruszają obowiązek kryminalizacji czynności konsumenckich nałożony przez art. 3 ust. 2 konwencji z 1988 r. [11].

Podejście Unii Europejskiej do problemu narkotyków jest zróżnicowane – wyraźnie odmiennie traktowana jest problematyka zwalczania nielegalnej podaży od problematyki przeciwdziałania popytowi. Zwalczanie niele-

galnej podaży narkotyków odbywa się we współpracy policyjnej i sądowej w sprawach karnych, uregulowanej w Tytule VI, artykułach 29–42 Traktatu o Unii Europejskiej, stanowiącej III filar Unii Europejskiej [12]. Z kolei zagadnienie popytu na narkotyki Unia Europejska zalicza w całości do zakresu polityki zdrowotnej, która nie jest przedmiotem zintegrowanych, wspólnych działań państw członkowskich, zatem szczegółowe regulacje z zakresu popytu na narkotyki pozostają w gestii poszczególnych państw, zaś rozwiązania unijne pełnią wyłącznie subsydiarną, pomocniczą rolę.

Rada Unii Europejskiej przedstawia w okresach pięcioletnich Europejskie Strategie Zwalczania Narkotyków oraz Europejski Plan Działania w Walce z Narkotykami, zatwierdzane przez Radę Europy. Wszystkie te dokumenty są zgodne co do tego, że podejście Wspólnoty Europejskiej do problemu narkotyków powinno obejmować wszelkie działania profilaktyczne, począwszy od zniechęcania do inicjacji konsumpcji narkotykowej, aż po redukcje szkód wynikających ze stosowania środków odurzających.

Porównując politykę wobec narkotyków prowadzoną przez ONZ i UE, należy podkreślić, że celem obu organizacji jest możliwie maksymalne ograniczenie pozamedycznego, „rekreacyjnego" używania środków psychoaktywnych. Zasadnicze różnice pojawiają się w sposobach realizacji tego celu. Organizacja Narodów Zjednoczonych odwołuje się do mechanizmów prawa karnego zarówno w zwalczaniu nielegalnej podaży narkotyków, jak i nielegalnego popytu na te środki. Traktowanie prawa karnego jako wyłącznego instrumentu przeciwdziałania popytowi na narkotyki jest, w świetle dzisiejszej wiedzy na temat zjawiska uzależnień, wysoce kontrowersyjne. Jednak INCB broni pozycji prawa karnego jako narzędzia w walce z popytem na narkotyki i surowo krytykuje jakiekolwiek rozwiązania dekryminalizacyjne lub depenalizacyjne przyjęte przez Państwa–Strony konwencji, uważając, że stoją one w sprzeczności z postanowieniami art. 3 ust. 2 konwencji z 1988 r. Natomiast Unia Europejska dokonuje wyraźnego rozróżnienia między czynami z zakresu podaży i popytu na narkotyki. Wobec zachowań pierwszego rodzaju (związanych z podażą) Wspólnota wymaga od państw członkowskich zaangażowania środków prawno-karnych oraz zacieśniania współpracy międzynarodowej w tym zakresie. Równocześnie jednak można zauważyć w polityce wspólnotowej tendencję do wycofywania mechanizmów prawno-karnych z zakresu problematyki popytu na narkotyki, przy równoczesnym zaangażowaniu w tę dziedzinę środków znajdujących się w obszarze polityki zdrowotnej i społecznej. Jednak zgodnie z zasadą subsydiarności, państwa członkowskie same decydują o tym, jakim środkom przyznać pierwszeństwo w dziedzinie redukcji popytu na narkotyki.

Konieczność leczenia osób uzależnionych od środków psychoaktywnych podkreślają zarówno wszystkie konwencje ONZ dotyczące narkotyków, jak i organy odpowiedzialne za politykę dotyczącą narkotyków Unii Europejskiej. Jednakże dla INCB jedynym „usankcjonowanym" celem terapii jest osiągnięcie przez uzależnionego pełnej abstynencji narkotykowej, co jest równoznaczne z negowaniem programów redukcji szkód, dla których osiągnięcie abstynencji nie jest podstawowym celem. Dlatego Organ w corocznych raportach ostro krytykuje inicjatywę Państw–Stron w tworzeniu coraz bardziej zaawansowanych form redukcji szkód.

Natomiast polityka Unii Europejskiej wobec narkotyków przewiduje szerokie stosowanie środków leczniczych wobec uzależnionych, wśród których na akceptację zasługują zarówno te, zmierzające do osiągnięcia przez uzależnionych abstynencji, jak i te nastawione wyłącznie na „podtrzymanie" takich osób. Leczenie substytucyjne jest formą terapii w pełni uznaną przez Radę Unii Europejskiej, która w Europejskiej Strategii Zwalczania Narkotyków podkreśla konieczność wymiany doświadczeń w tym zakresie między państwami członkowskimi dla zwiększenia efektywności tych działań.

Przyczyny tak odmiennego postrzegania tego samego problemu przez dwie organizacje międzynarodowe są złożone. Konwencje Narodów Zjednoczonych powstały w czasie, kiedy znana i powszechnie akceptowana była tylko jedna opcja reakcji na problem narkotyków, wyrażająca się hasłem zerowej tolerancji dla tych środków i ich konsumentów. Cele konwencji kreślone zostały przez osoby tworzące politykę narodową w poszczególnych krajach, zgodnie z ich ówczesnym rozumieniem problemów i zagadnień związanych z narkotykami. Zmiana postaw współczesnych społeczeństw, szczególnie w odniesieniu do wycofywania prawa karnego z popytu na narkotyki, nie znalazła w związku z tym odbicia w konwencjach [13]. W okresie tworzenia międzynarodowej polityki wobec narkotyków odmienne były wzory konsumpcji, mniej też wiedziano o mechanizmach uzależnienia, inaczej traktowano osoby uzależnione. Nieznane były także rodzaje i rozmiary szkód powodowanych przez narkotyki. Polityka narkotykowa Unii Europejskiej tworzyła się stosunkowo niedawno, jej twórcy bazowali już na bardziej kompleksowej znajomości zjawiska narkotyków i uzależnień oraz wszystkich problemów z nimi związanych. Pozwoliło to na wypracowanie optymalnego, kompleksowego modelu reakcji uwzględniającego różnorodne sposoby pomocy. Równocześnie organy Unii Europejskiej, świadome tego, że charakter konsumpcji narkotykowej nie jest identyczny we wszystkich krajach, powstrzymały się od narzucenia państwom członkowskim jednego gotowego rozwiązania. W świetle tego wydaje się, że zmiany w konserwatywnej polityce narkotykowej ONZ, kreowanej głównie przez INCB, są nieuniknione, nie przystają bowiem do zmieniającej się rzeczywistości.

IV. Podejście wybranych krajów Unii Europejskiej do problematyki narkotyków i narkomanii

W tabeli 2 przedstawiono analizę pięciu systemów prawnych państw europejskich, członków Unii Europej-

T a b e l a 2. **Zestawienie porównawcze ustawodawstw oraz strategii narodowych dotyczących narkotyków i narkomanii w analizowanych krajach Unii Europejskiej**

T a b l e 2. **Comparison of legislation and national strategies concerning drugs and drug addiction in analysed countries of the European Union**

Kryterium Criterion	Holandia Netherlands	Hiszpania Spain	Niemcy Germany	Szwecja Sweden	Wielka Brytania Great Britain
Akt prawny regulujący zakres kryminalizacji czynów mających za przedmiot narkotyki Legal framework regulating criminalization of drug offences	Ustawa opiumowa z 1976 r. The Opium Act of 1976	Artykuł 368 kodeksu karnego z 1995 r. Art. 368 of the Penal Code of 1995	Ustawa o obrocie środkami odurzającymi z 1971 r. Narcotics Act of 1971	Ustawa o środkach narkotycznych z 1968 r. Narcotic Drug Act of 1968	Ustawa o nadużywaniu narkotyków z 1971 r. Misuse of Drugs Act of 1971
Zasada determinująca ściganie Principle of prosecution	Zasada oportunizmu ścigania Principle of opportunism	–	Zasada legalizmu Principle of legalism	Zasada oportunizmu ścigania Principle of opportunism	Zasada oportunizmu ścigania Principle of opportunism
Czy system prawny dokonuje rozróżnienia środków odurzających na narkotyki „twarde” i „miękkie”? Does the legal system distinct “hard” and “soft” drugs?	tak / yes	tak / yes	Brak takiego rozróżnienia w ustawodawstwie, lecz na mocy orzeczenia Związkowego Trybunału Konstytucyjnego z 1994 r. odstąpienie od represji karnej w przypadku posiadania niewielkich ilości marihuany i haszyszu (narkotyki miękkie) powinno mieć charakter obligatoryjny / No such distinction in legislation, but in 1994 Federal Constitutional Court of Germany advised parliament to decriminalize the possession and use of small amounts hashish and marijuana (soft drugs)	nie / no	Środki psychoaktywne podzielone są na 3 kategorie; sankcja karna za czyny, których przedmiotem są narkotyki, zależy od grupy, w której znajduje się dany środek Psychoactive drugs are divided into 3 categories; criminal sanctions depends on group of drugs involved in the offence
Zakres kryminalizacji i penalizacji czynności mających za przedmiot narkotyki Range of criminalization and penalization of drug offences	Kryminalizacja podaży i popytu, jednak faktyczna depenalizacja czynności o charakterze konsumenckim, jak również faktyczna depenalizacja sprzedaży detalicznej (coffee shops) Criminalization of activities on supply and demand, however, actual depenalization of consumption and retail sales (coffee shops)	Kryminalizacja czynności leżących po stronie podaży, całkowita dekryminalizacja czynności o charakterze konsumenckim Criminalization of supply, complete decriminalization of consumption	Kryminalizacja podaży i popytu, jednak ustawa przewiduje możliwość odstąpienia przez prokuratora od ścigania oraz możliwość odstąpienia przez sąd od wymierzenia kary za przestępstwa należące do pewnych kategorii czynów o charakterze konsumenckim Criminalization of supply and demand, however, the act provides that the prosecutor can refrain from prosecuting and the Court can refrain from inflicting punishment for some offences	Brak zróżnicowania czynów z zakresu podaży i popytu, jednakowa kryminalizacja czynów obu kategorii No distinction of activities on supply and demand, criminalization of both activities	Kryminalizacja czynności leżących zarówno po stronie podaży, jak i popytu Criminalization of activities on supply and demand
Realizacja zasady: „leczyć zamiast karać” Principle of “therapy instead of punishment”	Terapia nigdy nie stanowi alternatywy dla kary kryminalnej, brak przymusowego leczenia Therapy is never the alternative for punishment, no compulsory treatment	Możliwość warunkowego zawieszenia kary wobec sprawcy, który wykaże, że zerwał z nałogiem lub znajduje się w trakcie leczenia Possibility of suspension of sentence if a convicted person will prove that broke with a habit or is undergoing the treatment	Szerokie możliwości stosowania alternatywnych środków zarówno na etapie postępowania przygotowawczego – terapia zamiast kary, jak i po wyrokowaniu, w postaci wstrzymania orzeczonej kary – terapia zamiast wykonania kary Varoius alternatives during preparatory proceedings – therapy instead of punishment as well as after the sentence which can be suspended – therapy instead of punishment	Szeroki zakres możliwości stosowania przymusowego leczenia na podstawie ustawy o leczeniu alkoholików i narkomanów, na podstawie orzeczenia wojewódzkiego sądu administracyjnego Varoius possibilities of compulosry treatment on the basis of the act of alcoholic and drug addicts treatment, on the basis of ruling of regional administrative court	Brak specjalnej instytucji zmierzającej do realizacji tej zasady, jednak poddanie sprawcy terapii jest możliwe w ramach próby „Drug Treatment and Testing Orders”; tendencja do kierowania przestępców na leczenie równolegle z toczącym się postępowaniem lub wykonywaniem kary Lack of special institution aiming at accomplishing this principle, however the convicted person can undergo a therapy as a part of “Drug Treatment and Testing Orders”; the tendency to treat criminals parallel to proceedings or sentence serving

cd tab. 2 / tab. 2 contd

Dokument wyznaczający politykę wobec narkomanów Drug addicts policy	„Polityka narkotykowa w Holandii – kontynuacja i zmiany" z 1995 r. The drug policy of the Netherlands; continuity and change of 1995	Dekret Królewski: „Hiszpańska strategia narkotykowa (2000–2008)" z 1999 r. / Royal Decree: Spanish national drug strategy (2000–2008) of 1999	„Plan działania dotyczący narkotyków i uzależnień" z 2003 r. Action Plan on Drugs and Addiction of 2003	„Plan działania dotyczący narkotyków (2002–2005)" z 2002 r. National action plan on drugs (2002–2005) of 2002	Tackling Drugs Together z 1995 r., Tackling Drugs to Build a Better Britain (1998–2008) z 1997 r., The Updated Drugs Strategy z 2002 r.
Hierarchia priorytetów polityki wewnętrznej wobec narkotyków Hierarchy of priority of policy towards drug addicts	Redukcja szkód Harm reduction	Profilaktyka Prevention	Profilaktyka inicjacji konsumpcji wszelkich substancji uzależniających Prevention of consumption initiation of any substances	Zbudowanie i utrzymanie społeczeństwa „wolnego od narkotyków" Building "drug-free society"	Zwalczanie przestępczości związanej z narkotykami Combatting crime connected with drugs
	Profilaktyka, terapia i rehabilitacja Prevention, therapy and rehabilitation	Redukcja szkód Harm reduction	Redukcja szkód – tzw. „pomoc w przetrwaniu" Harm reduction – "help in surviving"	Redukcja liczby osób inicjujących konsumpcję Reduction of individuals initiating consumption	Objęcie jak największej liczby osób uzależnionych leczeniem zmierzającym do osiągnięcia przez nich abstynencji The rehabilitation of as many of addicts as possible in order to achieve their abstinence
	Działania edukacyjne i rozpowszechnianie informacji kierowanych zwłaszcza do „grup ryzyka" Educational actions and spreading information especially aimed at „risk groups"	Działania edukacyjne kierowane w szczególności do młodych ludzi Educational actions aimed at young people	Działania edukacyjne prowadzone w ramach profilaktyki kierowanej do najmłodszych – w tym do dzieci w wieku przedszkolnym, a także do innych środowisk, szczególnie podatnych na uzależnienia Educational actions as a part of prevention aimed at the youngest – including preschool children as well as at those prone to addiction	Pomoc jak największej liczbie osób w porzuceniu nałogu Help as many people as possible in giving up addiction	Zwalczanie dostępności narkotyków na rynku Combatting availability of drugs on the market
	Pomoc w społecznej reintegracji konsumentów Help in social reintegration of consumers	Leczenie i rehabilitacja konsumentów Treatment and rehabilitation of consumers	Pomoc w wydobyciu się z nałogu wszelkimi możliwymi sposobami Help in giving up the addiction	Zwalczanie dostępności narkotyków na rynku Combatting availability of drugs on the market	Przeciwdziałanie inicjacji konsumpcji narkotyków wśród młodych ludzi Prevention of drug consumption initiation among young people
	Ochrona porządku i bezpieczeństwa publicznego Protection of public order and safety	Zwalczanie międzynarodowego obrotu narkotykami Combatting international drug trafficking	Zwalczanie międzynarodowego obrotu narkotykami Combatting international drug trafficking	–	–
	Zwalczanie nielegalnej produkcji i obrotu narkotyków Combatting illegal production and trafficking of drugs	Objęcie zakresem działania polityki narkotyków legalnych (tytoń, alkohol) oraz nielegalnych The policy embraces activities on legal drugs (tobacco, alcohol) as well as illegal	Objęcie zakresem działania polityki czynników uzależniających (hazard, tytoń, alkohol) oraz nielegalnych (narkotyki) The policy embraces activities on addictive factors (gambling, tobacco, alcohol) and illegal ones (drugs)	–	–

skiej, z uwzględnieniem przepisów prohibicyjnych oraz przepisów polityki wewnętrznej każdego z tych państw wobec narkotyków. Zagadnienie rozpatrywano w dwóch obszarach: „restrykcyjność – permisywność" oraz „represyjność – leczenie". Pierwszy obszar odnosi się do zakresu kryminalizacji przewidzianego przez dane ustawodawstwo; drugi odnosi się do sposobu, w jaki dane ustawodawstwo traktuje osoby uzależnione od narkotyków.

Z przedstawionego porównania wynika, że wszystkie kraje zachowują zasadę prohibicjonizmu wobec środków odurzających przy jednoczesnym znacznym jej zróżnicowaniu.

V. Ewolucja polskiego ustawodawstwa dotyczącego narkotyków i narkomanii

W okresie powojennym problematyka narkotyków w Polsce została uregulowana ustawą z 8 stycznia 1951 r. o środkach farmaceutycznych i odurzających oraz artykułach sanitarnych [14]. Ustawa regulowała problem wyrobu, przechowywania i wprowadzania do obrotu środków odurzających, enumeratywnie wyliczonych w ustawie. Sankcje karne przewidziane były m.in. za takie czynności, jak: podrabianie, fałszowanie, wprowadzanie do obrotu środków farmaceutycznych bądź artykułów sanitarnych podrobionych, sfałszowanych lub zepsutych, a także ogłaszanie lub reklamowanie jakimikolwiek sposobami środków farmaceutycznych w formie zawierającej informacje lecznicze mogące wprowadzić w błąd. Jedynym zachowaniem konsumenckim kryminalizowanym przez ustawę było używaniu środka odurzającego bez zalecenia lekarza w towarzystwie innej osoby.

W pierwszych latach powojennych takie ustawodawstwo wydawało się całkowicie odpowiadać rzeczywistości, gdyż skala zjawiska narkomanii nie była duża, zaś problem narkomanii nie był jeszcze problemem społecznym, dotyczył bowiem jedynie jednostek. Konsumentami narkotyków były przede wszystkim osoby reprezentujące zawody medyczne, a także ludzie z kręgów artystycznych i intelektualnych, zaś najczęściej stosowanym środkiem odurzającym była morfina.

Ten stan rzeczy zaczął ulegać zmianom na przełomie lat 60. i 70. XX w., co było związane z pojawieniem się ideologii hippisowskiej i zjawiska kontrkultury w Stanach Zjednoczonych i w Europie Zachodniej. Pojawienie się ruchów hippisowskich znalazło odbicie również w Polsce, gdzie również narkomania stała się zjawiskiem kulturowym. Cechą różniącą polskich narkomanów od tych na zachodzie Europy i w USA był rodzaj konsumowanych przez nich narkotyków. Polscy narkomani nie mieli dostępu do czarnego rynku „klasycznych" narkotyków, w związku z tym zmuszeni byli szukać „środków zastępczych", co spowodowało nadużywanie leków psychotropowych, jak również stosowanie środków wziewnych: rozpuszczalników, klejów, farb, lakierów. W drugiej połowie lat 70. XX w. z dostępnej powszechnie słomy makowej zaczęto chałupniczymi metodami produkować polską heroinę, czyli tzw. kompot. Jego pojawienie się doprowadziło do eskalacji problemu uzależnienia od opiatów. To zjawisko spowodowało konieczność poszerzenia oferty leczniczej. Do tej pory bowiem uzależnieni trafiali na oddziały psychiatryczne, gdzie nie potrafiono im udzielić fachowej pomocy. W październiku 1978 r. z inicjatywy psychologa Marka Kotańskiego założone zostało stowarzyszenie MONAR – Młodzieżowy Ruch na Rzecz Przeciwdziałania Narkomanii, które promowało model leczenia w tzw. społeczności terapeutycznej. Celem terapii było osiągnięcie całkowitej abstynencji przez uzależnionego.

Po sierpniu 1980 r. możliwe stało się podjęcie publicznej debaty na temat problematyki narkotyków i uzależnienia od nich. Rozpoczęto wówczas prace zmierzające do dostosowania polskiego ustawodawstwa narkotykowego do zmienionej rzeczywistości, w wyniku których doszło do uchwalenia w dniu 31 stycznia 1985 r. ustawy o zapobieganiu narkomanii [15], która w przeciwieństwie do ustawy z 1951 r. poświęcona była wyłącznie problematyce narkomanii.

Ustawa o zapobieganiu narkomanii z 1985 r. traktowała problem narkomanii jako problem przede wszystkim zdrowotny. Z tego względu ustawa przyjęła podejście określane w literaturze podejściem profilaktyczno-leczniczym. Celem ustawy było stworzenie podstaw do szeroko pojętej profilaktyki, leczenia, readaptacji oraz resocjalizacji w odniesieniu do osób, które wskutek uzależnienia popadły w konflikt z prawem. Podejście profilaktyczno-lecznicze znalazło wyraz w całkowitej dekryminalizacji posiadania narkotyków. Równocześnie ustawa stwarzała warunki do ścigania i karania osób popełniających przestępstwa leżące po stronie podaży narkotyków.

Przejawem podejścia profilaktyczno-leczniczego było wprowadzenie możliwości oddziaływań terapeutycznych wobec osób, które weszły w konflikt z prawem w związku ze swym uzależnieniem. Pierwsza taka możliwość dotyczyła sytuacji skazania sprawcy za przestępstwo pozostające w związku z używaniem środków odurzających lub psychotropowych na karę pozbawienia wolności, której wykonanie warunkowo zwieszono. Wówczas sąd obligatoryjnie zobowiązywał skazanego do poddania się leczeniu i rehabilitacji w odpowiednim zakładzie leczniczym i rehabilitacyjno-readaptacyjnym i oddawał go pod dozór wyznaczonej osoby, instytucji lub organizacji społecznej. Druga sytuacja dotyczyła skazania sprawcy na karę pozbawienia wolności bez warunkowego zawieszenia. Wówczas sąd mógł orzec umieszczenie skazanego przed wykonaniem kary w odpowiednim zakładzie leczniczym. Ustawa stanowiła ponadto, że czasu pobytu w zakładzie leczniczym nie określa się z góry, nie mógł on być jednak dłuższy niż 2 lata; o zwolnieniu z zakładu rozstrzygał sąd na podstawie wyników leczenia. Jeśli natomiast skazany nie poddawał się leczeniu albo dopuszczał się rażącego naruszenia regulaminu zakładu leczniczego, wówczas zwolnienie mogło nastąpić również na wniosek zakładu prowadzącego leczenie. Po zakończeniu leczenia sąd rozstrzygał, czy orzeczoną karę pozbawienia wolności należy wykonać.

Przemiany polityczne, społeczne i gospodarcze z przełomu lat 80. i 90. XX w. doprowadziły do zmiany charakteru polskiej sceny narkotykowej, pojawiły się zjawiska takie jak przemyt narkotyków, nielegalna produkcja środków odurzających i psychotropowych oraz „prawdziwy" czarny rynek tych substancji. Zrodziła się potrzeba dostosowania ustawodawstwa narkotykowego do nowej rzeczywistości. W wyniku trwających niemal 5 lat prac legislacyjnych, 24 kwietnia 1997 r. została uchwalona nowa ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii [16].

W myśl ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997 r., przeciwdziałanie narkomanii obejmuje: 1) działalność wychowawczą i zapobiegawczą; 2) leczenie, rehabilitację i re-

adaptację osób uzależnionych; 3) nadzór nad substancjami, których używanie może prowadzić do narkomanii; 4) zwalczanie niedozwolonego obrotu, wytwarzania, przetwarzania, przerobu i posiadania substancji, których używanie może prowadzić do narkomanii; 5) nadzór nad uprawami roślin zawierających substancje, których używanie może prowadzić do narkomanii. Ten zakres przedmiotowy obejmujący w chwili uchwalenia ustawy 5 elementów, nowelizacją z 6 września 2001 r. został poszerzony o kolejny element, mianowicie o: 6) ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych używaniem środków odurzających lub substancji psychotropowych [17].

Ustawodawca w rozdziale 3 szczegółowo uregulował zagadnienie odnoszące się do postępowania z osobami uzależnionymi. Istotne dla prowadzenia programów redukcji szkód było uregulowanie w art. 15 ustawy dopuszczalności leczenia substytucyjnego. Ta forma terapii była stosowana w niektórych ośrodkach w Polsce od kilku lat, jednak jej status prawny do wejścia w życie ustawy nie był uregulowany w żaden sposób. Ustawa określiła jedynie ramy prowadzenia leczenia substytucyjnego (m.in. podmioty uprawnione do prowadzenia leczenia, którymi wg ustawy mogły być wyłącznie publiczne zakłady opieki zdrowotnej), w pozostałych kwestiach odsyłając do rozporządzenia wydanego przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Odpowiednie rozporządzenie zostało wydane we wrześniu 1999 r. (rozporządzenie w sprawie leczenia substytucyjnego z 6 września 1999 r. [18].

Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997 r., w porównaniu z poprzednio obowiązującą ustawą o zapobieganiu narkomanii z 1985 r., znacznie rozszerzyła zakres penalizacji w obszarze czynności dotyczących środków odurzających i substancji psychotropowych. Ustawa zawiera cały katalog przestępstw leżących po stronie nielegalnej podaży narkotyków.

Z punktu widzenia redukcji szkód istotne znaczenie miał przepis art. 45, który w pierwotnej wersji ustawy kryminalizował takie zachowania jak udzielanie innej osobie środka odurzającego lub substancji psychotropowej albo nakłanianie do użycia takiego środka lub substancji. Nowelizacja ustawy, która miała miejsce w październiku 2000 r., rozszerzyła zakres kryminalizacji o takie zachowania jak ułatwianie lub umożliwianie użycia środków odurzających lub substancji psychotropowych. Znacznie zmieniło to istniejący stan rzeczy, ponieważ do października 2000 r. przestępstwo stanowiło tylko takie udzielanie, ułatwianie lub nakłanianie do użycia środka odurzającego lub substancji psychotropowej, które miało na celu osiągnięcie korzyści majątkowej lub osobistej. Postawiło to pod znakiem zapytania prowadzoną w ramach redukcji szkód legalność wymiany igieł i strzykawek.

Najwięcej kontrowersji w toku prac nowelizacyjnych budził problem kryminalizacji posiadania środków odurzających i substancji psychotropowych. Wszystkie argumenty zwolenników kryminalizacji spotykały się z równie mocnymi kontrargumentami jej przeciwników. W rezultacie przyjęte przez ustawodawcę rozwiązanie stanowiło kompromis. Artykuł 48 w oryginalnej wersji ustawy przewidywał bowiem cztery postaci czynu polegającego na posiadaniu środków odurzających lub substancji psychotropowych, to jest: typ podstawowy (art. 48 ust. 1), przypadek mniejszej wagi (art. 48 ust. 2) oraz typ kwalifikowany znamieniem znaczącej ilości posiadanego środka (art. 48 ust. 3). Czwarta postać posiadania określona była w art. 48 ust. 4, który stwierdzał, że sprawca posiadający na własny użytek nieznaczne ilości środków odurzających lub substancji psychotropowych nie podlegał karze. Wprowadzenie przez ustawę z 1997 r. o przeciwdziałaniu narkomanii kryminalizacji posiadania narkotyków przy równoczesnym zdepenalizowaniu „drobnego posiadania" o wyłącznie konsumenckim charakterze stanowiło wyraz przyjęcia przez ustawodawcę permisywno-leczniczego podejścia do problemu narkomanii.

Ten stan prawny nie utrzymał się długo, gdyż w październiku 2000 r. uchylono ust. 4 art. 48 ustawy mówiący o niekaraniu sprawców posiadania niewielkich ilości narkotyków na własny użytek, co spowodowało, że od tej chwili za wszystkie formy posiadania narkotyków sprawca podlega karze. W wyniku nowelizacji doszło do lawinowego wzrostu stwierdzonych przestępstw posiadania narkotyków (2815 stwierdzonych przypadków w 2000 r., 6651 w 2001 r., 11 960 w 2002 r. i 18 681 w 2003 r.). Wzrosła także liczba prawomocnych skazań za przestępstwo posiadania (598 prawomocnych skazań w 2000 r., 1412 w 2001 r., 2818 w 2002 r., 7564 w 2003 r.). Jednocześnie z tych samych danych wynika, że sądy najczęściej orzekają kary pozbawienia wolności, których wykonanie warunkowo zawieszono, co odnosi się przede wszystkim do przypadku mniejszej wagi z art. 48 ust. 2, ale także do pozostałych przypadków, również do sytuacji, gdy przedmiotem posiadania jest znaczna ilość narkotyków. W tym miejscu trzeba jednak podkreślić, że posiadanie środków odurzających rzadko jest jedynym przestępstwem prohibicyjnym popełnianym przez osoby uzależnione od narkotyków. Często bowiem uzależnieni zajmują się też „drobną dilerką" narkotyków, czyli rozprowadzaniem narkotyków wśród swoich znajomych, co pozwala im zdobyć środki finansowe na własną działkę.

Wprowadzenie pełnej penalizacji posiadania narkotyków miało w intencji ustawodawcy między innymi uchronić młodzież przed sięganiem po te środki. Tymczasem, jak wynika z badań przeprowadzonych przez Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w ocenie młodych ludzi (w wieku 16–24 lat) dostępność narkotyków od 1997 r. wzrosła. Oznacza to, że podaż narkotyków jest coraz większa, co więcej, w odczuciu ankietowanych nie ma problemów z ich uzyskaniem. Te same badania wykazały ponadto, że z roku na rok wzrasta liczba nastolatków, którzy mają za sobą inicjację narkotykową.

Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997 r. rozszerzyła możliwości terapeutycznego oddziaływania na uzależnionych, którzy weszli w konflikt z prawem. Możliwość taka pojawia się już na etapie postępowania przygotowawczego. Zgodnie z art. 57 ustawy prokurator

może zawiesić postępowanie przygotowawcze, toczące się przeciwko osobie uzależnionej od środków odurzających lub substancji psychotropowych, jeśli podda się ona leczeniu odwykowemu. Wyniki takiego leczenia miały stanowić dla prokuratora wskazówkę do kontynuacji postępowania lub ewentualnie złożenia do sądu wniosku o warunkowe umorzenie postępowania.

Z kolei w postępowaniu sądowym na etapie wyrokowania ustawodawca w art. 56 przewidział dwie możliwości terapeutycznego oddziaływania na uzależnionych. Pierwsza możliwość wynika z art. 56 ust. 1 i dotyczy sytuacji, w której sprawca skazany został na karę pozbawienia wolności za przestępstwo pozostające w związku z używaniem środków odurzających na karę pozbawienia wolności, której wykonanie warunkowo zawieszono. Wówczas sąd obligatoryjnie nakłada na takiego skazanego obowiązek poddania się leczeniu, rehabilitacji lub readaptacji w odpowiednim zakładzie opieki zdrowotnej lub zakładzie prowadzonym przez stowarzyszenia, organizacje społeczne, fundacje, kościoły i inne związki wyznaniowe, medyczne samorządy zawodowe, rodziny osób uzależnionych oraz grupy samopomocy osób uzależnionych i ich rodzin. Druga możliwość wynika z art. 56 ust. 3 i odnosi się do sytuacji, kiedy sprawca, będący osobą uzależnioną od środków odurzających lub psychotropowych, został skazany na karę pozbawienia wolności bez warunkowego zawieszenia jej wykonania. Wówczas to sąd może orzec umieszczenie sprawcy przed wykonaniem kary w odpowiednim zakładzie opieki zdrowotnej.

Te mechanizmy, stanowiące przejaw zasady „leczyć zamiast karać", mimo pewnych mankamentów zasługują na pozytywną ocenę. Jednak dane Ministerstwa Sprawiedliwości wskazują na to, że nawet wtedy, gdy sądy obligatoryjnie powinny orzekać obowiązek poddania się leczeniu, obowiązek ten w rzeczywistości orzekany jest bardzo rzadko. Przykładowo, w 1999 r. na podstawie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii 1370 osób skazano na karę pozbawienia wolności z warunkowym zawieszeniem, tymczasem tylko w stosunku do 41 orzeczono obowiązek poddania się leczeniu (podczas gdy, zgodnie z art. 56 ust. 1 ustawy, powinien być on orzeczony w stosunku do wszystkich 1370 skazanych), w 2001 r. na karę pozbawienia wolności w zawieszeniu skazano 2741 osób, natomiast obowiązek poddania się leczeniu orzeczono w stosunku do 39 skazanych.

W lipcu 2005 r. Sejm uchwalił nową ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii [19]. Nie wprowadziła ona większych zmian w płaszczyźnie „restrykcyjność – permisywizm", zachowano bowiem karalność posiadania nawet najmniejszej ilości środków odurzających. Nie zmieniono także statusu prawnego programów redukcji szkód. Natomiast w płaszczyźnie „represja – leczenie" rozszerzono możliwość stosowania mechanizmów terapeutycznych. W świetle starych regulacji poddanie się leczeniu mogło stanowić podstawę do zawieszenia i ewentualnego umorzenia postępowania tylko wobec osób uzależnionych. Obecnie art. 72 daje taką możliwość także osobom używającym „substancji psychoaktywnych szkodliwie", czyli praktycznie wszystkim użytkownikom narkotyków. Warunkiem zawieszenia postępowania jest podjęcie się uczestnictwa w programie leczniczym i rehabilitacyjnym (dotyczy osób uzależnionych) lub profilaktyczno-leczniczym (dotyczy używających). W takiej sytuacji prokurator może zawiesić postępowanie do czasu zakończenia programu.

Ustawa z 2005 r., tak jak ustawa z 1997 r., nadal nie podaje maksymalnego okresu, na jaki zawiesza się postępowanie. Po zakończeniu leczenia, prokurator, uwzględniając jego wyniki, postanawia o dalszym prowadzeniu postępowania albo występuje do sądu z wnioskiem o warunkowe umorzenie postępowania. Rozwiązanie to można zastosować względem sprawcy przestępstwa zagrożonego karą nieprzekraczającą 5 lat pozbawienia wolności. Zawieszenie postępowania może nastąpić nawet w trakcie postępowania sądowego, czyli już po skierowaniu aktu oskarżenia do sądu, aż do zamknięcia przewodu sądowego, zatem aż do tego momentu można i należy o nie wnioskować.

VI. Prawna dopuszczalność poszczególnych programów redukcji szkód związanych z używaniem narkotyków w świetle polskiego ustawodawstwa

Wymiana igieł i strzykawek prowadzona jest w Polsce od wczesnych lat 90. XX w. Jej prawna dopuszczalność, aż do nowelizacji z 2000 r., nie budziła żadnych wątpliwości. Dopiero nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 2000 r. rozszerzyła zakres kryminalizacji art. 45 o takie zachowania, jak ułatwianie lub umożliwianie użycia narkotyku, które nie miały na celu osiągnięcia korzyści majątkowej czy osobistej. Pojawiło się wówczas pytanie, czy wymiana sprzętu iniekcyjnego wypełnia znamiona nowego przestępstwa z art. 45 ustawy. Ponadto, w drodze tej samej nowelizacji, skreślono ust. 4 art. 48 ustawy mówiący o niepodleganiu karze sprawców przestępstwa posiadania niewielkich ilości narkotyków na własny użytek. Zwiększenie restrykcyjności prawa dotyczącego narkotyków zrodziło klimat nieprzyjazny dla programów wymiany igieł i strzykawek. Wątpliwości co do legalności tej formy redukcji szkód ostatecznie rozwiała (na korzyść redukcji szkód) kolejna nowelizacja ustawy, dokonana we wrześniu 2001 r., polegająca na tym, że do art. 1 ust. 2 ustawy dodano pkt 6, w myśl którego przeciwdziałanie narkomanii objęło także ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych używaniem środków odurzających lub substancji psychotropowych. W ustawie z 2005 r. w art. 58 przestępstwo ułatwiania lub umożliwiania użycia narkotyku zostało sformułowane w identyczny sposób. Nowa ustawa zawiera także odniesienie do redukcji szkód, rozumiejąc pod tym pojęciem ograniczanie szkód nie tylko zdrowotnych, ale także społecznych. Artykuł 2 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 2005 r. stanowi bowiem, że „przeciwdziałanie narkomanii realizuje się przez odpo-

wiednie kształtowanie polityki społecznej, gospodarczej, oświatowo-wychowawczej i zdrowotnej, a w szczególności (…) ograniczanie szkód zdrowotnych i społecznych (…)". Nowością wprowadzoną przez ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii z 2005 r. jest ustawowe zdefiniowanie pojęcia ograniczania szkód zdrowotnych i społecznych, które zgodnie z art. 4 pkt 12 należy rozumieć jako „działania ukierunkowane na zmniejszenie problemów zdrowotnych i społecznych wynikających z używania w celach innych niż medyczne środków odurzających lub substancji psychotropowych albo środków zastępczych".

W Polsce nie oferuje się uzależnionym pomieszczeń higienicznych, w których w sterylnych warunkach mogliby dokonać iniekcji. Aktualny stan prawny (także ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z 2005 r. nic w tym zakresie nie zmieniała) nie sprzyja tej formie pomocy. Kryminalizacja ułatwiania lub umożliwiania użycia środków odurzających wprost wyklucza możliwość organizowania takich pomieszczeń, natomiast penalizacja posiadania nawet najmniejszych ilości narkotyków i egzekwowanie tego przepisu przez organy ścigania z góry zdaje się skazywać takie programy na niepowodzenie (żaden narkoman nie odważy się przyjść do pokoju higienicznego, przed którym może zostać złapany przez policję). Wydaje się, że racji bytu dla tej formy redukcji szkód należy szukać najpierw w ramach eksperymentu medycznego realizowanego na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z 1996 r. (DzU z 1997 r., nr 28, poz. 152 z późn. zm.), a następnie, *de lege ferenda*, w wyraźnym prawnym dopuszczeniu tej formy redukcji szkód. Spodziewane pozytywne rezultaty takiego eksperymentu byłyby mocnym argumentem dla stosowanych zabiegów legislacyjnych.

Legalność leczenia substytucyjnego wynika z art. 15 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Ten zapis usankcjonował praktykę istniejącą już od kilku lat w niektórych ośrodkach polskich. Jednak uregulowanie leczenia substytucyjnego rodzi kilka praktycznych problemów. Przede wszystkim ustawa w art. 15 zezwala na prowadzenie leczenia tylko publicznym zakładom opieki zdrowotnej, tymczasem w związku z postępującą prywatyzacją służby zdrowia są w Polsce duże miasta, w których takich zakładów po prostu nie ma. Ponadto rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie leczenia substytucyjnego, wydane w drodze delegacji ustawowej, zbyt szczegółowo reguluje zasady naboru do leczenia, prowadzenia leczenia i wykluczania pacjentów z leczenia, nie dając w tym zakresie kierownikom programów swobody decydowania. Wyklucza to indywidualne podejście do konkretnych pacjentów, ich potrzeb i sytuacji życiowej. Jednak największym problemem jest niewielka liczba programów leczenia substytucyjnego w Polsce, obejmująca swym oddziaływaniem zaledwie nieco ponad 700 osób w skali całego kraju. Nowa ustawa z 2005 r. rozszerzyła możliwość prowadzenia leczenia substytucyjnego na niepubliczne zakłady opieki zdrowotnej, co w dobie prywatyzacji służby zdrowia wydaje się być rozsądnym rozwiązaniem.

Podawanie uzależnionym heroiny pod nadzorem lekarza jest zaawansowaną formą redukcji szkód realizowaną w kilku krajach. Ta forma pomocy oferowana jest tym pacjentom, dla których leczenie substytucyjne okazało się nieskuteczne. W Polsce obecny stan prawny wyklucza możliwość prowadzenia tej formy redukcji szkód. Przede wszystkim heroina, zgodnie z klasyfikacją konwencji ONZ, jest środkiem odurzającym nie mającym żadnego zastosowania medycznego, nie jest więc środkiem farmaceutycznym dopuszczonym do obrotu. Ponadto podawanie jej przez lekarzy pacjentom bez dokonania zmian legislacyjnych wypełniałoby znamiona przestępstwa udzielania narkotyku. Dlatego wydaje się, że ewentualnej legalności prowadzenia tej formy redukcji szkód szukać należy na gruncie kontratypu eksperymentu medycznego.

Testowanie składu narkotyków syntetycznych (*ecstasy*) w dyskotekach prowadzone jest w kilku krajach. Jest to szczególna forma redukcji szkód, ponieważ w jej przypadku rzadko mamy do czynienia z osobami uzależnionymi, nie będącymi w stanie regulować swojego popytu na narkotyki. Z tego powodu argumenty, powołujące się na to, że redukcja szkód jest pomocą uzależnionym, którzy, jeśli nie otrzymają pomocy, będą „skazani" na negatywne konsekwencje zdrowotne (jak to jest w odniesieniu do innych programów redukcji szkód), w przypadku testowania narkotyków wypada raczej słabo. Testowanie składu tabletek pociąga za sobą wypełnienie znamion przestępstwa posiadania narkotyków (zarówno przez użytkownika, jak i przejściowego, krótkotrwałego posiadania przez osobę testującą), a także ułatwiania lub umożliwiania użycia narkotyku. W związku z tym ten rodzaj pomocy użytkownikom narkotyków nie będzie możliwy bez ustawowego jednoznacznego określenia statusu programów redukcji szkód.

Do zminimalizowania szkód zdrowotnych zmierzają także szeroko zakrojone działania edukacyjno-informacyjne. Ich przedmiotem są zagrożenia związane z używaniem narkotyków oraz rzetelna informacja na temat sposobów ich ograniczania. Ich status prawny nie budzi wątpliwości, są to akcje nie tylko legalne w świetle obecnego stanu prawnego, ale także społecznie akceptowane i powszechnie uznawane za pożyteczne.

Wnioski

Niektóre formy redukcji szkód funkcjonują w Polsce od około 20 lat, jednak ich rozwój i pomyślną realizację hamują przeszkody wynikające m.in. z aktualnie obowiązujących przepisów prawnych. Poniżej przedstawiono propozycje działań legislacyjnych, które przyczyniłyby się w istotny sposób do poprawy funkcjonowania systemu przeciwdziałania narkomanii w Polsce. Szczegółowe uzasadnienia poszczególnych przytoczonych tutaj wniosków zawarte są w treści pracy. W celu poprawy skuteczności programów redukcji szkód oraz umożliwienia rozwoju niektórych jej form, dotychczas nie realizowanych w Polsce, celowe wydaje się podjęcie następujących działań:

4. Należy rozważyć możliwość powrotu do rozwiązania sprzed nowelizacji z 2000 r., polegającego na kryminalizacji, przy równoczesnej depenalizacji przypadków „drobnego" posiadania narkotyków na własny użytek. Jak w treści opracowania wielokrotnie podnoszono, przywrócenie zapisu o niekaralności sprawców przestępstwa posiadania niewielkich ilości narkotyków na własny użytek ma kluczowe znaczenie dla powodzenia wszystkich programów redukcji szkód. Przy tym wskazane wydaje się też ustalenie tzw. wagowych granicznych wartości narkotyków, które decydowałyby o tym, jaka ilość narkotyków jest „znaczna", „niewielka" lub „zwykła". Takie posunięcie ułatwiłoby dokonywanie kwalifikacji prawnej czynu posiadania. Wartości wagowe można by określić w załączniku do ustawy zawierającym wykaz środków odurzających i substancji odurzających. Trzeba zaznaczyć, że problem stanie się szczególnie poważny, jeśli uda się wrócić do zapisu o depenalizacji posiadania niewielkich ilości narkotyków na własny użytek. Kryteria decydujące o niekaralności sprawcy powinny być bowiem klarowne.

5. Duże trudności interpretacyjne powoduje brak przepisów definiujących pojęcie ograniczania szkód zdrowotnych spowodowanych używaniem środków odurzających lub substancji psychotropowych, powołane w art. 1 ust. 2 pkt 6 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997 r. Niczego w tym zakresie nie zmienia ogólna definicja ograniczania szkód zdrowotnych i społecznych z art. 4 pkt 12 ustawy z 2005 r. Zatem aktualność zachowuje postulat wprowadzenia do ustawy zapisu określającego, jakie działania należy rozumieć pod pojęciem ograniczania szkód zdrowotnych. Dzięki takiemu rozwiązaniu nie byłoby żadnych wątpliwości, że działania te mają charakter legalny. Dla rozwiania jakichkolwiek wątpliwości związanych z realizacją redukcji szkód konieczne byłoby również stworzenie kontratypu dla przestępstw z ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii obejmującego wszystkie zachowania mające na celu ograniczanie szkód zdrowotnych związanych z używaniem narkotyków.

6. W myśl ustawy z 1997 r. krąg podmiotów uprawnionych do prowadzenia leczenia substytucyjnego ograniczony był wyłącznie do publicznych zakładów opieki zdrowotnej. Nowa ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z lipca 2005 r. wyszła naprzeciw potrzebie poszerzenia możliwości prowadzenia leczenia substytucyjnego i zezwoliła na prowadzenie leczenia wszystkim zakładom opieki zdrowotnej (a więc publicznym i niepublicznym) pod warunkiem spełnienia określonych wymogów.

W wyniku przeprowadzonej analizy polskiego ustawodawstwa dotyczącego narkotyków i narkomanii nasuwają się też pewne propozycje, które nie mają wprawdzie bezpośredniego znaczenia dla realizacji programów redukcji szkód, jednak których przyjęcie pozwoliłoby na pełniejszą realizację podejścia leczniczego do problemu narkomanii.

1. Wskazane jest określenie maksymalnego okresu, na jaki prokurator może zawiesić postępowanie przygotowawcze, podczas którego podejrzany poddaje się leczeniu lub udziałowi w programie profilaktyczno-leczniczym. Okresu takiego nie podawał artykuł 57 ustawy z 1997 r., brak go również w nowej ustawie w art. 72. Po upływie tego okresu prokurator, uwzględniając wyniki leczenia, postanawia o dalszym prowadzeniu postępowania albo występuje do sądu z wnioskiem o warunkowe umorzenie postępowania.

2. W sytuacji, gdy osoba uzależniona, której zarzucono popełnienie przestępstwa, podda się leczeniu, zaś leczenie przyniesie pozytywne rezultaty, skierowanie przez prokuratora wniosku do sądu o warunkowe umorzenie postępowania powinno mieć charakter obligatoryjny, a nie fakultatywny, jak ma to miejsce obecnie zgodnie z art. 57 ust. 2. Ten problem również został pominięty przez ustawodawcę przy tworzeniu nowej ustawy w art. 72 ustawy z 2005 r.

3. Poprzednia ustawa z 1997 r. nie dawała możliwości stosowania alternatywnych środków leczniczych na etapie postępowania sądowego poprzedzającego wyrokowanie. W świetle ustawodawstwa sprzed 2005 r. istniała możliwość stosowania środków leczniczych wyłącznie na etapie postępowania przygotowawczego (art. 57 ustawy z 1997 r.) oraz w postępowaniu sądowym dopiero na etapie wyrokowania (art. 56 ustawy z 1997 r.). Nowa ustawa wychodzi naprzeciw powyższemu postulatowi, gdyż możliwość zawieszenia postępowania na gruncie przesłanki leczniczej w postępowaniu sądowym, aż do zamknięcia przewodu sądowego, została przez ustawodawcę uwzględniona (art. 73 ustawy z 2005 r.).

4. Celowe wydaje się dopuszczenie stosowania alternatywnych środków leczniczych przy orzeczeniu kar innych aniżeli kara pozbawienia wolności. Zarówno poprzednie uregulowanie z art. 56 ustawy z 1997 r. jak i obecne z art. 71 ustawy z 2005 r. pomijają zupełnie możliwość stosowania środków leczniczych przy orzeczeniu kary ograniczenia wolności lub grzywny samoistnej.

Oprócz postulowanych wyżej problemów wymagających podjęcia kroków ustawodawczych (z których tylko niewielka część została uwzględniona przy tworzeniu nowej ustawy), istotna wydaje się także zmiana praktyki organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości w ramach obowiązującego ustawodawstwa. Chodzi przede wszystkim o skłonienie prokuratorów i sądów do bardziej racjonalnego stosowania prawa w odniesieniu do uzależnionych, w szczególności do szerszego wykorzystywania mechanizmów istniejących w aktualnym ustawodawstwie, umożliwiających oddziaływanie terapeutyczne na osoby, które w związku ze swym uzależnieniem weszły w konflikt z prawem. Wiele względów przemawia przeciwko umieszczaniu uzależnionych w zakładach karnych. Rzadko kiedy bowiem w zakładach karnych możliwe jest odpowiednie leczenie, pozwalające na uwolnienie się z nałogu, który stanowi podstawową przyczynę popełniania przez takie osoby przestępstw. Kara kryminalna, która ma pełnić wobec sprawców rolę indywidualno-prewencyjną poprzez ich ostrzeżenie, staje się zupełnie bezużyteczna wobec takich sprawców, którzy wymagają w pierwszej kolejności leczenia, a nie ostrzegania.

Piśmiennictwo

1. *Janicki K., Rewerski W.*: Medycyna naturalna. PZWL, Warszawa 1990.
2. *Gossop M.*: Narkomania. Mity i rzeczywistość. PWN, Warszawa 1993, s. 7.
3. *Sobeyko J.*: Raport końcowy badania „Szybka ocena prawa i polityki wobec narkotyków oraz odpowiedź w krajach byłego Związku Radzieckiego oraz w krajach Centralnej i Wschodniej Europy (RPAR). www.rpar.org (10.12.2003).
4. www.soros.ny.org/harm-reduction/whatis.htm (8.06.2007).
5. International Harm Reduction Association. www.ihra.net (11.01.2004).
6. CCSA (1996) Harm Reduction: Concepts and Practice; A Policy Discussion Paper, Canadian Centre on Substance Abuse; National Working Group on Policy. www.ccsa.ca (10.12.2003).
7. *Krajewski K.*: Prawo karne wobec środków odurzających i psychotropowych. Z problematyki teorii kryminalizacji. Archiwum Kryminologii, 1995, 31, 50.
8. DzU z 1966 r., nr 45, poz. 277.
9. DzU z 1976 r., nr 31, poz. 180.
10. DzU z 1995 r., nr 15, poz. 69.
11. Annual Report. International Narcotics Control Board, 2004. www.incb.org/e/role/menu.htm (18.01.2004).
12. Tekst jednolity: Official Journal C, nr 325, 24/12/2002.
13. *Chatterjee S.K.*: The Limitations of the International Drug Conventions. In: Drug Policies in Western Europe. Eds: H.J. Albrecht, A. van Kalmthout. Max-Planck-Institut, Freiburg 1989, 9.
14. DzU z 1951 r., nr 1, poz. 4.
15. DzU z 1985 r., nr 4, poz. 15.
16. DzU z 1997 r., nr 75, poz. 468.
17. DzU z 2001 r., nr 125, poz. 1367.
18. DzU z 1999 r., nr 77, poz. 873; zmiana: DzU z 2004 r., nr 128, poz. 1349.
19. DzU z 2005 r., nr 179, poz. 1485.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 132–137

MARIA SYRYŃSKA, AGATA BUDZYŃSKA

WYSTĘPOWANIE KŁÓW GÓRNYCH JEDNO- I OBUSTRONNIE ZATRZYMANYCH I ICH POŁOŻENIE W ŁUKU ZĘBOWYM W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI I WIEKU

THE INCIDENCE OF UNI- AND BILATERAL IMPACTED MAXILLARY CANINES AND THEIR POSITION IN DENTAL ARCH DEPENDING ON GENDER AND AGE

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 71-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Introduction: Impacted maxillary canines are common problem, which orthodontists often deal with. Definition of its position is not always easy and unequivocal. The aim of this study was evaluation of incidence of uni- and bilateral impacted maxillary canines and their position in dental arch depending on gender and age.

Material and methods: The records of 134 patients' documentation and panoramic views with impacted maxillary canine (IMC) were studied. Study group consisted of 96 women and 38 men in age ranging from 10 to 60 years. First group consisted of 73 patients with unilateral IMC in age ranging from 10 to 60 years. Second group consisted of 61 patients with bilateral IMC in age ranging from 10 to 25 years. Palatal-vestibular position of IMC and their syntopie was defined basing on clinical and radiological study depending on gender and age.

Results: The results were presented in tables. In the first group (patients with unilateral impacted maxillary canine) 44 (60.3%) canines were localized in palatal position, 15 (20.6%) in vestibular position and 14 (19.2%) in axis position. In this group mesial syntopie was found in 33 (45.2%) patients, distal syntopie in 4 (5.5%) patients and vertical position was found in 36 (49.3%) patients. In the second group (patients with bilateral impacted maxillary canines) palatal position of impacted canines was found the most frequently. It constituted above half of patients of the second group. Vestibular position of canines was found in 11.66%, and axis position of canines in 13% of patients. Position's compatibility of canines with mesial syntopie was found in almost half of patients in this group.

Conclusions: The evaluation of position of maxillary impacted canine allows to precise clinical study and thorough analysis of panoramic view. Impacted maxillary canine is more often localized in palatal position and was more often found in women than men. Left canine was more often impacted than the right one in unilateral impacted maxillary canine group.

K e y w o r d s: impacted maxillary canine – localization – panoramic radiograph.

Streszczenie

Wstęp: Zatrzymanie kła górnego to problem, z którym często spotykają się ortodonci. Określenie jego położenia nie zawsze jest łatwe i jednoznaczne.

Celem pracy było określenie lokalizacji kłów górnych jedno- i obustronnie zatrzymanych w stosunku do łuku zębowego w zależności od płci i wieku.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiły pantomogramy oraz karty ortodontyczne pacjentów z zatrzymanym kłem górnym (ZKG) w liczbie 134. Grupy badane stanowiło łącznie 96 kobiet i 38 mężczyzn w wieku 10–60 lat.

Grupę pierwszą tworzyły 73 osoby z jednostronnymi ZKG w wieku 10–60 lat. Grupę drugą stanowiło 61 osób z obustronnym ZKG w wieku 10–25 lat. Na podstawie badania klinicznego i radiologicznego określano przedsionkowo-podniebienną lokalizację ZKG oraz oceniono ich syntopię z uwzględnieniem płci i wieku.

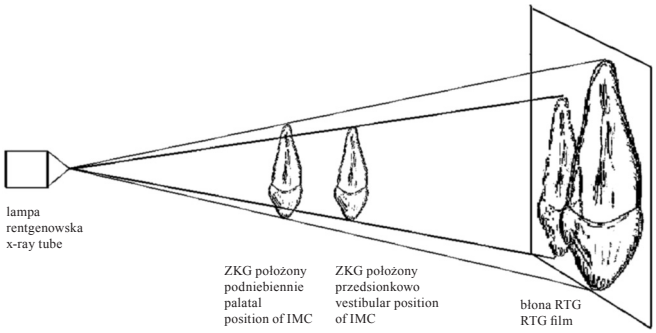
Wyniki: Wyniki badań przedstawiono w tabelach. W grupie pierwszej (pacjenci z jednostronnie zatrzymanym kłem górnym) od strony podniebiennej znajdowały się 44 kły (60,3%), od strony przedsionkowej 15 kłów (20,6%), natomiast w położeniu wyrostkowym było ich 14 (19,2%). Syntopię mezjalną w tej grupie odnotowano u 33 (45,2%) osób, a dystalną tylko w 4 (5,5%) przypadkach, natomiast ułożenia pionowe u 36 osób (49,3%). W grupie drugiej (pacjenci z obustronnie zatrzymanym kłem górnym) podniebiennie zatrzymane kły występowały najczęściej, co stanowiło ponad połowę (54%) osób drugiej grupy, kły położone przedsionkowo stanowiły 11,66%, a wyrostkowo 13% osób. U prawie połowy pacjentów tej grupy stwierdzono nachylenie mezjalne (syntopia) zgodne po prawej i lewej stronie.

Wnioski: Określenie położenia zatrzymanego kła górnego opiera się na dokładnym badaniu klinicznym i wnikliwej analizie zdjęcia pantomograficznego. Zatrzymany kieł górny częściej zlokalizowany jest podniebiennie oraz występuje częściej u kobiet niż mężczyzn. W grupie jednostronnie zatrzymanych kłów górnych zatrzymaniu ulega częściej kieł lewy niż prawy, a obustronnie zatrzymany jest niemal 3-krotnie częściej w osi wyrostka niż jednostronnie.

H a s ł a: zatrzymany kieł górny – położenie – pantomogram.

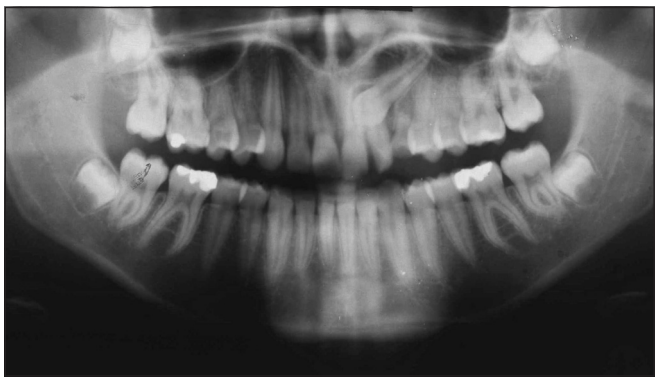
Wstęp

Częstość występowania jedno- lub obustronnego braku kła górnego szacuje się w populacjach pacjentów ortodontycznych 0,9–3,3% [1, 2, 3, 4, 5]. Przyczynami zatrzymania kła górnego (ZKG) są czynniki miejscowe: zaburzenia położenia zawiązka, uraz, torbiel, brak miejsca (silne zwężenie szczęki) lub ogólne (choroby o podłożu genetycznym, choroby układowe) [4]. Ze względu na niepodważalną rolę kła górnego w estetyce twarzy, w leczeniu protetycznym (idealny filar), ortodonci dążą do jego odzyskania. Zatrzymany w kości kieł może być przemieszczony podniebiennie, przedsionkowo lub leżeć w osi wyrostka [6]. Do oceny położenia zatrzymanego kła górnego, oprócz wnikliwego badania klinicznego, konieczne jest wykonanie zdjęcia radiologicznego (zdjęcia pantomograficzne, zgryzowe podniebienia, telerentgenogram, tomografia komputerowa) [7]. Zjawisko paralaksy pozwala na ocenę topografii ZKG na zdjęciu pantomograficznym polegającej na pozornej zmianie wielkości i położenia zatrzymanego zęba (ryc. 1). Zatrzymany kieł górny znajdujący się bliżej lampy (źródła promieniowania), będzie na kliszy dawał obraz powiększony. Dlatego też, za podniebiennym położeniem ZKG (ryc. 2) przemawia powiększony jego obraz i niewyraźne kontury w stosunku do siekacza przyśrodkowego i kła prawidłowo wyrzniętego po stronie przeciwnej oraz bardziej poziome jego położenie. Lokalizacja przedsionkowa (obiekt dalej od lampy, ale bliżej filmu) daje obraz pomniejszony o ostrych obrysach [8]. Stosunek ZKG do okolicznych struktur w płaszczyźnie transwersalnej określa syntopia mezjalna (w przypadku odchylenia korony ZKG w kierunku mezjalnym), dystalna – w przypadku odchylenia korony ZKG w kierunku dystalnym (ryc. 3) oraz położenie w osi wyrostka [9] (ryc. 4).



Ryc. 1. Zjawisko paralaksy wg Clarka

Fig. 1. Phenomenon of parallax according to Clark

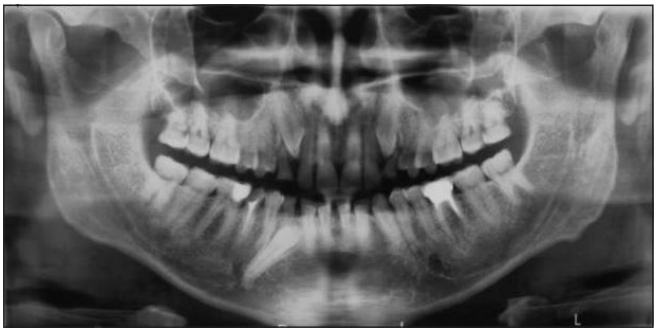


Ryc. 2. Pantomogram przedstawiający lewy ZKG położony podniebiennie wg zjawiska paralaksy

Fig. 2. Panoramic view showing a palatal localisation of the left IMC according to parallax phenomenon

Ryc. 3. Pantomogram przedstawiający syntopię dystalną lewego ZKG

Fig. 3. Panoramic view showing a distal syntopie of the left IMC



Ryc. 4. Pantomogram przedstawiający prawy i lewy ZKG zrotowane wzdłuż osi długiej zębów, zlokalizowane w osi wyrostka (syntopia pionowa) oraz zatrzymany kieł dolny prawy

Fig. 4. Panoramic view showing right and left IMC rotated along axis of teeth – vertical syntopie and impacted mandibular right canine

Celem pracy było określenie lokalizacji kłów górnych jedno- i obustronnie zatrzymanych w stosunku do łuku zębowego w zależności od płci i wieku. Ta diagnostyka w dalszej kolejności ma służyć odzyskaniu kłów zatrzymanych.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły wybrane karty z pantomogramami pacjentów leczonych w Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) w latach 1994–2006 z powodu ZKG. Spośród wszystkich pacjentów, zgłaszających się do leczenia ortodontycznego z powodu ZKG, wybrano te karty ortodontyczne oraz pantomogramy pacjentów, których dane i jakość wykonania pantomogramu pozwoliły na wiarygodną ocenę położenia ZKG, i to one w liczbie 134 stanowiły źródło informacji o lokalizacji ZKG. Grupy badane stanowiło łącznie 96 kobiet i 38 mężczyzn w wieku 10–60 lat (średnia wieku 14 lat i 6 miesięcy). W zebranym materiale wydzielono pacjentów z kłami zatrzymanymi jedno- i obustronnie, po stronie prawej i lewej. Grupę pierwszą tworzyły 73 osoby z pojedynczym ZKG w wieku 10–60 lat (średnia wieku 15 lat), w której 30 osób, to osoby z prawym ZKG i 43 z lewym ZKG. Grupę drugą stanowiło 61 osób z obustronnym ZKG, w wieku 10–25 lat (średnia wieku 14 lat i 1 miesiąc).

Na podstawie badania klinicznego i radiologicznego określano położenie ZKG. Pantomogramy oceniano na negatoskopie, obrysowując ZKG i zęby sąsiadujące na kalce technicznej naklejonej na zdjęciu. Na podstawie zjawiska paralaksy określano przedsionkowo-podniebienną lokalizację ZKG. Ponadto oceniono syntopię ZKG, czyli położenie mezjalno-dystalne na podstawie skierowania korony kła w stosunku do linii środkowej ciała i do zębów sąsiadujących.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tabelach 1–5. W tabeli 1 określono położenia jednostronnie ZKG w kierunku poprzecznym w stosunku do łuku zębowego (podniebiennym, przedsionkowym, w osi wyrostka) z uwzględnianiem płci i wieku grupy badanej. W analizowanym materiale najwięcej kłów zatrzymanych znajdowało się od strony podniebiennej, a od strony przedsionkowej i w położeniu wyrostkowym były zbliżone liczby tych zębów. Wynika z tego, że kły górne ulegają około trzykrotnie częściej zatrzymaniu w położeniu podniebiennym niż policzkowym czy wyrostkowym. U kobiet i u mężczyzn podniebiennemu zatrzymaniu częściej ulegały kły górne po stronie lewej. Zatrzymania kła górnego położone przedsionkowo występowały rzadziej niż położone podniebiennie w proporcji 1:3 (15:44). W osi wyrostka znajdowało się u obu płci razem 14 kłów, a więc porównywalna do położenia przedsionkowego liczba zębów. Z danych zawartych w tabeli wynika, że kły jednostronnie zatrzymane występują trzykrotnie częściej u kobiet niż mężczyzn (56:17), ale może mieć to również związek z częstszym zgłaszaniem się kobiet na wizyty ortodontyczne, a co za tym idzie większym dbaniem o estetykę uzębienia i swój wygląd. Lokalizacja podniebienna jest częstsza zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Średnia wieku dla osób z ZKG położonych podniebiennie wynosiła 14 lat i 3 miesiące, przedsionkowo 15 lat i 7 miesięcy, a w osi wyrostka 13 lat i 7 miesięcy.

T a b e l a 1. **Położenie podniebienne, przedsionkowe i wyrostkowe jednostronnie ZKG zależnie od płci i wieku w grupie badanej**

T a b l e 1. **Palatal, vestibular and in axis position of unilateral IMC depending on gender and age in studied group**

Płeć Gender	Położenie ZKG / Position of IMC															Razem Total	
	podniebienne / palatal					przedsionkowe / vestibular					wyrostkowe / in axis						
	prawe right		lewe left		średnia wieku average age	prawe right		lewe left		średnia wieku average age	prawe right		lewe left		średnia wieku average age		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%
Kobiety Female	14	19,17	20	27,4	15,20	5	6,8	7	9,60	17,5	4	5,5	6	8,2	13,9	56	76,71
Mężczyźni Male	3	4,10	7	9,6	13,30	2	2,7	1	1,40	13,7	2	2,7	2	2,7	13,5	17	23,29
Razem Total	17	23,28	27	37,0	14,25	7	9,5	8	10,95	15,6	6	8,2	8	10,9	13,7	73	100,00

W tabeli 2 oceniono położenie jednostronnie ZKG w stosunku do długości łuku zębowego (syntopia), z uwzględnieniem płci i wieku. Syntopię mesjalną i pionową odnotowano u porównywalnej liczby badanych, natomiast dystalną tylko w 4 przypadkach. U kobiet najczęściej kieł górny ulegał zatrzymaniu po stronie lewej w położeniu pionowym w stosunku do długości łuku. Wśród mężczyzn ponad połowa wykazywała syntopię pionową. Syntopia dystalna występowała tylko u kobiet po stronie lewej. Średnia wieku u osób z syntopią mesjalną wynosiła około 16 lat, pionową 13 lat 3 miesiące, dystalną 13 lat i 6 miesięcy.

W tabeli 3 określono położenie kłów obustronnie zatrzymanych: u 39 osób 78 zębów (64%) położonych było podniebiennie, u 9 osób – 17 zębów (14%) przedsionkowo, a u 13 osób – 27 zębów (22%) zlokalizowanych było w osi wyrostka. Większość z nich ułożona była zgodnie po stronie prawej i lewej.

W tabeli 4 przedstawiono położenie ZKG w stosunku poprzecznym do łuku zębowego u osób z kłem obustronnie zatrzymanym (grupa druga) z uwzględnieniem płci i wieku. Z tej grupy wydzielono dwie podgrupy: pierwszą ze zgodnym położeniem ZKG po stronie prawej i lewej (44 osoby)

T a b e l a 2. **Syntopia jednostronnie ZKG z uwzględnieniem płci i wieku w grupie badanej**

T a b l e 2. **Syntopie of unilateral IMC depending on gender and age in studied group**

Płeć Gender	Syntopia ZKG / Syntopie IMC															Razem Total	
	mezjalna / mesial					pionowa / vertical					dystalna / dystal						
	prawe right		lewe left		średnia wieku average age	prawe right		lewe left		średnia wieku average age	prawe right		lewe left		średnia wieku average age		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%
Kobiety Female	14	19,17	12	16,43	17,70	9	12,32	17	23,30	13,40	0	0	4	5,5	13,5	56	76,71
Mężczyźni Male	2	2,70	5	6,80	14,00	5	6,80	5	6,80	13,10	0	0	0	0,0	–	17	23,29
Razem Total	16	21,91	17	23,28	15,85	14	19,10	22	30,13	13,25	0	0	4	5,5	13,5	73	100,00

T a b e l a 3. **Położenie kłów obustronnie zatrzymanych**

T a b l e 3. **The localisation of bilateral impacted maxillary canines**

Położenie Localisation	Osoby / Persons		Zęby / Teeth		W tym kły zatrzymane położone niezgodnie In this impacted canines localised incompatibly	
	n	%	n	%	n	%
Podniebienne / Palatal	39	64	78	64	6	4,9
Przedsionkowe / Vestibular	9	15	17	14	6	4,9
Wyrostkowe / In axis	13	21	27	22	5	4,2
Razem / Total	61	100	122	100	17	14,0

T a b e l a 4. **Położenie podniebienne, przedsionkowe i wyrostkowe obustronnie ZKG w relacji do płci i wieku w grupie badanej**

T a b l e 4. **Palatal, vestibular and in axis position of bilateral IMC in relation to gender and age in studied group**

Płeć Gender	Zgodność położenia kłów Position's compatibility of canines									Niezgodność położenia kłów Position's incompatibility of canines									Razem Total	
	podniebienne palatal			przedsionkowe vestibular			wyrostkowe in axis			podniebienno--przedsionkowe palatal-vestibular			podniebienno--wyrostkowe palatal-in axis			przedsionkowo--wyrostkowe vestibular-in axis				
	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%
Kobiety Female	25	40,98	15,6	3	4,9	11,7	3	4,9	12,70	2	3,3	17,00	3	4,9	13,30	4	6,6	12,75	40	65,6
Meżczyźni Male	8	13,11	13,2	0	0,0	0,0	5	8,2	11,80	4	6,6	14,50	3	4,9	12,00	1	1,6	13,00	21	34,4
Razem Total	33	54,10	14,4	3	4,9	11,7	8	13,1	12,25	6	9,9	15,75	6	9,8	12,65	5	8,2	12,90	61	100,0

T a b e l a 5. **Syntopia obustronnie ZKG w relacji do płci i wieku w grupie badanej**

T a b l e 5. **Syntopie of bilateral IMC in relation to gender and age in studied group**

Płeć Gender	Zgodność położenia kłów Position's compatibility of canines									Niezgodność położenia kłów Position's incompatibility of canines									Razem Total	
	mesjalna mesial			pionowa vertical			dystalna dystal			mesjalno--pionowa mesial-vertical			mesjalno--dystalna mesial-dystal			pionowo--dystalna vertical-dystal				
	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%	śr. wieku average age	n	%
Kobiety Female	20	32,78	16,30	13	21,31	13,2	1	1,6	14	5	8,20	11,7	1	1,6	12	0	0	0	40	65,6
Mężczyźni Male	9	14,75	14,00	9	14,75	12,0	0	0,0	0	3	4,90	12,7	0	0,0	0,0	0	0	0	21	34,4
Razem Total	29	47,60	15,15	22	36,06	12,6	1	1,6	14	8	13,11	12,2	1	1,6	12	0	0	0	61	100,0

oraz drugą z niezgodnym położeniem (17 osób). W przypadku zgodności położenia podniebiennie zatrzymane kły występowały najczęściej (54%). Zatrzymane kły górne położone przedsionkowo stanowiły 4,9%, a wyrostkowo 13% osób z grupy kłów górnych obustronnie zatrzymanych. W podgrupie osób, u których stwierdzono niezgodność położenia kłów najczęstsze było położenie podniebienno-przedsionkowe i podniebienno-wyrostkowe. U kobiet stwierdzono prawie dwukrotnie wyższą zgodność położenia podniebiennego ZKG, niż w przypadku mężczyzn. Najwyższą średnią wieku miały osoby z obustronnie ZKG w przypadku niezgodnej lokalizacji podniebienno-przedsionkowej, a najniższą w przedsionkowej lokalizacji zgodnego położenia kłów.

Położenie kłów zatrzymanych obustronnie w relacji do długości łuku zębowego z uwzględnieniem płci i wieku grupy drugiej przedstawiono w tabeli 5. Spośród 61 osób 29 wykazywało nachylenie mezjalne zgodne po stronie prawej i lewej. Niższy był odsetek kłów ustawionych pionowo i dystalnie. Najwyższą średnią wieku miały osoby z obustronnie ZKG przy obustronnej syntopii mezjalnej, a najniższą – 12 lat w mezjalno-dystalnej niezgodności położenia kłów.

U kobiet i mężczyzn najczęściej spotykana była syntopia pionowa w przypadku jednostronnie ZKG oraz mezjalna i pionowa w przypadku obustronnie ZKG.

Dyskusja

Problem jedno- lub obustronnie ZKG jest często spotykany i opisywany w piśmiennictwie przez wielu autorów [1–14]. Proponują oni wiele metod radiologicznej oceny położenia ZKG i postępowania ortodontyczno-chirurgicznego. Ortodonci często starają się sprowokować samoistne wyrznięcie kła, stwarzając dla niego miejsce w łuku, aby odsłonięcie chirurgiczne odbyło się najbliżej płaszczyzny zgryzowej [1, 5]. *Kokitch* [10] opisuje kryteria, które ortodonta powinien ocenić przed chirurgicznym odsłonięciem ZKG:

1) ocena pozycji przedsionkowo-podniebiennej korony ZKG;

2) ocena położenia pionowego ZKG w powiązaniu do połączenia śluzówkowo-dziąsłowego (połączenia błony śluzowej zębodołu i dziąsła);

3) ocena ilości dziąsła w okolicy zatrzymanego zęba.

W badanym materiale Zakładu Ortodoncji PAM spośród 134 pacjentów z ZKG stwierdzono na pantomogramach jednostronne ZKG u 54,5% osób, a obustronnie u 45,5%. Wśród jednostronnie ZKG, 30 to kły prawe, a 43 – lewe. Jednostronnie ZKG aż 60,3% to kły zlokalizowane podniebiennie, 20,6% przedsionkowo, a 19,2% w osi wyrostka. *Fox i wsp.* [11] w swoich badaniach stwierdzili, że spośród jednostronnie ZKG 39% to kły prawe, a 61% to kły lewe, spośród których połowa zlokalizowana była podniebiennie. *Mlosek i wsp.* [12] w swoim materiale o zatrzymanych kłach (górnych i dolnych) stwierdzili, że aż 72% ulega przemieszczeniu w kierunku podniebiennym lub językowym, 24% leży w osi wyrostka, a tylko 4% przedsionkowo. Według *Gavel* i *Dermaut* [13] zatrzymany kieł zlokalizowany jest w 50–85% pacjentów podniebiennie, zaś wg *Kokitcha* [10] ZKG w 1/3 przypadków zlokalizowany jest przedsionkowo i/lub pionowo w wyrostku zębodołowym, a 2/3 podniebiennie, przy czym wyniki własne są bliższe danym wg *Mloska i wsp.*, co może wynikać z przyczyn etnograficznych [12].

W piśmiennictwie brak jest danych na temat położenia przedsionkowo-podniebiennego obustronnie ZKG. Z kolei w badaniach własnych odnotowano wśród obustronnie ZKG najczęściej zgodne położenie kła – podniebienne po stronie prawej i lewej. Ponadto zaobserwowano częstsze występowanie ZKG u kobiet zgłaszających się do ortodonty z tym problemem niż u mężczyzn, zarówno w grupie osób z jedno- {3,3:1 (56:17)}, jak i obustronnie ZKG {1,9:1 (40:21)}. Podobne wyniki uzyskał *Grande i wsp.* [14] w przypadku jednostronnie ZKG, u którego stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,2:1 (20:15), a obustronnie 2:1 (8:4). Niezależnie jednak od płci i wieku oraz jedno- czy obustronnego ZKG u badanych, wolą oni odzyskać kieł własny niż odbudowywać go protetycznie po wcześniejszej ekstrakcji.

Wnioski

1. Badanie kliniczne i dokładna analiza zdjęcia pantomograficznego pozwala określić położenie ZKG.

2. Znajomość zjawiska paralaksy umożliwia ustalenie położenia przedsionkowo-podniebiennego ZKG, który częściej zlokalizowany jest podniebiennie, co dobrze rokuje jego odzyskaniu.

3. Zatrzy many kieł górny częściej występuje u kobiet niż mężczyzn w grupie jedno- i obustronnie zatrzymanych kłów górnych lewych niż prawych.

Piśmiennictwo

1. *Bishara S.E.*: Impacted maxillary canines: A review. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 1992, 101, 159–171.
2. *Grover P.S., Lorton L.*: The incidence of unerupted permanent teeth related clinical cases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1985, 59, 420–425.
3. *Kramer R.M., Williams A.C.*: The incidence of impacted teeth. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1970, 29, 237–241.
4. *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.
5. *Szarmach I.*: Wpływ położenia ZKG i gęstości kości w strefie ich zatrzymania na przebieg i wynik postępowania terapeutycznego [Maszynopis powielany]. Akademia Medyczna w Białymstoku, Białystok 2004.
6. *Jacoby H.*: The etiology of maxillary canine impactions. Am. J. Orthod. 1983, 84, 2, 125–132.
7. *Schmuth G.P.F., Freisfeld M., Koster O., Schuller H.*: The application of computerized tomography (CT) in cases of impacted maxillary canines. Eur. J. Orthod. 1992, 14 (4), 296–301.
8. *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.
9. *Syryńska M., Budzyńska A., Miedzik M., Wędrychowska-Szulc B.*: Położenie zatrzymanych kłów górnych. Forum Ortod. 2007, 3, 73–81.
10. *Kokitch V.G.*: Surgical and orthodontic management of impacted maxillary canines. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthoped. 2004, 126, 3, 278–283.
11. *Fox N.A., Fletcher G.A., Horner K.*: Localizing maxillary canines using dental panoramic tomography. Br. Dent. J. 1995, 179, 416–420.
12. *Mlosek K., Kozłowski J., Thun-Szretter K.*: Zdjęcia panoramiczne a postępy w diagnostyce radiologicznej zębów zatrzymanych. Czas Stomatol. 1986, 39 (7), 437–449.
13. *Gavel V., Dermaut L.*: The effect of tooth position on image of unerupted canines of panoramic radiographs. Eur. J. Orthod. 1999, 21 (5), 551–560.
14. *Grande T., Stolze A., Goldbecher H., Kahl-Nieke B.*: The displaced maxillary canine – a retrospective study. J. Ortofac. Orthop. 2006, 67, 441–449.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 138–145

MAŁGORZATA CHRUŚCIEL-NOGALSKA

OCENA STANU UKŁADU STOMATOGNATYCZNEGO U NOSICIELEK MUTACJI GENU *BRCA1* PRZED I PO PROFILAKTYCZNEJ ADNEKSEKTOMII – CZĘŚĆ I: OCENA STANU UKŁADU STOMATOGNATYCZNEGO U MŁODYCH NOSICIELEK MUTACJI GENU *BRCA1**

EVALUATION OF STOMATOGNATHIC SYSTEM IN *BRCA1* GENE MUTATION CARRIERS BEFORE AND AFTER PROPHYLACTIC ADNEXECTOMY PART I: EVALUATION OF STOMATOGNATHIC SYSTEM IN YOUTH *BRCA1* GENE MUTATION CARRIERS*

Zakład Protetyki Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Bogumiła Frączak*

Summary

Introduction: Identification of abnormalities of stomatognathic organ can be useful in diagnostics of genetic disorders including genetic syndromes with predisposition to malignancy. Until now, no studies have been performed in order to find whether *BRCA1* gene mutation might correlate with stomatognathic abnormalities.

The aim of the study was to evaluate whether any characteristic changes within masticatory system may be found in healthy *BRCA1* gene mutation carriers.

Material and methods: Thirty *BRCA1* gene female mutation carriers aged 21–39 years, citizens of Szczecin, have been studied. The studied women were healthy patients of the Hereditary Cancer Center, Szczecin, Poland, who never underwent any chemoprevention or prophylactic adnexectomy. The control group constituted 60 healthy, age-matched, randomly selected females from general practitioner offices of the Szczecin Shipyard Outpatient Department "Porta Medyk Sp. z o.o.". The complete dental exam was performed in all studied women. Additionally, panoramic radiograms were performed.

Results: The significant differences between studied and control groups have been found in the frequency of malocclusion and in the status of periodontium. Significantly more sextants with periodontal pockets 4–5 mm deep were found in the group of patients with mutation than in the control group. The incidence of moderate and severe malocclusion was more than twofold lower in the *BRCA1* group when compared with the control group.

Conclusions: It supports conclusion that incidence of moderate and severe malocclusion is at least not increased among *BRCA1* carriers. For the rest of the studied parameters significant differences between studied and control groups were not found.

K e y w o r d s: *BRCA1* – stomatognathic system.

Streszczenie

Wstęp: Rozpoznanie zaburzeń w układzie stomatognatycznym może odgrywać duże znaczenie w diagnostyce różnicowej niektórych zespołów dziedzicznej predyspozycji

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Jan Lubiński.* Oryginalny maszynopis obejmuje: 169 stron, 1 rycinę, 66 tabel, 162 pozycje piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Jan Lubiński* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 169 pages, 1 figure, 66 tables, 162 references.

do nowotworów. Nie badano dotychczas czy u nosicielek mutacji genu *BRCA1* występują charakterystyczne zmiany w układzie stomatognatycznym, które mogłyby być pomocne we wczesnej diagnostyce tego zespołu.

Celem pracy była ocena stanu układu stomatognatycznego u zdrowych nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 30 nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 21–39 lat. Były to losowo wybrane zdrowe, nie poddane chemoprewencji ani profilaktycznej adneksektomii pacjentki Onkologicznej Poradni Genetycznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 w Szczecinie. Grupę kontrolną stanowiło 60 wybranych losowo kobiet, sparowanych co do wieku grupy badanej, należących do Niepublicznego Stoczniowego Zakładu Opieki Zdrowotnej Porta Medyk Sp. z o.o. w Szczecinie. U wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie stomatologiczne oraz wykonano zdjęcia pantomograficzne uzębienia.

Wyniki: Wśród nosicielek mutacji genu *BRCA1* zauważono istotnie częstsze występowanie patologicznych kieszonek przyzębnych o głębokości 4–5 mm. W grupie tej istotnie rzadziej występowały natomiast średnio i ciężko nasilone wady zgryzu. Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie pomiędzy nosicielkami mutacji genu *BRCA1* a grupą kontrolną w ocenie pozostałych parametrów.

Wnioski: Zmiany w genach związanych z zaburzeniami rozwojowymi najprawdopodobniej występują ze zmniejszoną częstotliwością u nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

H a s ł a: *BRCA1* – układ stomatognatyczny.

Wstęp

Zespoły, w których występuje znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy, określa się mianem zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. W części z nich obok zmian ogólnoustrojowych występują zaburzenia w układzie stomatognatycznym, np. w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej jelita grubego – zespole Gardnera, zespole Peutz–Jeghersa, zespole guzów przytarczyc i guzów szczęk oraz w zespole Simpsona–Golaba–Behmela [1, 2, 3, 4]. Zmiany patologiczne w narządzie żucia mogą znacznie wyprzedzać pojawienie się ognisk nowotworowych w innych narządach [5, 6, 7].

W 1994 r. w chromosomie 17q21 wyizolowano gen *BRCA1*, jeden z genów odpowiedzialnych za dziedziczną predyspozycję do zachorowań na raka piersi i jajnika. W zespole *BRCA1* stwierdzamy konstytucyjną mutację genu *BRCA1*. U nosicielek mutacji *BRCA1* ryzyko zachorowania na raka piersi wynosi ok. 50–80%, a na raka jajnika – 40% [8]. U nosicielek mutacji genu *BRCA1* z rakiem jajnika występuje zwiększone do ok. 10% ryzyko raków jajowodu i otrzewnej. Liczba zdiagnozowanych nosicielek mutacji stale wzrasta. Raki piersi i jajnika zależne od *BRCA1* cechuje zdecydowanie młodszy średni wiek zachorowania (większość nosicielek mutacji choruje przed 50. r.ż.), a także obustronność oraz szybkie tempo rozrastania się guzów – w ponad 90% przypadków w chwili rozpoznania wykazują one trzeci (G3) stopień morfologicznej złośliwości [9, 10, 11]. U nosicielek mutacji *BRCA1* raki piersi/jajnika w I° zaawansowania wykrywa się jedynie w ok. 10% przypadków [12, 13]. Dlatego też w rodzinach z mutacjami genu *BRCA1* bardzo duże znaczenie odgrywa profilaktyka przeciwnowotworowa. Nie badano dotychczas, czy u nosicielek mutacji genu *BRCA1* występują charakterystyczne zmiany w układzie stomatognatycznym, które mogłyby być pomocne we wczesnej diagnostyce tego zespołu.

Celem pracy była ocena stanu układu stomatognatycznego u zdrowych nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

Materiał i metody

Charakterystyka badanych pacjentów

Grupę badaną stanowiło 30 nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 21–39 lat (średnia wieku wynosiła 28,1 ± 5,8 lat), mieszkanek Szczecina. Były to losowo wybrane zdrowe, nie poddane chemoprewencji (tamoxifenem lub innym antyestrogenem), ani profilaktycznej adneksektomii, pacjentki Onkologicznej Poradni Genetycznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 w Szczecinie. Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne i rodzaje mutacji genu *BRCA1* wykrytych w grupie badanej I zestawiono w tabeli 1.

Wśród pacjentek 14 pochodziło z rodzin z zespołem dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (HBC-SS), 4 z zespołem dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (HOC) oraz 12 z zespołem dziedzicznego raka piersi–jajnika (HBOC).

Grupę kontrolną stanowiło 60 wybranych losowo kobiet sparowanych co do wieku (ten sam rok kalendarzowy urodzenia) grupy badanej I, należących do Niepublicznego Stoczniowego Zakładu Opieki Zdrowotnej Porta Medyk Sp. z o.o. w Szczecinie.

Na podstawie danych z wywiadu ustalono, że żadna z badanych kobiet nie była uzależniona od tytoniu ani od alkoholu.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie stomatologiczne oraz wykonano zdjęcia pantomograficzne uzębienia. Badanie stomatologiczne zostało przeprowadzone w warunkach gabinetu stomatologicznego, w oświetleniu sztucznym przy użyciu lusterka, zgłębnika oraz kalibrowanej sondy periodontologicznej WHO-621. Wyniki badania nanoszono na indywidualną kartę badania. Dokonano oceny:

1) stanu higieny jamy ustnej z zastosowaniem zmodyfikowanego wskaźnika higieny jamy ustnej (OHI-S) [14];

2) stanu uzębienia stosując średnią liczbę PUW (Próchnica Ubytki Wypełnienia) [15];

3) braków zębowych w oparciu o klasyfikacje: topograficzną *Galasińskiej-Landsbergerowej* [16] i okluzyjno-morfologiczną Eichnera [17];

4) uzupełnień protetycznych z zastosowaniem skali *Malejewskiej* i *Graf* [18] oraz potrzeb leczenia protetycznego;

Tabela 1. **Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne i rodzaje mutacji genu *BRCA1* wykrytych w grupie badanej**

Table 1. **Pedigree and clinical characteristics and type of *BRCA1* gene mutations detected in studied group**

Lp. No.	Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne Pedigree and clinical characteristics	Rodzaj mutacji Type of mutation
1	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC
2	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
3	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
4	HBC-SS def.	Ex 5 – C61G
5	HBOC susp.	Ex 11 – 4153delA
6	HBOC def.	Ex 5 – C61G
7	HBC-SS def.	Ex 11 – 4153delA
8	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
9	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
10	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
11	HOC def.	Ex 5 – C61G
12	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC
13	HOC susp.	Ex 5 – C61G
14	HBOC def.	Ex 11 – 4153delA
15	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
16	HOC def.	Ex 11 – 4153delA
17	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC
18	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC
19	HBOC def.	Ex 5 – C61G
20	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
21	HBOC def.	Ex 11 – 4153delA
22	HBC-SS def.	Ex 5 – C61G
23	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
24	HBC-SS susp.	Ex 5 – C61G
25	HOC def.	Ex 20 – 5382insC
26	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC
27	HBC-SS susp.	Ex 5 – C61G
28	HBOC def.	Ex 5 – C61G
29	HBC-SS def.	Ex 20 – 5382insC
30	HBOC def.	Ex 20 – 5382insC

5) stanu przyzębia w oparciu o grupowy wskaźnik periodontologicznych potrzeb leczniczych (CPITN) [19] oraz ruchomości zębów wg skali *Halla* [20];

6) objawów parafunkcji narządu żucia oraz starcia zębów wg skali Martina [15];

7) stanu stawów skroniowo-żuchwowych korzystając ze wskaźnika anamnestycznego i klinicznego dysfunkcji skroniowo-żuchwowej M. Helkimo [21];

8) nieprawidłowości zębowych i zgryzowych;

9) zmian w twardych tkankach niepróchnicowego pochodzenia.

Zanalizowano także zdjęcia pantomograficzne uzębienia. Ocenę istotności różnic między częstościami poszczególnych kategorii badanych cech jakościowych przeprowadzono stosując test niezależności χ^2 lub test niezależności χ^2 z poprawką Yatesa. Zgodność rozkładu wieku pacjentek oraz wartości wskaźnika OHI-S w grupach badanej i kontrolnej z rozkładem normalnym sprawdzono stosując test Shapiro–Wilka. Wartości wskaźników OHI oraz PUW w badanych grupach porównano, stosując test U Manna–Whitneya. Dopuszczalne prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu) ustalono jako $p = 0,05$.

W ocenie poziomu istotności testu przyjęto następującą skalę:

- $p < 0,05$ – różnica istotna statystycznie,
- $p < 0,01$ – różnica bardzo istotna statystycznie,
- $p < 0,001$ – różnica wysoce istotna statystycznie.

Na przeprowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Wyniki

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że jedynymi cechami istotnie różniącymi grupę nosicielek mutacji genu *BRCA1* od grupy kontrolnej była częstość występowania średnio i ciężko nasilonych wad zgryzu oraz patologicznych kieszonek przyzębnych o głębokości 4–5 mm. Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie pomiędzy nosicielkami mutacji genu *BRCA1* a grupą kontrolną w ocenie stanu higieny jamy ustnej, stanu uzębienia, braków zębowych, uzupełnień protetycznych i potrzeb leczenia protetycznego, parfunkcji narządu żucia, stanu stawów skroniowo-żuchwowych, zmian w twardych tkankach niepróchnicowego pochodzenia oraz w ocenie zdjęć pantomograficznych.

Liczbę pacjentek wg najwyższego kodu objawów chorobowych grupowego wskaźnika periodontologicznego (CPI) zestawiono w tabeli 2. Tylko 16,7% kobiet z mutacją oraz 25% z grupy kontrolnej miało zdrowe przyzębie we wszystkich sekstantach. Liczba osób, u których jako najcięższy objaw kliniczny wystąpiło wyłącznie krwawienie z dziąseł przy delikatnym zgłębnikowaniu była niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 13,3% i 25%). Podobnie kształtował się procent kobiet, u których stwierdzono obecność kamienia nazębnego nad- lub poddziąsłowego oraz nawisających brzegów wypełnień lub koron (odpowiednio 10% i 18,3%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W tabeli 3 przedstawiono kategorie periodontologicznych potrzeb leczniczych (TN) u zbadanych pacjentek. Potrzeby lecznicze miało 83,3% pacjentek z mutacją genu *BRCA1* oraz 75% pacjentek z grupy kontrolnej. Większość, bo 70% w grupie badanej oraz 50% w grupie kontrolnej, zakwalifikowano do drugiej kategorii potrzeb leczniczych. Żadna z kobiet nie wymagała leczenia kompleksowego (trzecia kategoria potrzeb leczniczych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W tabeli 4 przedstawiono odsetek sekstantów uzębienia z poszczególnymi wartościami wskaźnika CPITN. Ogólnie przebadano 180 sekstantów w grupie badanej oraz 360 sekstantów w grupie kontrolnej. Ilość sekstantów wyłączonych z badania kształtowała się na poziomie 2,8% w grupie kobiet z mutacją oraz 4,4% w grupie kontrolnej. Zdrowe przyzębie wystąpiło odpowiednio w 32,8% i 33,3% sek-

T a b e l a 2. **Liczba i procent pacjentek w grupach badanej i kontrolnej wg najwyższego kodu objawów chorobowych grupowego wskaźnika periodontologicznego (CPI) oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 2. **Number and percent of patients in studied and control groups with maximum value of community periodontal index code (CPI) and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Kod objawów chorobowych CPI CPI index code									
	0		1		2		3		4	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)
Liczba pacjentek Number of patients	5	15	4	15	3	11	18	19	0	0
%	16,7	25	13,3	25	10	18,3	60	31,7	0	0
p	NS		NS		NS		< 0,05		–	

n – liczebność grupy / number of patients; p – poziom istotności / level of significance; NS – nieistotne statystycznie / non-significant

T a b e l a 3. **Periodontologiczne potrzeby lecznicze (TN) w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 3. **Treatment needs categories (TN) in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Kategoria potrzeb leczniczych TN Treatment needs category TN							
	0		1		2		3	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)
Liczba pacjentek Number of patients	5	15	4	15	21	30	0	0
%	16,7	25	13,3	25	70	50	0	0
p	NS		NS		NS		–	

n – liczebność grupy / number of patients; p – poziom istotności / level of significance; NS – nieistotne statystycznie / non-significant

T a b e l a 4. **Liczba i procent sekstantów uzębienia w zależności od kodu objawów chorobowych grupowego wskaźnika periodontologicznego (CPI) w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 4. **Number and percent of sextants depending on the community periodontal index code (CPI) in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Kod objawów chorobowych CPI CPI index code											
	0		1		2		3		4		sekstanty wyłączone excluded sextants	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)
Liczba sekstantów (6n) Number of sextants (6n)	59	120	62	145	24	53	30	26	0	0	5	16
%	32,8	33,3	34,4	40,3	13,3	14,7	16,7	7,2	0	0	2,8	4,4
p	NS		NS		NS		< 0,001		–		NS	

n – liczebność grupy / number of patients; 6n – liczba sekstantów / number of sextants; p – poziom istotności / level of significance, NS – nieistotne statystycznie / non-significant

stantów. W 34,4% sekstantów grupy badanej oraz 40,3% kontrolnej jedynym objawem było krwawienie z dziąseł po delikatnym zgłębnikowaniu. Liczba sekstantów z wartością kodu 2. wskaźnika wystąpiła z przybliżoną częstością w obu grupach (13,3% i 14,7%). Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie między grupami. Natomiast istotnie więcej sekstantów z kieszonkami przyzębnymi o głębokości 4–5 mm znaleziono w grupie pacjentek z mutacją (16,7%) niż w grupie kontrolnej (7,2%, różnica wysoce istotna statystycznie, $p < 0,001$). W żadnej grupie nie występowały kieszonki przyzębne o głębokości powyżej 6 mm.

Wśród obserwowanych nieprawidłowości zębowych najczęściej spotykano zaburzenia liczby oraz kształtu zębów. Braki zawiązków zębów zaobserwowano u 16,7% nosicielek mutacji genu *BRCA1* oraz u 13,3% pacjentek w grupie kontrolnej, a zaburzenia kształtu w postaci dodatkowych guzków odpowiednio u 3,3% oraz u 5% badanych. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W tabeli 5 przedstawiono częstości występowania wad zgryzu. Liczba osób ze zgryzem prawidłowym była wyższa u kobiet z mutacją genu *BRCA1* (43,3%) niż u pozostałych (30%), ale różnica nie była statystycznie istotna. W grupie badanej wystąpiło natomiast ponad dwa razy mniej średnio i ciężko nasilonych wad zgryzu niż w grupie kontrolnej (20% i 43,3%, różnica istotna statystycznie, $p < 0,05$). Lekkie wady wynikające z nieprawidłowości położenia zębów zaobserwowano odpowiednio u 36,7% oraz 26,7% kobiet (różnica nieistotna statystycznie).

Dyskusja

U kobiet z mutacją genu *BRCA1* wśród wad zgryzu najczęściej spotykano lekkie nieprawidłowości, jak zaburzenia położenia pojedynczych zębów w postaci nachyleń wzdłuż lub w poprzek wyrostka zębodołowego, przesunięć oraz rotacji, a średnio i ciężko nasilone wady zgryzu występowały dwa razy rzadziej niż w grupie kontrolnej.

Według *Nakaty* etiologia wad zgryzu jest złożona i wieloczynnikowa [22]. Istotną rolę czynników genetycznych w powstawaniu wad zgryzu podkreślają badania dotyczące bliźniąt jedno- i dwujajowych oraz progenii w rodzinie Habsburgów. Udział czynników genetycznych w patogenezie wad zgryzu jest wg autora trudny do oceny, gdyż na okluzję mają wpływ wielkość i lokalizacja zębów, morfologia kości twarzoczaszki, otaczających tkanek miękkich oraz czynniki środowiskowe, np. nieprawidłowe nawyki. Na podstawie badań na bliźniętach stwierdzono, że dziedziczenie wpływa na wielkość i kształt zębów. Natomiast na lokalizację zębów istotniejszy wpływ wywierają czynniki środowiskowe. Na morfologię kości twarzoczaszki oprócz uwarunkowań genetycznych ważny wpływ mają czynniki środowiskowe [22]. Rodzinnie występująca hipodoncja pojawia się w przypadku mutacji w blokach genów homeotycznych *MSX1* (4p16.1) oraz *PAX9* (14q12-q13). Gen *PAX9* związany jest z oligodoncją spowodowaną brakiem trzonowców, natomiast gen *MSX1* – drugich przedtrzonowców i trzecich trzonowców [23]. Szerokość zębów w wymiarze mezjalno-dystalnym jest dziedziczona poligenowo z wyraźnie zaznaczonymi wpływami środowiskowymi i jest w większym stopniu uwarunkowana genetycznie niż wielkość wyrostków zębodołowych. W przypadku wielkości szczęki i żuchwy oprócz dziedziczenia poligenowego bardziej zaznaczają się wpływy epigenetyczne związane z wielkością twarzoczaszki, morfologią i czynnością mięśni i tkanek miękkich. Współdziałanie poligenii i czynników środowiskowych zostało określone jako wieloczynnikowy system genetyczny [24]. Etiologia wad zgryzu może wywodzić się z wieloczynnikowego systemu genetycznego. W przypadku wad dotylnych stwierdzono addytywne dziedziczenie poligenowe z różnie nasilonym wpływem czynników środowiskowych (np. nawyk ssania czy oddychanie przez usta). W powstawaniu wad doprzednich udział czynników środowiskowych jest mniejszy. Etiologia zgryzu otwartego odpowiada wieloczynnikowemu systemowi genetycznemu z większym udziałem czynników środowiskowych w zgryzie otwartym częściowym przednim (np. nawyk ssania, przerost migdałków podniebiennych) [24]. Badania epidemiologiczne częstości występowania wad zgryzu w Polsce dotyczą najczęściej dzieci oraz młodzieży do 18. r.ż. Dla grup zbliżonych wiekiem do grupy nosicielek mutacji genu *BRCA1* i grupy kontrolnej (młodzież 18-letnia oraz studenci) częstość występowania średnio i ciężko nasilonych wad zgryzu wynosi około 20–45% [25, 26, 27, 28].

T a b e l a 5. **Częstość występowania wad zgryzu w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 5. **Frequency of malocclusion in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Zgryz prawidłowy Normal occlusion		Wady zgryzu / Malocclusion			
			lekkie / mild		średnio i ciężko nasilone moderate and severe	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 60)
Liczba pacjentek Number of patients	13	18	11	16	6	26
%	43,3	30	36,7	26,7	20	43,3
p	NS		NS		< 0,05	

n – liczebność grupy / number of patients; p – poziom istotności / level of significance; NS – nieistotne statystycznie / non-significant

Na podstawie wyników badań własnych można stwierdzić, że mutacjom genu *BRCA1* nie towarzyszy zwiększona częstość występowania średnio i ciężko nasilonych wad zgryzu. Tak więc wydaje się, że nosicielstwo mutacji *BRCA1* zasocjowane jest z układami genetycznymi niepredysponującymi do dużego stopnia wad rozwojowych. Podobne tendencje opisali *Menkiszak i wsp.*, którzy stwierdzili u nosicielek mutacji genu BRCA1 mniejszą częstość występowania torbielakogruczolaków jajnika w porównaniu z grupą kontrolną [29]. Obecnie trwają badania nad identyfikacją genów odgrywających kluczową rolę w powstawaniu wrodzonych wad rozwojowych. Dla prawidłowego funkcjonowania rozwijającego się organizmu niezbędne jest współdziałanie wielu szlaków sygnałowych. Jednym z nich jest szlak rozpoczynający się od białek Sonic hedgehog (SHH) [23, 30]. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia tego szlaku są odpowiedzialne za powstawanie licznych anomalii rozwojowych, a w późniejszym okresie życia za dysregulację cyklu komórkowego i powstawanie nowotworów. Geny Sonic hedgehog zostały zlokalizowane na chromosomie 7 (7q36) jako geny kontrolujące prawidłowy przebieg procesu embriogenezy. Białka SHH warunkują prawidłową migrację i różnicowanie się komórek w ośrodkowym układzie nerwowym, ustalenie przednio-tylnej osi kończyn oraz prawidłowe różnicowanie somitów jamy brzusznej [31, 32]. Mutacje w obrębie genów *SHH* powodują powstanie holoprosencefalii [33]. Wystąpienie anomalii rozwojowych może być spowodowane również zaburzeniem biosyntezy cholesterolu, który bierze udział w aktywacji białek SHH. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza uwarunkowany genetycznie niedoborem reduktazy Δ7-dehydrocholesterolu jest uważany za prototyp wczesnych zaburzeń rozwojowych. Gen odpowiedzialny za powstanie tego zespołu znajduje się na chromosomie 11 (11q12-13). Na obraz kliniczny tego zespołu składa się charakterystyczna dysmorfia w obrębie twarzoczaszki, wrodzona wada serca, nieprawidłowości narządów jamy brzusznej, anomalie kończyn oraz zewnętrznych narządów płciowych u chłopców [30, 34]. W dalszym etapie omawianego szlaku dochodzi do połączenia białek SHH z receptorem komórkowym złożonym z dwóch podjednostek: Smoothened (SMOH) oraz Patched (PTCH-1 i PTCH-2). Mutacje germinalne w obrębie genów *PTCH* zostały opisane w nowotworach, np. raku podstawnokomórkowym i rdzeniaku [30, 35, 36]. Geny *PTCH* odgrywają również rolę w powstawaniu torbieli i włókniaków jajnika [37]. Kolejny etap transdukcji w szlaku SHH stanowią białka GLI (GLI1-GLI4). Geny *GLI1-GLI3* odgrywają rolę we wczesnym okresie rozwoju zawiązków zębów, np. mutacje genu *GLI2* związane są z nieprawidłowym rozwojem siekaczy szczęki [38]. Czynniki szlaku białek SHH na poziomie komórkowym wchodzą w reakcje z genami *TWIST* (7p21), które są również genami regulatorowymi w procesie rozwoju oraz onkogenami. Mutacje tych genów są odpowiedzialne m.in. za wystąpienie anomalii czaszkowych [23, 30]. Innym przykładem genów kontrolujących proces embriogenezy jest rodzina genów homeotycznych *HOX* (*homeobox genes*). Zidentyfikowano 39 genów *HOX* skupionych w 13 grupach rozmieszczonych na chromosomach: 7 (*HOXA*), 17 (*HOXB*), 12 (*HOXC*) i 2 (*HOXD*) [39]. Podobnie jak geny *SHH*, geny *HOX* kontrolują przebieg procesu embriogenezy, np. geny *HOXA9* i *HOXA10* odgrywają rolę we wczesnej hematopoezie, natomiast *HOXA9-13* i *HOXD9-13* związane są z rozwojem kończyn [23, 40]. Mutacje genu *HOXD13* zostały opisane w synpolidaktylii, genu *HOXA11* – w zroście promieniowo-łokciowym połączonym z trombocytopenią, natomiast genów *HOXA9,10,11,13* – w wadach rozwojowych żeńskich narządów rozrodczych [23]. Innym przykładem jest rodzina genów Forkhead-box (*FOX*), złożona z 43 genów: *FOXE3-FOXD2* w locus położonym na chromosomie 1p33, *FOXQ1-FOXF2-FOXC1* – w locus 6p25.3 oraz *FOXF1-FOXC2-FOXL1* – w locus 16q24.1. Opisano ekspresję *FOXH1* oraz *FOXO1* mRNA w embrionalnych komórkach macierzystych. Deregulacja genów *FOX* ma związek z powstawaniem wrodzonych wad rozwojowych, cukrzycy oraz z karcynogenezą. Anomalie rozwojowe powstają na skutek mutacji genów *FOXC1*, *FOXC2*, *FOXE1*, *FOXE3*, *FOXL2*, *FOXN1*, *FOXP2* i *FOXP3* [41]. Inną grupę genów związanych z występowaniem defektów rozwojowych stanowią geny homeotyczne *NK*. Mutacje genu *NKX2.5* powodują wrodzone wady serca oraz anomalie sercowo-naczyniowe [23, 42].

Wyniki uzyskane z badań własnych oraz dane literaturowe wskazują, że u nosicielek mutacji genu *BRCA1* najprawdopodobniej nie dochodzi do zaburzeń w obrębie genów odpowiedzialnych za powstawanie anomalii rozwojowych, jak np. *SHH*, *HOX*, *FOX*, *NK*.

U 60% nosicielek mutacji genu *BRCA1* w badaniach własnych znaleziono patologiczne kieszonki przyzębne o głębokości 4–5 mm. Zmiany w przyzębiu miały głównie charakter niejednorodny, gdyż u większości pacjentek wartości kodu wskaźnika CPITN w poszczególnych sekstantach były różne. U żadnej z pacjentek grupy badanej i grupy kontrolnej nie odnotowano patologicznych kieszonek dziąsłowych o głębokości powyżej 6 mm. Na podstawie badań epidemiologicznych stanu narządu żucia polskiej populacji przeprowadzonych przez *Jańczuka* w 1995 r. odnotowano u osób w wieku 35–44 lata występowanie kieszonek przyzębnych o głębokości 4–5 mm u 27,4% oraz o głębokości powyżej 6 mm – u 5% badanych [43]. Według tego autora w zespole czynników etiopatogenetycznych chorób przyzębia najistotniejszą rolę odgrywa czynnik zapaleniotwórczy. Stan zapalny dziąsła powstaje w wyniku patogennego działania czynników bakteryjnych płytki bakteryjnej. Dłuższe utrzymywanie się stanu zapalnego dziąsła doprowadza do jego rozszerzania się na głębiej leżące tkanki przyzębia. Klinicznie najistotniejszym tego objawem jest wędrówka przyczepu nabłonkowego doprowadzająca do powstania kieszonki przyzębnej [44]. W przypadku nieleczenia długotrwała obecność płytki bakteryjnej doprowadza do całkowitej odzapalnej degradacji ozębnej i resorpcji przegród międzyzębowych kości wyrostka zębodołowego oraz w konsekwencji do utraty uzębienia [45]. Rolę drugorzędną w etiopatogenezie chorób

przyzębia odgrywają czynniki: urazowe (zgryz urazowy, nawisające wypełnienia i uzupełnienia protetyczne, kamień nazębny) oraz ogólnoustrojowe (ciężkie schorzenia ogólne, zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, defekty genetyczne, niektóre leki, dieta), które modyfikują przebieg choroby [44, 45, 46, 47].

W badaniach własnych nosicielki mutacji genu *BRCA1* były ogólnie zdrowe i nie przyjmowały żadnych leków, nie były poddawane chemoprewencji ani profilaktycznej adneksektomii oraz nie były uzależnione od tytoniu. Ze względu na złożoną etiopatogenezę chorób przyzębia trudno jest jednoznacznie stwierdzić, dlaczego u tych pacjentek zauważono większą częstość występowania kieszonek przyzębnych o głębokości 4–6 mm w porównaniu z grupą kontrolną. Najprawdopodobniej jest to konsekwencja niedostatecznej higieny jamy ustnej. Wynik ten może być również błędem wynikającym z krótkiej serii badanych przypadków. Nie można także wykluczyć, że nosicielki mutacji genu *BRCA1* są bardziej podatne na powstawanie zmian zapalnych w tkankach przyzębia. Periodontopatie zostały opisane jako składowe obrazów klinicznych niektórych zespołów uwarunkowanych genetycznie, w których występuje upośledzenie czynności komórek uczestniczących w odpowiedzi obronnej gospodarza lub nieprawidłowości elementów strukturalnych przyzębia [45]. Przykładem tego jest typ IV, VIII i IX zespołu Ehlersa–Danlosa, w którym występują ultrastrukturalne zaburzenia kolagenu, zespół Haima–Munka, w którym defekt tkankowy dotyczy keratyny i nabłonków, hipofosfatazja – brak cementu korzeniowego oraz zespół Papillon–Lefevre, w którym występują nieprawidłowości anatomiczne cementu korzeniowego, więzadeł ozębnej, nabłonka przyczepu oraz upośledzenie chemotaksji neutrofilów, co usposabia do kolonizacji kieszonek dziąsłowych przez patogenną mikroflorę [45, 48, 49]. Genetyczne czynniki mogą modelować immunologiczną i zapalną odpowiedź gospodarza oraz obraz kliniczny choroby [50, 51]. Zauważono, że osoby z polimorfizmem genu kodującego TNF-α zlokalizowanego na chromosomie 6. wykazują większą produkcję TNF-α oraz zwiększoną podatność na zapalenie przyzębia [50]. Na częstsze występowanie choroby przyzębia narażeni są również pacjenci z polimorfizmem genu kodującego IL-1β, który znajduje się na chromosomie 2q13 [52]. Genotypy te nie są bezpośrednią przyczyną choroby przyzębia, ale wzmagają zapalenie w obecności czynnika bakteryjnego [51].

Identyfikacja zwiększonego ryzyka chorób przyzębia u nosicielek mutacji genu *BRCA1* mogłaby mieć znaczenie kliniczne – być może u tych pacjentek należałoby podejmować aktywne leczenie chorób przyzębia w najwcześniejszych fazach.

Wnioski

Zmiany w genach związanych z zaburzeniami rozwojowymi najprawdopodobniej występują ze zmniejszoną częstotliwością u nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

Piśmiennictwo

1. *Hobbs M.R., Pole A.R., Pidwirny G.N., Rosen I.B., Zarbo R.j., Coon H. et al.*: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the HRPT2 locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. Am. J. Hum. Genet. 1999, 64 (2), 518–525.
2. *Su G.H., Hruban R.H., Bansal R.K., Bova G.S., Tang D.J., Shekker M.C. et al.*: Germline and somatic mutations of the *STK11/LKB1* Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. Am. J. Pathol. 1999, 154 (6), 1835–1840.
3. *Takeda Y.*: Multiple cemental lesions in the jaw bones of patient with Gardner's syndrome. Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. 1987, 411 (3), 253–256.
4. *Taniyama T., Kitai N., Iguchi Y., Murakami S., Yanagi M., Takada K.*: Craniofacial morphology in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Cleft Palate Craniofac. J. 2003, 40 (5), 550–555.
5. *Edwards M., Reid J.S.*: Multiple endocrine neoplasia syndrome type IIb: a case report. Int. J. Paediatr. Dent. 1998, 8 (1), 55–60.
6. *Jędrusik-Pawłowska M., Borgiel-Marek H., Drugacz J., Adamczyk W.*: Zewnątrzkostne kostniaki wieloogniskowe. Czas. Stomatol. 1999, 52 (12), 815–822.
7. *Marzec-Koronczewska Z.*: Zespół Gardnera – zaburzenia kostne i zębowe. Stom. Współcz. 2001, 8 (2), 33–38.
8. *Antoniou A., Pharoah P.D.P., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al.*: Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet. 2003, 72 (5), 1117–1130.
9. *Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Narod S.A., Lenoir G.M., Tonin P. et al.*: Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and *BRCA1* and *BRCA2* gene linkage. Cancer, 1996, 15, 77 (4), 697–709.
10. *Martin A.M., Blackwood M.A., Antin-Ozerkis D., Shih H.A., Calzone K., Colligon T.A. et al.*: Germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. J. Clin. Oncol. 2001, 15, 19 (8), 2247–2253.
11. *Menkiszak J., Jakubowska A., Gronwald J., Rzepka-Górska I., Lubiński J.*: Hereditary ovarian cancer: summary of 5 years of experience. Ginekol. Pol. 1998, 69 (5), 283–287.
12. *Górski B., Jakubowska A., Huzarski T., Gronwald J., Byrski T., Stawicka M. et al.*: Postępy w profilaktyce, diagnostyce i leczeniu nowotworów u nosicielek mutacji *BRCA1*. Nowotwory, 2002, 52 (supl. 3), 123–127.
13. Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Ed. J. Lubiński. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2003.
14. *Skomro P.*: Wartości średnie wskaźnika OHI a rzeczywisty stan higieny jamy ustnej. Mag. Stom. 1996, 6, 59–62.
15. *Jańczuk Z., Ciągło A.*: Podstawy epidemiologii chorób narządu żucia. Centrum Edukacji Medycznej, Warszawa 1999, 35–57.
16. *Galasińska-Landsbergerowa J.*: Protetyka Stomatologiczna. PZWL, Warszawa 1977.
17. *Eichner K.*: Handatlas der zahnärztlichen Prothetik. Carl Hanser Verlag, München 1962.
18. *Malejewska D., Graf A.*: Stan uzupełnień protetycznych oraz potrzeby leczenia protetycznego u wybranej grupy osób w zaawansowanym wieku. Protet. Stomatol. 1987, 37 (5), 229–234.
19. *Dembowska E.*: Ocena stanu przyzębia i periodontologicznych potrzeb leczniczych u osób w wieku 35–44 lat w Polsce. [Maszynopis powielany]. Pom. Akad. Med. wSzczecinie, Szczecin 1992.
20. *Hall W.B.*: Decision making in periodontology. Mosby-Year Book, St. Louis 1993.
21. *Wigdorowicz-Makowerowa N.*: Mioartropatie skroniowo-żuchwowe. In: Zaburzenia czynnościowe narządu żucia. Ed. N. Wigdorowicz-Makowerowa. PZWL, Warszawa 1984, 61–92.
22. *Nakata M.*: Genetics in oral-facial growth and diseases. Int. Dent. J. 1995, 45 (4), 227–244.
23. *Stevenson R.E., Hall J.G.*: Human malformations and related anomalies. Oxford University Press, New York 2006.

24. *Ehmer U.*: Etiologia i patogeneza wad zgryzu. In: Ortodoncja I. Rozwój struktur ustno-twarzowych i diagnostyka. Ed. P. Diedrich. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2000, 74–107.
25. *Emerich-Poplatek K., Adamowicz-Klepalska B., Kaczmarczyk J., Maraszkiewicz-Kulesza M.*: Stan zgryzu populacji w wieku rozwojowym z województwa gdańskiego. Czas. Stomatol. 1999, 52 (5), 301–306.
26. *Krawczuk-Molęda E., Szewczyk M., Lipski M.*: Ocena stanu uzębienia i przyzębia oraz częstość występowania wad zgryzu u studentów stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Czas. Stomatol. 1996, 49 (4), 245–248.
27. *Mielnik-Błaszczak M., Dudzik A., Borowska M.*: Ocena stanu narządu żucia u młodzieży w wieku 16, 17 i 18 lat. Prz. Stom. Wieku Rozwoj. 1993, 1/2, 39–41.
28. *Rusiniak-Kubik K., Spiechowicz E., Gawor E., Kowalczyk W.*: Ocena narządu żucia 446 osób w wieku 20–25 lat w aspekcie potrzeb i planowania leczenia protetycznego. Protet. Stomatol. 1998, 48 (5), 263–268.
29. *Menkiszak J., Brzosko M., Górski B., Fliciński J., Jakubowska A., Żebiełowicz D. et al.*: Ovarian cystadenoma as a characteristic feature of families with hereditary ovarian cancers unassociated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. J. Appl. Genet. 2004, 45 (2), 255–263.
30. *Jezela-Stanek A., Krajewska-Walasek M.*: Szlak sygnałowy białek Sonic hedgehog. Pediatr. Pol. 2003, 78 (3), 221–228.
31. *Johnson R.L., Riddle R.D., Laufer E., Tabin C.*: Sonic hedgehog: a key mediator of anterior-posterior patterning of the limb and dorso-ventral patterning of axial embryonic structures. Biochem. Soc. Trans. 1994, 22 (3), 569–574.
32. *Riddle R.D., Johnson R.L., Laufer E., Tabin C.*: Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. Cell, 1993, 75 (7), 1401–1416.
33. *Ming J.E., Muenke M.*: Holoprosencephaly: from Homer to Hedgehog. Clin. Genet. 1998, 53 (3), 155–163.
34. *Krajewska-Walasek M., Gradowska W., Ryzyko J., Socha P., Chmielik J., Szapłyko W. et al.*: Further delineation of the classical Smith-Lemli-Opitz syndrome phenotype at different patient ages: clinical and biochemical studies. Clin. Dysmorphol. 1999, 8 (1), 29–40.
35. *Smyth I., Narang M.A., Evans T., Heimann C., Nakamura Y., Chenevix--Trench G. et al.*: Isolation and characterization of human patched 2 (PTCH2), a putative tumor suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. Hum. Mol. Genet. 1999, 8 (2), 291–297.
36. *Taylor M.D., Liu L., Raffel C., Hui C.C., Mainprize T.G., Zhang X. et al.*: Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. Nat. Genet. 2002, 31 (3), 306–310.
37. *Levanat S., Musani V., Komar A., Oreskovic S.*: Role of the hedgehog/patched signaling pathway in oncogenesis: a new polimorphism in the *PTCH* gene in ovarian fibroma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004, 1030, 134–143.
38. *Weyna E., Wiechowska-Dobosz M.*: Osteoporoza a narząd żucia w świetle współczesnych badań. Czas. Stomatol. 1998, 51 (1), 3–8.
39. *Chen K.N., Gu Z.D., Ke Y., Li J.Y., Shi X.T., Xu G.W.*: Expresssion of 11 HOX genes is deregulated in esophageal squamous cell carcinoma. Clin. Cancer Res. 2005, 11 (3), 1044–1049.
40. *Ferrell C.M., Dorsam S.T., Ohta H., Humphries R.K., Derynck M.K., Haqq C. et al.*: Activation of stem-cell specific genes by HOXA9 and HOXA10 homeodomain proteins in CD34 human cord blood cells. Stem Cells, 2005, 23 (5), 644–655.
41. *Katoh M., Katoh M.*: Human *FOX* gene family. Int. J. Oncol. 2004, 25 (5), 1495–500.
42. *Wang L.H., Chmelik R., Tang D., Nirenberg M.*: Identification and analysis of vnd/NK-2 homeodomain binding sites in genomic DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102 (20), 7097–7102.
43. *Jańczuk Z.*: Stan narządu żucia polskiej populacji. Nowa Stom. 1997, 3, 45–49.
44. *Jańczuk Z., Banach J.*: Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. PZWL, Warszawa 1995.
45. *Konopka T.*: Zapalenia przyzębia a choroby ogólnoustrojowe – przegląd piśmiennictwa. Stom. Współcz. 2001, 8 (2), 12–19.
46. *Beck J.D., Slade G.D.*: Epidemiology of periodontal diseases. Curr. Opin. Periodontol. 1996, 3, 3–9.
47. *Konopka T.*: Genetyczne czynniki ryzyka w progresywnych zapaleniach przyzębia. Czas. Stomatol. 1997, 50 (11), 740–748.
48. *Hart T.C.*: Genetic considerations of risk in human periodontal disease. Curr. Opin. Periodontol. 1994, 3–11.
49. *Liu R., Cao C., Meng H., Tang Z.*: Leukocyte functions in 2 cases of Papillon-Lefevre syndrome. J. Clin. Periodontol. 2000, 27 (1), 69–73.
50. *McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D.*: Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. Nature, 1994, 371 (6497), 508–510.
51. *Stawicka R., Górska R.*: Wpływ czynników genetycznych na występowanie chorób przyzębia na podstawie piśmiennictwa. Nowa Stom. 1999, 4 (3), 21–22.
52. *Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G., Pirk F.W. et al.*: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 1997, 24 (1), 72–77.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 146–154

MAŁGORZATA CHRUŚCIEL-NOGALSKA

OCENA STANU UKŁADU STOMATOGNATYCZNEGO U NOSICIELEK MUTACJI GENU *BRCA1* PRZED I PO PROFILAKTYCZNEJ ADNEKSEKTOMII – CZĘŚĆ II: OCENA STANU UKŁADU STOMATOGNATYCZNEGO U NOSICIELEK MUTACJI GENU *BRCA1* PO PROFILAKTYCZNEJ ADNEKSEKTOMII*

EVALUATION OF STOMATOGNATHIC SYSTEM IN *BRCA1* GENE MUTATION CARRIERS BEFORE AND AFTER PROPHYLACTIC ADNEXECTOMY – PART II: EVALUATION OF STOMATOGNATHIC SYSTEM IN *BRCA1* GENE MUTATION CARRIERS AFTER PROPHYLACTIC ADNEXECTOMY*

Zakład Protetyki Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Bogumiła Frączak*

Summary

Introduction: Prophylactic adnexectomy is widely used for cancer risk reduction in women with *BRCA1* gene mutations. Adnexectomy significantly reduces ovarian/salpinx/peritoneum cancer risk to 5% and breast cancer risk to 30–40%.

The aim of the study was evaluation of influence of prophylactic adnexectomy in *BRCA1* gene female mutation carriers on stomatognathic system.

Material and methods: Thirty *BRCA1* gene female mutation carriers aged 43–56 years, patients of the Hereditary Cancer Center in Szczecin, one year after prophylactic adnexectomy have been studied. The control group consisted the same patients, but had been studied before adnexectomy. Females with *BRCA1* gene mutations have not received any hormone replacement therapy since the adnexectomy. They were divided into 2 subgroups: Y – women before menopause and Z – women after menopause.

The complete dental exam was performed in all patients. Additionally, panoramic radiograms were performed.

Results: Patients after prophylactic oophorectomy revealed higher rates of periodontal pockets 4–5 mm deep and increase of complaints such as: gingival bleeding following brushing, oral dryness and burning.

Conclusions: In conclusion, especially premenopausal women with *BRCA1* gene mutations after surgical menopause should use short-term hormone replacement therapy to alleviate oral discomfort. Short-term hormone replacement therapy use does not negate the protective effect of prophylactic adnexectomy on breast cancer risk reduction in *BRCA1* gene mutation carriers.

K e y w o r d s: *BRCA1* – stomatognathic system – adnexectomy.

Streszczenie

Wstęp: Jedną z metod profilaktyki przeciwnowotworowej u nosicielek mutacji genu *BRCA1* jest adneksektomia. Usunięcie przydatków u tych kobiet zmniejsza ryzyko rozwoju

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Jan Lubiński*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 169 stron, 1 rycinę, 66 tabel, 162 pozycje piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Jan Lubiński* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 169 pages, 1 figure, 66 tables, 162 references.

raka jajnika–jajowodu/otrzewnej do ok. 5% oraz raka piersi do ok. 30–40%.

Celem pracy była ocena wpływu profilaktycznej adneksektomii u nosicielek mutacji genu *BRCA1* na stan układu stomatognatycznego.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 30 zdrowych nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 43–56 lat, u których wykonano badanie stomatologiczne rok po profilaktycznej adneksektomii. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki grupy badanej, jednak zbadane stomatologicznie bezpośrednio przed profilaktyczną adneksektomią. Nosicielki mutacji genu *BRCA1* nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej w okresie po adneksektomii. Zostały one podzielone na 2 podgrupy: Y – pacjentki przed menopauzą oraz Z – pacjentki po menopauzie.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono pełne badanie stomatologiczne. Dodatkowo wykonano zdjęcia pantomograficzne uzębienia.

Wyniki: Nosicielki mutacji genu *BRCA1* rok po profilaktycznej adneksektomii istotnie częściej skarżyły się na krwawienie z dziąseł przy szczotkowaniu zębów, suchość oraz uczucie pieczenia – palenia w jamie ustnej. Zauważono wzrost liczby sekstantów uzębienia z kieszonkami przyzębnymi o głębokości 4–5 mm, pogorszenie stanu higieny jamy ustnej oraz wzrost liczby zębów usuniętych (U) i średniej liczby PUW (Próchnica Ubytki Wypełnienia). Dolegliwości te częściej dotyczyły kobiet, które przed zabiegiem adneksektomii były przed menopauzą.

Wnioski: U nosicielek mutacji po adneksektomii stwierdzono szereg zaburzeń stomatologicznych, które tłumaczyć można niedoborami hormonalnymi. W celu zachowania odpowiedniej jakości życia hormonalna terapia zastępcza wydaje się niezbędna u nosicielek mutacji genu *BRCA1* po profilaktycznej adneksektomii, zwłaszcza w wieku przedmenopauzalnym.

H a s ł a: *BRCA1* – układ stomatognatyczny – adneksektomia.

Wstęp

U nosicielek mutacji genu *BRCA1* bardzo duże znaczenie odgrywa profilaktyka przeciwnowotworowa. Usunięcie przydatków u tych pacjentek zmniejsza ryzyko rozwoju raka jajnika–jajowodu/otrzewnej do około 5% oraz raka piersi do około 30–40%. W Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie profilaktyczna adneksektomia jest zalecana u wszystkich nosicielek mutacji *BRCA1* po przekroczeniu 35.–40. r.ż. Wśród pacjentek Centrum ok. 85% akceptuje tę formę profilaktyki [1].

Zmniejszająca się ilość hormonów sterydowych po menopauzie inicjuje wystąpienie różnie nasilonych zmian zapalno-zanikowych nie tylko w narządzie rodnym, ale i w jamie ustnej [2]. Do najczęściej opisywanych dolegliwości należą suchość błony śluzowej spowodowana spadkiem ilości wydzielania śliny oraz uczucie pieczenia – palenia w jamie ustnej. Pacjentki skarżą się również na zaburzenia odczuwania smaku oraz na przykry zapach z ust. Odnotowano także postmenopauzalne zmiany w przyzębiu [3, 4, 5, 6]. Towarzyszą temu trudności z użytkowaniem uzupełnień protetycznych, a częstemu powstawaniu odleżyn może towarzyszyć kancerofobia [2]. Istotnym problemem kobiet w tej grupie wiekowej jest rozwijająca się osteoporoza, która występuje średnio 10–15 lat po ustaniu miesiączkowania [7].

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat wpływu profilaktycznej adneksektomii i obniżenia poziomu estrogenów na stan układu stomatognatycznego u nosicielek mutacji genu *BRCA1*.

Celem pracy była ocena wpływu profilaktycznej adneksektomii u nosicielek mutacji genu *BRCA1* na stan układu stomatognatycznego.

Materiał i metody

Charakterystyka badanych pacjentów

Grupę badaną stanowiło 30 nosicielek mutacji genu *BRCA1*, u których wykonano badanie stomatologiczne rok po profilaktycznej adneksektomii. Badania wykonano u zdrowych nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 43–56 lat (średnia wieku wynosiła 48,7 ± 4,1 lat), pacjentek Onkologicznej Poradni Genetycznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 w Szczecinie. Wszystkie pacjentki zostały poddane profilaktycznej adneksektomii w 2002 i 2003 r. w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne, rodzaje mutacji genu *BRCA1* wykrytych w grupie badanej, wskazania do profilaktycznej adneksektomii oraz wiek, w którym wykonano zabieg u opisywanych pacjentek, przedstawiono w tabeli 1.

Wśród pacjentek 16 pochodziło z rodzin z zespołem dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (HBC-SS), 5 z zespołem dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (HOC) oraz 9 z zespołem dziedzicznego raka piersi-jajnika (HBOC).

Grupę kontrolną stanowiły pacjentki grupy badanej, jednak zbadane stomatologicznie bezpośrednio przed profilaktyczną adneksektomią.

Na podstawie danych z wywiadu stwierdzono, że żadna z kobiet nie była uzależniona od tytoniu ani od alkoholu. Z badań wykluczono osoby z bezzębiem. Pacjentki nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w okresie po adneksektomii.

Przed wykonaniem profilaktycznej adneksektomii u nosicielek mutacji genu *BRCA1* oznaczono poziom 17-β-estradiolu (E2) i folitropiny (FSH) w surowicy krwi. Badania przeprowadzono w Pracowni Hormonów i Markerów Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii

T a b e l a 1. **Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne, rodzaje mutacji genu *BRCA1* wykrytych w grupie badanej, wskazania do profilaktycznej adneksektomii oraz wiek, w którym wykonano zabieg**

T a b l e 1. **Pedigree and clinical characteristics, type of *BRCA1* gene mutations detected in studied group, prophylactic adnexectomy indications and patient's age**

Lp. No.	Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne Pedigree and clinical characteristics	Rodzaj mutacji Type of mutation	Adneksektomia Adnexectomy	
			wskazania / indications	wiek (lata) age (years)
1	HBOC def.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation + myoma uteri	43
2	HOC def.	4153delA	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation + cystis ovarii sin.	43
3	HBC-SS susp.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation + leiomyoma	43
4	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	44
5	HBOC susp.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	44
6	HBC-SS def.	4153delA	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	44
7	HBC-SS def.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	45
8	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	45
9	HBOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	45
10	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	45
11	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	47
12	HBC-SS def.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	47
13	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	47
14	HBC-SS susp.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	48
15	HBOC susp.	4153delA	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	48
16	HBC-SS def.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	48
17	HBOC def.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	49
18	HOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	50
19	HBOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	50
20	HOC susp.	C61G	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	50
21	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	51
22	HBC-SS susp.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	52
23	HOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	53
24	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	53
25	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	53
26	HBOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	53
27	HOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	55
28	HBOC def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	55
29	HBC-SS def.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation	55
30	HBOC susp.	5382insC	nosicielstwo mutacji / carrier state of mutation + polypus cervicalis	56

Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PAM w Szczecinie metodami immunoenzymatycznymi wg testów Abbott. Pacjentki miesiączkujące wykonywały badania w fazie folikularnej (8–12 dzień) cyklu miesiączkowego.

Dane o miesiączkowaniu oraz wyniki badań biochemicznych stanowiły podstawę podziału grupy nosicielek mutacji genu *BRCA1* na dwie podgrupy: do podgrupy Y zakwalifikowano 11 pacjentek przed menopauzą, w wieku 43–47 lat (średnia wieku 44,4 ± 1,2 lat) – lp. 1–11; do podgrupy Z zakwalifikowano 19 pacjentek po menopauzie, w wieku 47–56 (średnia wieku 51,2 ± 2,9 lat) – lp. 12–30.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie stomatologiczne oraz wykonano zdjęcia pantomograficzne uzębienia. Badanie stomatologiczne zostało przeprowadzone w warunkach gabinetu stomatologicznego, w oświetleniu sztucznym przy użyciu lusterka, zgłębnika oraz kalibrowanej sondy periodontologicznej WHO-621. Wyniki badania nanoszono na indywidualną kartę badania. Dokonano oceny:

1) stanu higieny jamy ustnej z zastosowaniem zmodyfikowanego wskaźnika higieny jamy ustnej (OHI-S) [8];

2) stanu uzębienia stosując średnią liczbę PUW (Próchnica Ubytki Wypełnienia) [9];

3) braków zębowych w oparciu o klasyfikacje: topograficzną *Galasińskiej-Landsbergerowej* [10] i okluzyjno-morfologiczną *Eichnera* [11];

4) uzupełnień protetycznych z zastosowaniem skali *Malejewskiej* i *Graf* [12] oraz potrzeb leczenia protetycznego;

5) stanu przyzębia w oparciu o grupowy wskaźnik periodontologicznych potrzeb leczniczych (CPITN) [13] oraz ruchomości zębów wg skali *Halla* [14];

6) objawów parafunkcji narządu żucia oraz starcia zębów wg skali Martina [9];

7) stanu stawów skroniowo-żuchwowych, korzystając ze wskaźnika anamnestycznego i klinicznego dysfunkcji skroniowo-żuchwowej M. Helkimo [15];

8) dolegliwości ze strony narządu żucia;
9) przebiegu leczenia stomatologicznego na podstawie wywiadu.

Zanalizowano także stopień zaniku części zębodołowej trzonu żuchwy na zdjęciach pantomograficznych uzębienia za pomocą wskaźnika resorpcji wyrostka zębodołowego (*residual ridge resorption* – RRR) wg K.E. Wical i C.C. Swoope w modyfikacji *Ortmana i wsp.* [16].

Do oceny istotności różnic między częstościami poszczególnych kategorii badanych cech jakościowych zastosowano test McNemary. Zgodność rozkładu wieku pacjentek oraz wartości wskaźnika OHI-S w grupach badanej i kontrolnej z rozkładem normalnym sprawdzono, stosując test Shapiro–Wilka. Wartości wskaźników OHI oraz PUW w badanych grupach porównano, stosując test kolejności par Wilcoxona. Dopuszczalne prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu) ustalono na $p = 0,05$. W ocenie poziomu istotności testu przyjęto następującą skalę:

– $p < 0,05$ – różnica istotna statystycznie,
– $p < 0,01$ – różnica bardzo istotna statystycznie,
– $p < 0,001$ – różnica wysoce istotna statystycznie.

Na przeprowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Wyniki

W grupie nosicielek mutacji genu *BRCA1* rok po profilaktycznej adneksektomii zauważono istotny wzrost wartości wskaźnika higieny OHI-S. Pogorszenie stanu higieny jamy ustnej dotyczyło pacjentek, które przed zabiegiem profilaktycznej adneksektomii były przed menopauzą (54,5%, różnica istotna statystycznie, $p < 0,05$).

Liczba zębów usuniętych w grupie nosicielek mutacji genu *BRCA1* była istotnie wyższa rok po profilaktycznej adneksektomii niż przed zabiegiem (różnica istotna statystycznie, $p < 0,05$). Średnia liczba PUW była wyższa rok po profilaktycznej adneksektomii niż przed zabiegiem (różnica wysoce istotna statystycznie, $p < 0,001$) – tabela 2. W grupie nosicielek mutacji genu *BRCA1*, które przed zabiegiem profilaktycznej adneksektomii były przed menopauzą, różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$), natomiast u nosicielek w wieku postmenopauzalym różnica ta była wysoce istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W grupie nosicielek mutacji genu *BRCA1* rok po profilaktycznej adneksektomii zaobserwowano wzrost liczby sekstantów uzębienia z kieszonkami przyzębnymi o głębokości 4–5 mm (54,4%) w stosunku do stanu przed zabiegiem (38,3%, $p < 0,001$, różnica wysoce istotna statystycznie) – tabela 3. Wzrost ten był największy w podgrupie nosicielek mutacji genu BRCA1, które przed zabiegiem profilaktycznej adneksektomii były przed menopauzą (odpowiednio: 63,6% oraz 30,3%, $p < 0,001$, różnica wysoce istotna statystycznie).

Nosicielki mutacji genu *BRCA1* rok po profilaktycznej adneksektomii istotnie częściej skarżyły się na krwawienie z dziąseł przy szczotkowaniu zębów, suchość oraz uczucie pieczenia – palenia w jamie ustnej (tab. 4). Krwawienie z dziąseł przy szczotkowaniu zębów występowało u 46,7% pacjentek po profilaktycznej adneksektomii oraz u 26,7% przed zabiegiem ($p < 0,05$, różnica istotna statystycznie). Na suchość w jamie ustnej skarżyło się 40% nosicielek po adneksektomii oraz 16,7% przed zabiegiem ($p < 0,05$, różnica istotna statystycznie). Uczucie pieczenia – palenia w jamie ustnej zgłosiło 33,3% pacjentek po adneksektomii oraz 13,3% przed zabiegiem ($p < 0,05$, różnica istotna statystycznie). Pomimo braku istotności w statystycznej ocenie różnic, dolegliwości te częściej występowały w podgrupie pacjentek, które przed zabiegiem profilaktycznej adneksektomii były przed menopauzą.

Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie wśród nosicielek mutacji genu *BRCA1* przed i po profilaktycznej adneksektomii w ocenie braków zębowych, uzupełnień protetycznych i potrzeb leczenia protetycznego, parfunkcji narządu żucia, stanu stawów skroniowo-żuchwowych, przebytego leczenia stomatologicznego oraz stopnia zaniku części zębodołowej trzonu żuchwy na zdjęciach pantomograficznych.

T a b e l a 2. **Charakterystyka rozkładu liczby zębów z próchnicą (P), usuniętych (U), z wypełnieniami (W) i średniej liczby PUW w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 2. **The mean decayed (D), missing (M), filled (F) teeth scores in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Charakterystyka rozkładu badanej zmiennej Distribution charakteristics of studied variable	P D		U M		W F		PUW DMF	
	grupa badana studied group	grupa kontrolna control group	grupa badana studied group	grupa kontrolna control group	grupa badana studied group	grupa kontrolna control group	grupa badana studied group	grupa kontrolna control group
n	30	30	30	30	30	30	30	30
Min.–Max.	0–5	0–8	0–26	0–25	0–21	0–21	11–29	11–29
Q1–Q3	0–4	1–3	4–17	4–17	5–12	4–12	19–23	18–21
Mediana Median	2	2	8,5	8	8,5	7,5	20	19,5
p	NS		< 0,05		NS		< 0,001	

n – liczebność grupy / number of patients; (min–max) – zakres zmienności / range of variability; Q1 – kwartyl pierwszy / lower quartile; Q3 – kwartyl trzeci / upper quartile; p – poziom istotności / level of significance; NS – nieistotne statystyczne / non-significant

T a b e l a 3. **Liczba i procent sekstantów uzębienia w zależności od kodu objawów chorobowych grupowego wskaźnika periodontologicznego (CPI) w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 3. **Number and percent of sextants depending on the community periodontal index code (CPI) in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Kod objawów chorobowych CPI CPI index code											
	0		1		2		3		4		sekstanty wyłączone excluded sextants	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)
Liczba sekstantów (6n) Number of sextants (6n)	3	5	3	5	19	47	98	69	8	6	49	48
%	1,7	2,8	1,7	2,8	10,6	26,1	54,4	38,3	4,4	3,3	27,2	26,7
p	NS		NS		< 0,001		< 0,001		NS		NS	

n –- liczebność grupy / number of patients; 6n – liczba sekstantów / number of sextants; p –- poziom istotności / level of significance; NS –- nieistotne statystycznie / non-significant

T a b e l a 4. **Dolegliwości ze strony narządu żucia w grupach badanej i kontrolnej oraz statystyczna ocena różnic**

T a b l e 4. **Symptoms from the masticatory system in studied and control groups and estimation of statistical significance**

Parametry Parameters	Krwawienie z dziąseł Gingival bleeding		Suchość w jamie ustnej Oral dryness		Pieczenie – palenie Burning		Zapalenie kątów ust Inflammation of mouth corners	
	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)	grupa badana studied group (n = 30)	grupa kontrolna control group (n = 30)
Liczba pacjentek Number of patients	14	8	12	5	10	4	5	4
%	46,7	26,7	40	16,7	33,3	13,3	16,7	13,3
p	< 0,05		< 0,05		< 0,05		NS	

n – liczebność grupy / number of patients; p – poziom istotności / level of significance; NS – nieistotne statystycznie / non-significant

Dyskusja

Według *Friedlandera* ok. 75% kobiet podczas menopauzy doświadcza nieprzyjemnych objawów wypadowych związanych ze spadkiem poziomu estrogenów oraz wahaniem się poziomu FSH i lutropiny (LH) [17]. Jest to tzw. zespół menopauzalny. Menopauza naturalna jest wynikiem samoistnego wygaśnięcia czynności jajników, natomiast sztuczna, najczęściej operacyjna jest wynikiem usunięcia jajników [18]. Naturalna menopauza jest częścią procesu starzenia się organizmu. W przeciwieństwie do naturalnej, menopauza chirurgiczna u kobiet w wieku przedmenopauzalnym prowadzi do nagłego i krytycznego spadku stężenia estrogenów i androgenów w surowicy krwi [19, 20]. Według *Gelfanda* oraz *Shervina* i *Gelfanda* wiąże się to z wystąpieniem u pacjentek ostrych objawów wypadowych [20, 21].

Niewielu autorów opisuje stan układu stomatognatycznego u pacjentek poddanych menopauzie chirurgicznej [4, 21]. Najczęściej poruszany jest problem zmian w narządzie żucia spowodowanych spadkiem poziomu hormonów sterydowych u kobiet w wieku postmenopauzalnym oraz znaczenia suplementacji hormonalnej [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Wardrop i wsp. analizowali związek pomiędzy menopauzą a dolegliwościami w jamie ustnej u 149 kobiet w wieku 30–66 lat. Uczucie dyskomfortu w jamie ustnej zgłaszało 43% kobiet w wieku peri- i postmenopauzalnym, a tylko 6% pacjentek w wieku przedmenopauzalnym. Istotnie więcej kobiet w wieku peri- i postmenopauzalnym skarżyło się na uczucie suchości, pieczenia oraz na nieprzyjemny smak w ustach [29]. W badaniach własnych głównymi objawami zgłaszanymi przez nosicielki mutacji genu *BRCA1* była

suchość oraz uczucie pieczenia – palenia w jamie ustnej bez zmian patologicznych na błonie śluzowej. Rok po profilaktycznej adneksektomii na suchość oraz zespół pieczenia jamy ustnej skarżyło się istotnie więcej pacjentek niż przed zabiegiem. Zauważono tendencję do częstszego występowania tych objawów wśród nosicielek, które przed profilaktyczną adneksektomią były przed menopauzą.

Według *Friedlandera* objawy występujące w jamie ustnej podczas menopauzy wiążą się ze spadkiem ilości wydzielania śliny spoczynkowej oraz stymulowanej. Pacjentki najczęściej odczuwają suchość błony śluzowej w połączeniu z pieczeniem języka i zaburzeniem odczuwania smaku [17]. Dolegliwości częściej obserwowane są u kobiet w wieku postmenopauzalnym, które nie pobierają hormonalnej terapii zastępczej w porównaniu do pacjentek, które stosują tę terapię. Objawy te mogą być spowodowane obecnością zmian zanikowych powierzchownej warstwy nabłonka błony śluzowej jamy ustnej spowodowanych obniżonym poziomem hormonów estrogennych [30].

Występujący u kobiet w okresie menopauzy objaw pieczenia – palenia w jamie ustnej został nazwany zespołem pieczenia jamy ustnej (*burning mouth syndrome* – BMS). Wcześniejsze określenia to glossodynia, *glossopyrosis*, glossalgia, stomatodynia, *stomatopyrosis*, *oral dysaesthesia* [31, 32]. Silny, piekący i niesłabnący ból pojawia się w jednej lub w wielu okolicach błony śluzowej, najczęściej dotyczy przedniej części języka, podniebienia twardego, dziąseł oraz błony śluzowej warg i policzków, dna jamy ustnej, gardła i tchawicy. Ból i pieczenie są bardziej intensywne wieczorem i w nocy [33]. Dolegliwości te są niestałe i mogą kojarzyć się pacjentkom z zabiegiem wykonywanym w jamie ustnej [30, 32, 34, 35].

Suchość w jamie ustnej w okresie menopauzy może być skutkiem spadku wydzielania śliny spoczynkowej i stymulowanej [17, 35]. W badaniach *Ben Aryeh i wsp.* średnia spoczynkowa szybkość wydzielania śliny mieszanej u kobiet w wieku menopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą była nieco wyższa w porównaniu z grupą bez suplementacji hormonalnej [22]. Spadek wydzielania śliny stymulowanej u kobiet w wieku postmenopauzalnym przyjmujących leki zauważyli również *Parvinen i wsp.* [36]. *Laine* i *Leimola-Virtanen*, badając funkcję gruczołów ślinowych u 8 kobiet w wieku perimenopauzalnym oraz 19 kobiet w wieku postmenopauzalnym, zauważyli mniejszą szybkość wydzielania śliny stymulowanej w grupie pacjentek w wieku postmenopauzalnym. Parametr ten istotnie wzrósł w obu grupach po podaniu hormonalnej terapii zastępczej, podobnie jak pojemność buforowa śliny oraz jej pH, które w wieku postmenopauzalnym utrzymywały się na niższym poziomie niż przed menopauzą [25]. *Leimola-Virtanen i wsp.* szukali potwierdzenia wyników swoich badań, analizując ekspresję receptorów estrogenowych w gruczołach ślinowych oraz w błonie śluzowej jamy ustnej. Receptory estrogenowe znaleziono w śliniankach podżuchwowych, przyusznych, w małych gruczołach ślinowych policzkowych oraz w błonie śluzowej policzka. Ilość znalezionych receptorów estrogenowych była niższa u pacjentek w wieku postmenopauzalnym niż u kobiet 19-letnich [37]. *Leimola-Virtanen i wsp.* stwierdzili również, że poziom estrogenów ma wpływ na skład śliny. Zauważyli wzrost stężenia peroksydazy i białka całkowitego w ślinie stymulowanej po podaniu hormonalnej terapii zastępczej pacjentkom w wieku peri- i postmenopauzalnym [26]. Peroksydaza ślinowa jest enzymem utleniającym tiocyjanin do podcyjanitu, który interferuje z metabolizmem wielu gatunków bakterii, będąc dla nich toksycznym. Peroksydaza w obecności H_2O_2 i tiocyjaninu może hamować wzrost *Streptococcus mutans* uważanego za gatunek najbardziej próchnicotwórczy, jej aktywność jest jednak większa w stosunku do *Lactobacillus*. Peroksydaza kontroluje kolonizację bakteryjną na powierzchni szkliwa, ponieważ ważnym czynnikiem akumulacji danego gatunku bakterii na błonce nabytej jest odpowiednie jego stężenie w ślinie [38]. *Sooriyamoorthy* i *Gower* podkreślają, że spadek poziomu estrogenów, powodujący zmniejszenie biosyntezy peroksydazy ślinowej, może hamować destrukcję bakterii budujących płytkę nazębną [39]. Obserwacje te tłumaczą tezę, że u kobiet w okresie menopauzy może szybciej dochodzić do powstawania płytki bakteryjnej oraz kamienia nazębnego [40]. *Sewon i wsp.* badali wpływ hormonalnej terapii zastępczej podawanej 16 pacjentkom w wieku peri- i postmenopauzalnym na stężenie Ca, Na, K, pojemność buforową oraz pH śliny stymulowanej [41]. Autorzy zauważyli wzrost szybkości wydzielania, pojemności buforowej i pH oraz wzrost stężenia Na w ślinie stymulowanej podczas terapii. Zaobserwowano natomiast spadek stężenia Ca. Wyższe stężenie Ca w ślinie u kobiet po menopauzie może utrudniać utrzymywanie prawidłowej higieny jamy ustnej poprzez szybszą mineralizację płytki nazębnej [41]. *Norderyd i wsp.*, obserwując wpływ suplementacji hormonalnej na stan przyzębia u 228 kobiet w wieku 50–64 lat, zauważyli istotnie więcej płytki nazębnej u pacjentek, które nie pobierały estrogenów [3]. W badaniach własnych u 40% nosicielek mutacji genu *BRCA1* rok po adneksektomii zauważono istotną zmianę wartości wskaźnika higieny OHI-S. Istotne pogorszenie stanu higieny jamy ustnej odnotowano wśród pacjentek, które przed profilaktyczną adneksektomią były przed menopauzą.

Ślina i jej składniki mają znamienny wpływ na ekologię jamy ustnej. Ślina neutralizuje kwaśny odczyn płytki nazębnej ze względu na swoje właściwości buforowe i obecność mocznika [38]. Zmniejszenie ilości wydzielania śliny oraz większa tendencja do odkładania się płytki nazębnej i kamienia może więc zwiększać podatność tkanek twardych zębów na próchnicę [17, 33, 38]. U nosicielek mutacji genu *BRCA1* w badaniach własnych zauważono istotny wzrost liczby PUW charakteryzującej nasilenie procesu próchnicowego rok po profilaktycznej adneksektomii. Dotyczyło to zarówno kobiet, które przed zabiegiem były przed menopauzą, jak i pacjentek w wieku postmenopauzalnym.

Wpływ okresu menopauzalnego na stan tkanek przyzębia jest coraz częściej dyskutowany, doniesienia na ten temat bywają jednak kontrowersyjne. Wynika to prawdopodobnie

ze stosowania różnych metod badań oraz różnego doboru grup wiekowych. W badaniach *Norderyd i wsp.* zauważono istotnie częstsze krwawienie z dziąseł przy zgłębnikowaniu w grupie pacjentek nie poddanych suplementacji hormonalnej w porównaniu do pacjentek, które przyjmowały tę terapię [3]. Również *Reinhardt i wsp.*, oceniając stan przyzębia u 59 pacjentek z zaawansowanymi zmianami zapalnymi oraz 16 kobiet zdrowych będących 5 lat po menopauzie, stwierdzili, że w grupie kobiet z niskim stężeniem estradiolu częściej dochodziło do krwawienia podczas zgłębnikowania kieszonek przyzębnych. Im większe stężenie estradiolu, tym rzadziej obserwowano stan zapalny dziąseł oraz mniejsza była utrata przyczepu nabłonkowego dziąsła [5]. Autorzy mierzyli również stężenie IL-1β w płynie kieszonkowym pacjentek w wieku 40–60 lat z zaawansowanym zapaleniem przyzębia, u 13 pacjentek w wieku postmenopauzalnym lub po menopauzie chirurgicznej nie pobierających hormonalnej terapii zastępczej oraz u 13 kobiet w wieku przed- lub postmenopauzalnym pobierających tę terapię. Stężenie tego głównego mediatora rekcji zapalnej było znacznie wyższe u pacjentek, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej [4]. Spadek poziomu estradiolu i progesteronu może wpływać na uszkodzenie chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych i monocytów oraz na ich migrację, co może oddziaływać na skład mikrobiologiczny kieszonki dziąsłowej [42]. Istotnie mniejszą liczbę *Capnocytophaga-ssp.* w płynie kieszonkowym u kobiet pobierających estrogeny stwierdzili *Norderyd i wsp.* [3]. Na podstawie wyników badań własnych stwierdzono, że u nosicielek mutacji genu *BRCA1* rok po profilaktycznej adneksektomii występowało istotnie więcej sekstantów z kieszonkami przyzębnymi o głębokości 4–5 mm. Różnica była najbardziej wyraźna w podgrupie nosicielek, które przed adneksektomią były przed menopauzą. W podgrupie tej rok po zabiegu zauważono również tendencję do częstszego występowania krwawienia z dziąseł przy szczotkowaniu zębów. Wzrost liczby patologicznych kieszonek przyzębnych o głębokości 4–5 mm dotyczył głównie pacjentek, u których już przed zabiegiem operacyjnym stwierdzono występowanie takich kieszonek. *Johnson i wsp.* uzyskali podobne wyniki, badając przyzębie owiec poddanych owariektomii, u których znaleźli istotnie wyższy odsetek kieszonek przyzębnych o głębokości 4–6 mm w porównaniu do owiec w grupie kontrolnej. Głębokość kieszonek przyzębnych w grupie owiec poddanych owariektomii była istotnie wyższa po 12 niż po 3 miesiącach od zabiegu [43]. *Lopez-Marcos i wsp.*, badając 210 pacjentek w wieku menopauzalnym (40–58 lat), zauważyli istotny wzrost głębokości kieszonek przyzębnych w grupie kobiet nie pobierających hormonalnej terapii zastępczej w porównaniu do grupy pacjentek przyjmujących tę terapię. Autorzy zwrócili również uwagę na wzrost ruchomości zębów u kobiet z niskim poziomem estrogenów [27]. W badaniach własnych po upływie 12 miesięcy od adneksektomii nie znaleziono istotnej różnicy w ruchomości zębów zarówno w podgrupie kobiet przed menopauzą, jak i kobiet w wieku postmenopauzalnym.

Dowodów na zmiany zachodzące w przyzębiu pod wpływem działania hormonów dostarczyły badania *Vittek i wsp.*, którzy jako pierwsi nazwali dziąsło narządem docelowym dla estrogenów [44]. Autorzy opisali istnienie receptorów w cytoplazmie komórek dziąsła wiążących specyficznie 17-β-estradiol oraz moxestrol. Receptory te znaleziono w komórkach błony podstawnej nabłonka dziąsła, w fibroblastach oraz w komórkach śródbłonka i w pericytach naczyń włosowatych [44, 45]. Estrogeny mogą stymulować proliferację fibroblastów i wpływać na dojrzewanie tkanki łącznej poprzez hamowanie degradacji kolagenu [46].

Analizując zmiany powstające w układzie stomatognatycznym u kobiet w okresie menopauzalnym, *Frutos i wsp.* oraz *McCann* i *Bonci* opracowali plan opieki stomatologicznej dla pacjentek w tym wieku [31, 33]. Podstawą planu jest profilaktyka próchnicy zębów i chorób przyzębia. Najważniejsze jest ograniczenie powstawania płytki nazębnej poprzez mechaniczne oczyszczanie zębów z zastosowaniem szczotek elektrycznych, nici dentystycznych i szczoteczek międzyzębowych, wspomagane produktami chemicznymi, np. preparatami chlorheksydyny. Zapobieganie próchnicy zębów wg autorów powinno obejmować stosowanie preparatów fluoru w różnych postaciach poprzez profilaktykę egzogenną stosowaną przez pacjenta (pasty do zębów) oraz profesjonalną (wcieranie żeli i lakierów fluorkowych) lub endogenną (tabletki fluorkowe). W leczeniu zachowawczym należy zwiększyć częstość okresowych wizyt kontrolnych. Pacjentki z uczuciem suchości w jamie ustnej powinny stosować preparaty ślinopędne, bezcukrowe cytrynowe dropsy i gumy do żucia oraz substytuty śliny, a w przypadkach braku pobudzenia wydzielania – sztuczną ślinę. Zalecenia te mogą dotyczyć wszystkich kobiet z niedoborem estrogenów, w tym również nosicielek mutacji genu *BRCA1* po profilaktycznej adneksektomii.

Istotną rolę w zapobieganiu dolegliwościom w obrębie układu stomatognatycznego wywołanym spadkiem poziomu hormonów sterydowych u kobiet po menopauzie wielu autorów przypisuje stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej [3, 5, 23, 34, 46].

Rebbeck i wsp. analizowali stopień redukcji ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*, które po profilaktycznej obustronnej owariektomii pobierały hormonalną terapię zastępczą [47, 48]. Badania wykazały, że krótkoterminowe podawanie hormonalnej terapii zastępczej nie zmieniło istotnie zmniejszenia ryzyka rozwoju raka piersi osiągniętego przez owariektomię [47]. Krótkoterminowe pobieranie hormonalnej terapii zastępczej przez nosicielki poddane premenopauzalnej owariektomii do wieku ich naturalnej menopauzy, czyli do ok. 50. r.ż., jest wg autorów bezpieczniejsze niż długoterminowe stosowanie tej terapii przez nosicielki, które przebyły zabieg w wieku postmenopauzalnym. Tezę tę potwierdzają obserwacje innych autorów [49, 50]. Pobieranie terapii hormonalnej w celu zniesienia nagłych objawów wypadowych wywołanych menopauzą chirurgiczną powinno ułatwić nosicielkom mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*

podjęcie decyzji o poddaniu się owariektomii po urodzeniu dzieci.

Wydaje się więc, że stosowanie krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej u nosicielek mutacji genu *BRCA1* poddawanych profilaktycznej adneksektomii byłoby wskazane, szczególnie w wieku premenopauzalnym w celu złagodzenia dolegliwości wywołanych chirurgiczną menopauzą.

Wnioski

U nosicielek mutacji po adneksektomii stwierdzono szereg zaburzeń stomatologicznych, które tłumaczyć można niedoborami hormonalnymi. W celu zachowania odpowiedniej jakości życia hormonalna terapia zastępcza wydaje się niezbędna u nosicielek mutacji genu *BRCA1* po profilaktycznej adneksektomii, zwłaszcza w wieku przedmenopauzalnym.

Piśmiennictwo

1. Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Ed. J. Lubiński. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2003.
2. *Patkowska-Indyka E., Pałacha A.*: Wpływ hormonów na stan podłoża śluzówkowo-kostnego u kobiet. Protet. Stomatol. 1982, 32 (1/3), 33–37.
3. *Norderyd O.M., Grossi S.G., Machtei E.E., Zambon J.J., Hausmann E., Dunford R.G. et al.*: Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. J. Periodontol. 1993, 64 (10), 957–962.
4. *Reinhardt R.A., Masada M.P., Payne J.B., Allison A.C., DuBois L.M.*: Gingival fluid Il-1ß and Il-6 levels in menopause. J. Clin. Periodontol. 1994, 21, 22–25.
5. *Reinhardt R.A., Payne J.B., Maze C.A., Patil K.D., Gallagher S.J., Mattson J.S.*: Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. J. Periodontol. 1999, 70, 823–828.
6. *Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi S.G., Dmochowski J., Genco R.J.*: Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. J. Periodontol. 2005, 76 (7), 1123–1128.
7. *Warenik-Szymankiewicz A.*: Przekwitanie-klimakterium. In: Kliniczna perinatologia i ginekologia. T.1. Poznań 1991, 123–137.
8. *Skomro P.*: Wartości średnie wskaźnika OHI a rzeczywisty stan higieny jamy ustnej. Mag. Stom. 1996, 6, 59–62.
9. Wskaźniki stosowane w badaniach epidemiologicznych narządu żucia. In: Jańczuk Z., Ciągło A.: Podstawy epidemiologii chorób narządu żucia. Centrum Edukacji Medycznej, Warszawa 1999, 35–57.
10. *Galasińska-Landsbergerowa J.*: Protetyka Stomatologiczna. PZWL, Warszawa 1977.
11. *Eichner K.*: Handatlas der zahnärztlichen Prothetik. Carl Hanser Verlag, München 1962.
12. *Malejewska D., Graf A.*: Stan uzupełnień protetycznych oraz potrzeby leczenia protetycznego u wybranej grupy osób w zaawansowanym wieku. Protet. Stomatol. 1987, 37 (5), 229–234.
13. *Dembowska E.*: Ocena stanu przyzębia i periodontologicznych potrzeb leczniczych u osób w wieku 35–44 lat w Polsce. [Maszynopis powielany] Pom. Akad. Med. w Szczecinie, Szczecin 1992.
14. *Hall W.B.*: Decision making in periodontology. Mosby-Year Book, St. Louis 1993.
15. *Wigdorowicz-Makowerowa N.*: Mioartropatie skroniowo-żuchwowe. In: Zaburzenia czynnościowe narządu żucia. Ed. N. Wigdorowicz-Makowerowa. PZWL, Warszawa 1984, 61–92.
16. *Ortman L.F., Hausmann E., Dunford R.G.*: Skeletal osteopenia and residual ridge resorption. J. Prosth. Dent. 1989, 61 (3), 321–325.
17. *Friedlander A.H.*: The physiology, medical management and oral implications of menopause. J. Am. Dent. Assoc. 2002, 133 (1), 73–81.
18. *Muszyńska E., Dębski R.*: Co to jest menopauza? Nowa Klin. 2004, 11 (9/10), 933–936.
19. *Bielawska-Batorowicz E.*: Występowanie objawów uznawanych za typowe dla menopauzy u kobiet i mężczyzn w wieku 45–55 lat. Prz. Menopauz. 2005, 4 (1), 53–60.
20. *Gelfand M.M.*: Role of androgens in surgical menopause. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 180 (3 Pt 2), 325–327.
21. *Shervin B.B., Gelfand M.M.*: Effects of parenteral administration of estrogen and androgen on plasma hormone levels and hot flushes in the surgical menopaue. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984, 148 (5), 552–557.
22. *Ben Aryeh H., Gottlieb I., Ish-Shalom S., Dawid A., Szargel H., Laufer D.*: Oral complaints related to menopause. Maturitas, 1996, 24 (3), 185–189.
23. *Birkenfeld L., Yemini M., Kase N.G., Birkenfeld A.*: Menopause-related oral alveolar bone resorption: a review of relatively unexplored consequences of estrogen deficiency. Menopause, 1999, 6 (2), 129–133.
24. *Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J.*: Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. J. Am. Dent. Assoc. 1996, 127, 370–377.
25. *Laine M., Leimola-Virtanen R.*: Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH in perimenopausal and postmenopausal women. Archs. Oral. Biol. 1996, 41 (1), 91–96.
26. *Leimola-Virtanen R., Helenius H., Laine M.*: Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women. Maturitas, 1997, 27 (2), 145–151.
27. *Lopez-Marcos J.F., Garcia-Valle S., Garcia Iglesias A.A.*: Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2005, 10 (2), 132–141.
28. *Norderyd O.M., Grossi S.G., Machtei E.E., Zambon J.J., Hansmann E., Dunford R.G. et al.*: Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. J. Periodontol. 1993, 64 (10), 957–962.
29. *Wardrop R.W., Hailes J., Burger H., Reade P.C.*: Oral discomfort at menopause. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1989, 67 (5), 535–540.
30. *Klijer M., Chałas R.*: Dolegliwości występujące w jamie ustnej kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Badania ankietowe. Mag. Stom. 2004, 14 (5), 54–56.
31. *Frutos R., Rodriquez S., Miralles-Jorda L., Machuca G.*: Oral manifestations and dental treatment in menopause. Med. Oral. 2002, 7 (1), 31–35.
32. *Radwan-Oczko M., Ziętek M.*: Zespół pieczenia jamy ustnej BMS – frekwencja, etiologia i objawy – na podstawie piśmiennictwa. Stom. Współcz. 2001, 8 (2), 25–28.
33. *McCann A., Bonci L.*: Maintaining women's oral health. Dent. Clin. North. Am. 2001, 45 (3), 571–601.
34. *Cibirka R.M., Nelson S.K., Lefebre C.A.*: Burning mouth syndrome: a review of etiologies. J. Prosthet. Dent. 1997, 78 (1), 93–97.
35. *Kaczmarek U., Pietkiewicz-Rzepa A., Pietkiewicz A.*: Hormonalna terapia zastępcza a środowisko jamy ustnej. Mag. Stom. 2004, 2, 15–17.
36. *Parvinen T., Parvinen I., Larmas M.*: Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in medicated persons. Scand. J. Dent. Res. 1984, 92 (4), 524–532.
37. *Leimola-Virtanen R., Salo T., Toikkanen S., Pulkkinen J., Syrjänen S.*: Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. Maturitas, 2000, 36 (2), 131–137.
38. *Szymaniak E.*: Etiologia próchnicy. In: Stomatologia zachowawcza. Zarys kliniczny. Ed. Z. Jańczuk. PZWL, Warszawa 1995, 157–177.
39. *Sooriyamoorthy M., Gower D.B.*: Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 1989, 16 (4), 208–216.
40. *Kaźmierczak W., Fiegler P., Przybyłek K., Kamiński K., Fiegler-Męcik H., Węgrzyn P.*: Wpływ zmian okresu menopauzy na stan tkanek przyzębia. Ginekol. Pol. 2005, 76 (2), 163–167.
41. *Sewon L., Laine M., Karjalainen S., Leimola-Virtanen R., Hiidenkari T., Helenius H.*: The effect of hormone replacement therapy on salivary

calcium concentrations in menopausal women. Arch. Oral. Biol. 2000, 45 (3), 201–206.
42. *Weyna E., Wiechowska-Dobosz M.*: Osteoporoza a narząd żucia w świetle współczesnych badań. Czas. Stomatol. 1998, 51 (1), 3–8.
43. *Johnson R.B., Gilbert J.A., Cooper R.C., Dai X., Newton B.I., Tracy R.R. et al.*: Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep. J. Periodontol. 1997, 68 (9), 864–871.
44. *Vittek J., Hernandez E.J., Wenk S.C., Rappaport S.C., Southren A.L.*: Specific estrogen receptors in human gingiva. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 54 (3), 608–612.
45. *Sooriyamoorthy M., Gower D.B.*: Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 1989, 16 (4), 208–216.
46. *Volpe A., Lucenti V., Forabosco A., Boselli F., Latessa A., Pozzo P. et al.*: Oral discomfort and hormone replacement therapy in the postmenopause. Maturitas, 1991, 13 (1), 1–5.
47. *Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T., Lynch H.T., Garber J.E., Daly M.B. et al.*: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE Study Group. J. Clin. Oncol. 2005, 23 (31), 7804–7810.
48. *Rebbeck T.R., Levin A.M., Eisen A., Snyder C., Watson P., Cannon-Albright L. et al.*: Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation cariers. J. Natl. Cancer. Inst. 1999, 91 (17), 1475–1479.
49. *Armstrong K., Schwartz J.S., Randall T., Rubin S.C., Weber B.*: Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with *BRCA1/2* mutations: a decision analysis. J. Clin. Oncol. 2004, 22 (6), 1045–1054.
50. *Domchek S.M., Stopfer J.E., Rebbeck T.R.*: Bilateral risk-reducing oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006, 4 (2), 177–182.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 2, 155–159

LESZEK MYŚLIWIEC, KATARZYNA SPORNIAK-TUTAK, BARTOSZ ŁUSZCZYŃSKI,
MICHAŁ LESIAKOWSKI, KRZYSZTOF KAŁUŻYŃSKI

LECZENIE IMPLANTOPROTETYCZNE BRAKU DRUGICH SIEKACZY W SZCZĘCE

IMPLANT-PROSTHETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH ABSENCE OF MAXILLARY LATERAL INCISORS

Zakład Chirurgii Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Leszek Myśliwiec*

Summary

Introduction: The absence of maxillary lateral incisors caused by traumatic or genetic reasons or as a result of endodontic failure is a difficult problem for an implantologist. The difficulties are the result of bone deficiency in all three dimensions, irregularity of interdental papillae locations and often convergence of roots of the neighbouring teeth.

The aim of this study was to present the complexity of orthodontic and implant-prosthetic treatment of the absence of maxillary lateral incisors.

Material and methods: Between 2003 and 2007, 11 patients with absence of maxillary lateral incisors were treated in the Department of Oral Surgery of the Pomeranian Medical University in Szczecin. In 5 cases the incisors were congenitally absent, 2 patients lost their incisors because of traumatic injuries and in 4 patients the absence was a result of treatment failures (perforations, fractures, endodontic failures). The average age of the patients was 27 years. The purpose of the initial, orthodontic part of the treatment was to obtain enough space for implantation. During the next part implants were placed in the bone. 15 Zimmer-Dental and Alfa-Bio implants were placed altogether (3.3 and 3.7 mm diameter, 13–16 mm length). Due to bone deficiency, in 11 cases alveolar distraction was necessary and in the rest of the cases bone substitute materials were used to obtain enough amount of bone. Only in 2 patients the implants were loaded immediately, the remaining received prosthetic reconstruction after 6 months; 1 implant was lost (6% of all placed implants).

Conclusions: Implant-prosthetic treatment of single front tooth absence needs cooperation of multiple dental specialties. Implantation with the help of the described alveolar distraction technique seems to be a promising way of reconstruction in cases of bone deficiency.

K e y w o r d s: hypodontia – dental implants – alveolar ridge splitting.

Streszczenie

Wstęp: Brak drugich siekaczy w szczęce spowodowany urazem, niepowodzeniem w leczeniu endodontycznym czy defektem genetycznym jest poważnym problemem dla implantologa. Trudność wynika głównie z deficytu tkanki kostnej we wszystkich wymiarach, nieprawidłowości ułożenia lub obecnością tylko jednej brodawki międzyzębowej oraz często zbieżnego ustawienia korzeni sąsiednich zębów utrudniających wprowadzenie implantu.

Celem pracy było przedstawienie złożoności leczenia ortodontyczno-implantoprotetycznego w przypadkach braku drugich siekaczy.

Materiał i metody: W Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w latach 2001–2007 leczono 11 pacjentów z brakiem drugich siekaczy, w tym 5 z brakiem wrodzonym, 2 z brakami pourazowymi oraz 4, u których utrata zębów nastąpiła z powodów jatrogennych (perforacje, podłużne złamanie korzenia, znacznych rozmiarów ziarniniaki okołowierz-

chołkowe spowodowane niepowodzeniem leczenia endodontycznego). Średnia wieku pacjentów wynosiła 27 lat. Wstępny etap obejmował leczenie ortodontyczne mające na celu stworzenie odpowiedniej przestrzeni dla wprowadzenia implantu. W następnym etapie wprowadzano wszczepy; ogółem wprowadzono 15 implantów o średnicy 3,3 lub 3,7 mm i długości 13–16 mm firmy Zimmer-Dental i Alfa-Bio. W 11 przypadkach ze względu na deficyt kości w wymiarze podniebienno-wargowym konieczne było rozszczepienie wyrostka zębodołowego, w pozostałych, w celu stworzenia odpowiedniego zasobu kości na powierzchni wargowej, umieszczano odpowiednio ufiksowany materiał kośćcozastępczy. Jedynie w 2 przypadkach wykonano obciążenie natychmiastowe wszczepu, w pozostałych uzupełnienie protetyczne zakładano po upływie 6 miesięcy.

Wyniki: Utracono jeden wszczep wprowadzony metodą rozszczepienia wyrostka zębodołowego, w jednym przypadku nastąpiła resorpcja blaszki wargowej i odsłonięcie platformy implantu wymagające powtórnych zabiegów.

Wnioski: 1. Leczenie implantoprotetyczne pojedynczych braków zębowych w odcinku przednim wymaga wielospecjalistycznego współdziałania. 2. Wydaje się, że wprowadzenie implantów opisaną techniką rozczepienia wyrostka zębodołowego może być obiecującym rozwiązaniem w wybranych przypadkach deficytu kości. 3. Jednoczesne zabiegi augmentacyjne i implantacyjne pozwalają na przyspieszenie ostatecznego zaopatrzenia protetycznego.

H a s ł a: hypodoncja – implanty zębowe – rozszczepienie wyrostka zębodołowego.

Wstęp

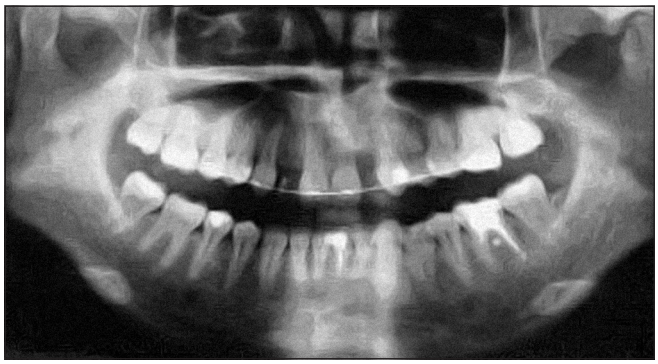
Wrodzony lub nabyty, najczęściej w wyniku urazu, brak stałych drugich siekaczy w szczęce stanowi trudny problem terapeutyczny, który może być rozwiązany tylko we współpracy lekarza ortodonty, protetyka i coraz częściej implantologa. Konwencjonalne uzupełnienie protetyczne w postaci mostów jedno- lub dwubrzeżnych ze względu na konieczność zniszczenia tkanek sąsiednich zębów nie jest obecnie powszechnie akceptowane. Alternatywnym sposobem postępowania jest zastosowanie implantów i opartych na nich koron. Metoda ta oprócz faktu, że jest mniej inwazyjnym sposobem leczenia niż zaopatrzenie konwencjonalne, w większości przypadków pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych efektów estetycznych. Czynnikami, które należy wziąć pod uwagę planując zabieg implantacyjny w strefie estetycznej, są: wysokość linii uśmiechu, biotyp dziąsła, szerokość i wysokość tkanek twardych i miękkich w obszarze bezzębnym, stan periodontologiczny i stan odbudowy zębów sąsiadujących z obszarem bezzębnym. Pewnymi ograniczeniami wpływającymi na ostateczny efekt leczenia implantoprotetycznego pozostają: deficyt w wymiarze poziomym i pionowym kości wyrostka zębodołowego, zbyt mała odległość między zębami – pierwszym siekaczem a kłem, zbieżne nachylenie ich korzeni, a także częsty brak brodawek międzyzębowych [1, 2, 3].

Celem pracy było przedstawienie wyników leczenia implantoprotetycznego u pacjentów z brakiem drugich zębów siecznych w szczęce.

Materiał i metody

W latach 2001–2007 leczono implantologicznie 11 pacjentów z brakiem drugich siekaczy, w tym 5 z brakiem wrodzonym, 2 z brakami pourazowymi oraz 4, u których utrata zębów nastąpiła z powodów jatrogennych (perforacje, podłużne złamanie korzenia, znacznych rozmiarów ziarniniaki okołowierzchołkowe będące następstwem niepowodzenia leczenia endodontycznego). Średnia wieku leczonych wynosiła 27 lat.

U wszystkich, u których nastąpiła utrata siekaczy bocznych, zasób kości we wszystkich wymiarach był wystarczający, co pozwoliło na wprowadzenie 6 implantów firmy Zimmer-Dental długości 11,5 mm i średnicy 3,7 mm. Na czas osteointegracji, to jest na ok. 6 miesięcy, ze względów estetycznych wykonano mosty adhezyjne oparte na włóknach Fiber-Splint. Po tym okresie w sposób typowy wykonano korony ceramiczne. Na natychmiastowe obciążenie implantu zdecydowano się jedynie w 2 przypadkach.



Ryc. 1. Wrodzony brak zęba 12

Ryc. 1. Inborn lack of tooth 12

Ryc. 2. Rozszczepiony wyrostek zębodołowy szczęki

Ryc. 2. Alveolar ridge splitting

Ryc. 3. Opracowany łącznik protetyczny

Ryc. 3. Prepared abutment

Ryc. 4. Wynik leczenia

Ryc. 4. Result of treatment

U pacjentów z wrodzonym brakiem drugich siekaczy we wszystkich przypadkach stwierdzono deficyt kości w wymiarze wargowo-podniebiennym. Szerokość wyrostka zębodołowego na szczycie wahała się 1–2 mm, zaś w połowie jego wysokości wynosiła do 4 mm. Odległość wierzchołków zębów sąsiednich (siekacza centralnego i kła) nie przekraczała 6,1 mm, co stwarzało ryzyko ich uszkodzenia podczas zabiegu implantacji. W związku z powyższym postanowiono przeprowadzić zabiegi rozszczepienia wyrostka zębodołowego z jednoczesnym wprowadzeniem implantów o średnicy 3,3 mm i 3,7 mm oraz o długości 11,5 mm (użyto 4 implantów Alfa-Bio i 6 implantów Zimmer-Dental).

Wyniki

W jednym przypadku doszło do utraty implantu spowodowanej niemożnością uzyskania dostatecznej stabilizacji pierwotnej oraz znacznym przemieszczeniem blaszki zewnętrznej wyrostka zębodołowego, w drugim, po ok. 10 tygodniach pojawiły się oznaki jej resorpcji, co wymagało zastosowania typowych technik rekonstrukcji kości. Na czas gojenia implantów, aby poprawić komfort funkcjonowania pacjentów, wykonano uzupełnienia tymczasowe w postaci kompozytowych mostów adhezyjnych w oparciu o szynę Fiber-Splint. Po ok. 9 miesiącach, gdy ocena kliniczna oraz obraz radiologiczny wskazywały, że proces osteointegracji przebiegał prawidłowo, przystępowano do ostatecznej odbudowy protetycznej. W zabiegu odsłonięcia implantów wykorzystano standardową technikę wg Palacciego odtworzenia brodawki zębowej dla odbudowy pojedynczego zęba, przeprowadzając, w zależności od stanu miejscowego, drobne modyfikacje. Po 14 dniach przystępowano do wykonania stałych uzupełnień protetycznych. Okres obserwacji pacjentów od osadzenia koron ceramicznych wynosił 12–24 miesięcy.

Dyskusja

Najczęstszą przyczyną braku drugich siekaczy jest uraz lub ich wrodzony brak. Hypodoncja jest wadą rozwojową, o nieznanej, w przeciwieństwie do oligodoncji, etiologii. Spotykana jest u około 10% populacji; odsetek ten jest nieco większy wśród Europejczyków niż wśród innych ras. Według różnych doniesień hypodoncja jest wyrazem redukcji uzębienia w rozwoju filogenetycznym [4].

Zwiększająca się ilość urazów zębów i wzrost ilości pacjentów z wrodzonym brakiem drugich siekaczy [4, 5, 6, 7] spowodował krytyczną ocenę dotychczasowych metod uzupełnienia braków zębowych. Główne sposoby zaopatrzenia braków zębowych w odcinku estetycznym, jak mosty adhezyjne, mosty jedno- lub dwubrzeżne, ustąpiły w znacznym stopniu miejsca uzupełnieniom opartym na implantach. Pomimo zachęcających wyników, także wykorzystanie w szczególnie wybranych przypadkach autotransplantacji zębów zatrzymanych, nie znalazło szerszego zastosowania. Jednocześnie dokonujące się postępy w implantologii oraz użycie nowych materiałów w protetyce umożliwiły spełnienie oczekiwań nie tylko funkcjonalnych, ale przede wszystkim estetycznych.

Zakończone leczenie ortodontyczne, najczęściej w wieku 16–19 lat, pociąga za sobą konieczność podjęcia decyzji co do sposobu leczenia protetycznego. Wprowadzenie implantu przed zakończeniem wzrostu szczęki może wiązać się z powstaniem infraokluzji i niekorzystnym przebiegiem linii dziąsła, co przy wysokiej linii uśmiechu nie jest akceptowalne w obszarze estetycznym. Czas odpowiedniego leczenia implantologicznego jest określony zgodnie przez większość autorów na ok. 16. r.ż. u dziewcząt i 18. r.ż. dla chłopców. Rozstrzygającym jest jednak określenie wieku kostnego na podstawie zdjęcia radiologicznego nadgarstka. Według badań *Oesterle'a* i *Cronina* oraz *Fosberga i wsp.* [8, 9], choć wzrost szczęki jest zakończony po ok. 17.–19. r.ż., to przebudowa szczególnie wyrostków zębodołowych może trwać znacznie dłużej i sięgać 25. r.ż., co w części przypadków może jednak pociągnąć za sobą infraokluzję wszczepu i niekorzystną wysoką linię dziąsła nad implantem. W prezentowanej pracy tylko 2 pacjentów miało 19 lat, wszyscy pozostali byli w wieku do 37 lat.

Brak siekaczy bocznych powoduje także zmniejszenie przestrzeni niezbędnej dla ich protetycznego odtworzenia, szczególnie w przypadkach niezastosowania utrzymywaczy przestrzeni. Stosunek szerokości siekacza centralnego do bocznego wynosi 1,5:1 przy średniej szerokości siekacza centralnego ok. 9–10 mm i ok. 6 mm siekacza bocznego. Ze względów estetycznych konieczne jest zachowanie powyższych proporcji przy założeniu, że szerokość zęba drugiego nie może być mniejsza niż 5 mm [10]. W większości przypadków u pacjentów zgłaszających się do leczenia implantologicznego powyższy wymóg jest zachowany, a niewielkie korekty mogą być dokonane przez dodatkowe usunięcie szkliwa z powierzchni stycznych sąsiednich zębów. Problemem może być jednak zbytnie nachylenie ku sobie wierzchołków sąsiednich korzeni, co w skrajnych sytuacjach wymaga ortodontycznej korekty angulacji tak, aby osiągnąć konieczny zasób tkanki kostnej między korzeniem zęba a implantem wynoszący co najmniej ok. 1 mm. Ten niewielki margines pozwala wprawdzie na wprowadzenie implantu o średnicy 3,3 mm, ale istnieje realne niebezpieczeństwo przesunięć osi implantu i uszkodzenia tkanek korzenia sąsiedniego zęba.

Innym ograniczeniem jest zmniejszony wymiar wargowo-podniebiebnny wyrostka zębodołowego. Zwężenie dotyczy najczęściej brzegu dziąsłowego do połowy wysokości wyrostka przy zachowaniu niezmienionego wymiaru jego podstawy. Szerokość wyrostka zębodołowego mniejsza niż 4–5 mm uniemożliwia wprowadzenie implantu z zachowaniem milimetrowej warstwy kości wokół wszczepu. Z tego powodu konieczne jest wykonanie zabiegów mających na celu zwiększenie objętości kości. Augmentację wyrostka zębodołowego można uzyskać stosując najchętniej przeszczepy kości autogennej lub materiały ksenogenne i alloplastyczne [3]. Jedną z technik łączących różne metody jest osteotomia i rozszczepienie wyrostka zębodołowego [11, 12, 13, 14]. Za pomocą osteotomów można uzyskać poszerzenie wyrostka nawet o 100% wartości pierwotnej przy założeniu, że pierwotna jego szerokość nie może być mniejsza niż 3 mm. Podkreśla się także poprawę estetyki i mało inwazyjną technikę zabiegu [11, 14] oraz wysoki procent wgojonych implantów [15, 16].

Rozszczepienie wyrostka zębodołowego opisał w 1986 r. Tatum [17]. W późniejszych latach metoda ta ulegała licznym modyfikacjom [12, 13]. Istotą jej jest wprowadzenie w rozwarstwiony wyrostek zębodołowy o prawidłowej wysokości implantów o pożądanej szerokości i w odpowiedniej pozycji. Dodatkowym efektem jest nadanie nowo utworzonemu wyrostkowi zębodołowemu właściwego kształtu.

Istotnymi elementami metody jest założenie, że przemieszczona może być jedynie blaszka wargowa wyrostka. Jej odchylenie pozwala na wprowadzenie implantu pod kontrolą wzroku i uniknięcie uszkodzenia sąsiednich korzeni. Ma to duże znaczenie przy angulacji zębów sąsiednich. Ze względu na niewielką objętość kości w okolicy podstawy wyrostka, możliwość korekcji kąta wprowadzenia wszczepu jest bardzo ograniczona, ponieważ pierwotną jego stabilizację uzyskuje się głównie w tej okolicy.

Brak zachowania równoległości implantu do blaszki podniebiennej może spowodować różnego stopnia zanik blaszki wargowej wyrostka i uniemożliwić uzyskanie pożądanego efektu estetycznego. Podobne znaczenie ma głębokość wprowadzenia implantu. Optymalnie wprowadzony implant może znajdować się jedynie na wysokości krawędzi kostnej wyrostka lub najwyżej 2 mm poniżej. Głębsze jego usytuowanie może także powodować zanik wargowej blaszki kostnej [18].

Doniesienia autorów [15, 16, 17, 19] podają odsetek wgojonych implantów wprowadzonych tą metodą, zawierający się pomiędzy 88–93. W materiale własnym stracono jeden implant, co stanowi 6% ogólnej ilości wprowadzonych wszczepów.

W przypadku konieczności ekstrakcji pojedynczych zębów najbardziej pożądanym sposobem leczenia jest natychmiastowe wprowadzenie wszczepu. Uważa się, że jest to skuteczny sposób zachowania formy i kształtu tkanek dziąsła w strefie estetycznej. Pozwala on także na uniknięcie zabiegów augmentacyjnych i znacząco skraca czas leczenia. Osiągnięcie jednak dobrych efektów estetycznych zależy od idealnej pozycji implantu w zębodole, zachowania odpowiedniej grubości tkanki kostnej od strony wargowej oraz od biotypu dziąsła. Zachowanie tych warunków nie zawsze jest możliwe, stąd jedynie w 2 przypadkach implanty wprowadzono bezpośrednio po ekstrakcji. Odległe wyniki utrzymania implantów wprowadzonych po ekstrakcji są dobre i wynoszą ok. 97% 5-letnich przeżyć [20, 21].

Wnioski

1. Leczenie implantoprotetyczne pojedynczych braków zębowych w odcinku przednim wymaga wielospecjalistycznego współdziałania.
2. Wydaje się, że wprowadzenie implantów opisaną techniką rozczepienia wyrostka zębodołowego może być obiecującym rozwiązaniem w wybranych przypadkach deficytu kości.
3. Jednoczesne zabiegi augmentacyjne i implantacyjne pozwalają na przyspieszenie ostatecznego zaopatrzenia protetycznego.

Piśmiennictwo

1. *D'Addona A., Nowzari H.*: Intramembranous autogenous osseous transplants in aesthetic treatment of alveolar atrophy. Periodontol. 2000, 2001, 27, 148–161.
2. *Kokich V.*: Maxillary lateral incisor implants: planning with the aid of orthodontics. J. Maxillofacial Surg. 2004, 62 (2), 48–56.
3. *Anderson B., Odman P., Widmark G., Waas A.*: Anterior tooth replacement with implants in patients with a narrow alveolar ridge form. A clinical study using guided tissue regeneration. Clin. Oral Impl. Res. 1993, 4, 90–98.
4. *Flores-Mir C.*: Increased hypodontia through the twentieth century. Evid. Based Dent. 2006, 7 (1), 15.
5. *Peres R.C.*: Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. Arch. Oral Biol. 2005, 50 (10), 861–871.

6. *Flores-Mir C.*: More women in Europe and Australia have dental agenesis than their counterparts in North America. Evid. Based Dent. 2005, 6 (1), 22–23.
7. *Nordgarden H.*: Reported prevalence of congenitally missing teeth in two Norwegian counties. Community Dent. Health, 2002, 19 (4), 258–261.
8. *Oesterle L.J., Cronin R.L.*: Adult growth, aging and the single-tooth implant. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2000, 15, 252–260.
9. *Fosberg C.M., Eliasson S., Westergren H.*: Face height and tooth eruption in adults – a 20-year follow-up investigation. Eur. J. Orthod. 1991, 13, 249–254.
10. *Schincagilla G.P., Nowzari H.*: Surgical treatment planning for the single – unit implant in aesthetic areas. Periodontol. 2000, 2001, 27, 162–182.
11. *Strietze F.P., Nowak M.*: Chaneges in the alveolar ridge level in implantation using the osteotomy technique. Retrospective study. Mund Kiefer Gesichtschir. 1999, 12, 310–318.
12. *Simion M., Baldoni M., Zaffe D.*: Jaw bone enlargement using immediate implant placement associated with a split crest techniqe and guided tissue regeneration. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 1992, 12, 462–473.
13. *Sethi A., Kaus Y.*: Maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: 5 years results of an ongoing clinical study. Int. J. Oral Maillofac. Implants, 2000, 15, 491–499.
14. *Stupka M.*: Zmiany w szerokości wyrostka zębodołowego po zabiegu implantacji przy opracowaniu łożą dla wszczepu metodą osteotomową. Implantoprotetyka, 2005, 6, 4 (20), 2–4.
15. *Kamińska A., Krukowska-Drozd O., Krukowska J.*: Dwa przypadki leczenia ortodontyczno-implantologicznego pacjentów z hypodoncją górnych siekaczy bocznych. Por. Stom. 2004, 1, 27, 38–40.
16. *Scipioni A., Brunschi G.B., Calesini G.*: The edentulous ridge expansion technique: 5 year study. Int. J. Periodontics Restoratice Dent. 1994, 14, 451–459.
17. *Ferrigno N., Lauretti M.*: Surgical advantages with ITI TE implants placement in conjunction with split crest technique. Clin. Oral. Impl. Res. 2005, 16, 147–155.
18. *Hermann J.S., Hermann J.S., Buser D., Schenk R.K., Cochran D.L.*: Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. J. Periodontol. 2000, 1421, 1424.
19. *Engelke W.G., Diederichs C.G., Jacobs H.G., Deckwer I.*: An alveolar reconstruction with splitting osteotomy and microfixation of implants. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1997, 12, 224–227.
20. *Evans C.D., Chen S.T.*: Esthetic outcomes of immediate implant placements. Clin. Oral Imp. Res., 2007, 19 (1), 73–80.
21. *Nkene E., Fenner M.*: Indications for immediate loading of implants and implant success. Clin. Oral Imp. Res. 2006, 17 (2), 19–34.

Komentarz

Brak zęba w wyrostku zębodołowym stanowi niekiedy problem nie tylko estetyczny, ale i czynnościowy. Autorzy omawiają w pracy przyczyny braku zębów i możliwości ich uzupełniania. Na podstawie materiału własnego obejmującego obserwacje u 11 pacjentów z brakiem drugich siekaczy analizują osiągnięte rezultaty i niepowodzenia. Opracowanie zawiera wartości poznawcze i praktyczne.

prof. dr hab. n. med. *Jerzy Malinowski*

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, 2, 160–165

ANDRZEJ BRODKIEWICZ, HANNA MARCINIAK, ELWIRA SZYCHOT[1],
ANNA WALECKA[2], JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI

ANGIOMYOLIPOMAS, RENAL MANIFESTATION OF TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX IN 17-YEAR OLD BOY – A CASE REPORT

ANGIOMYOLIPOMA NEREK W PRZEBIEGU STWARDNIENIA GUZOWATEGO U 17-LETNIEGO CHŁOPCA – OPIS PRZYPADKU

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Tomasz Urasiński*

[1] Paediatric Oncology & Haematology Ward
John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom

[2] Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Anna Walecka*

Streszczenie

Wstęp: Stwardnienie guzowate jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem zmian w mózgu, skórze, oczach, sercu, nerkach, wątrobie i płucach. Zajęcie nerek jest częste i potencjalnie niebezpieczne. Do zmian typowych w nerkach zaliczamy angiomyolipoma oraz cysty. U osób ze stwardnieniem guzowatym obserwuje się również zwiększoną częstość zachorowania na raka nerki.

Opis przypadku: Opisano przypadek 17-letniego chłopca z późno postawionym rozpoznaniem stwardnienia guzowatego oraz licznymi cystami i guzowatymi zmianami w nerkach o charakterze angiomyolipoma.

Podsumowanie: Autorzy chcieli podkreślić rzadkie występowanie stwardnienia guzowatego oraz skojarzonego z nim angiomyolipoma nerek u dzieci, możliwość długiego zachowania prawidłowej czynności nerek pomimo nasilonych zmian patalogicznych, konieczność okresowego wykonywania badań obrazowych jamy brzusznej oraz bardzo późne postawienie rozpoznania w opisywanym przypadku.

H a s ł a: dzieci – stwardnienie guzowate – angiomyolipoma – cysty – funkcja nerek.

Summary

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder characterised by lesions affecting brain, skin, eyes and internal organs – kidneys, heart, liver and lungs. Renal involvement in individuals with TSC is common and potentially serious, includes angiomyolipomas and cystic lesions. There may also be an increased risk of renal cell carcinoma.

Case report: A case of 17-year-old boy with delayed diagnosis of tuberous sclerosis complex with angiomyolipomas and cysts of the kidneys has been described.

Conclusion: The authors would like to underlina a very rare incidence of tuberous sclerosis complex and associated renal angiomyolipomas in children, the possibility to maintain normal kidney function for prolonged time despite intensified renal pathology, the need for periodic abdominal imaging and significantly delayed diagnosis in the described case.

K e y w o r d s: children – tuberous sclerosis complex – angiomyolipoma – cysts – kidney function.

Background

Tuberous sclerosis (TS) is a genetic disorder characterised by lesions affecting brain, skin, eyes and internal organs – kidneys, liver, heart and lungs. Tuberous sclerosis shows autosomal dominant way of inheritance with variable penetrance [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Some authors use the name tuberous sclerosis complex (TSC) to emphasize the variability of clinical features [3, 4, 9].

In the pathogenesis of TSC a major role play mutations of the *TSC1* and *TSC2* genes located on chromosome 9q34 and 16p13 respectively [1, 8]. These two tumour suppressor genes encode tuberin (*TSC1*) – a 130 kDa protein involved in regulation of cell adhesion and hamartin (*TSC2*) – 180 kDa protein which plays role in proper cell proliferation and differentiation. Tuberin and hamartin function together as a single molecular complex and control appropriate cellular development [2, 3, 5, 8, 10, 11]. The hamartin/tuberin complex inhibits the kinase mammalian target of rapamycin (mTOR) in the phosphoinositide 3-kinase's (PI3K) signaling pathway. The phosphorylation of tuberin – caused by growth factors (for example insulin) – reduces inhibitiory activity of the *TSC1-TSC2* complex and leads to activation of mTOR. This biochemical involvement changes the correct protein synthesis and dysregulates cell growth [2, 3].

It is estimated that only around one-third of TSC cases are transmitted from parents, while approximately two-thirds are caused by new spontaneous mutations [4, 10]. Tuberous sclerosis complex is characterised in a wide range of manifestations. The most common renal lesions are angiomyolipomas (AMLs) – they develop in 75–80% of TSC cases and single or multiple renal cysts (14–53% of TSC cases) [1, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13]. In addition, a patient with TSC has increased risk of renal cell carcinoma [1, 4, 5, 7, 8, 11, 13].

Grawitz in 1900 first used term renal angiomyolypoma to describe a large renal tumor comprised of fat, muscle and blood vessels [14]. Angiomyolipomas exhibit an extremely broad disease spectrum, from merely an imaging curiosity to a life–threatening condition [12, 14]. Angiomyolipomas are usually benign, often bilateral [4, 6, 7, 13, 15]. Tuberous sclerosis complex associated with angiomyolipomas usually tend to be larger, multiple and more likely to cause spontaneous haemorrhage than those of sporadic entity [15].

The aim of this case presentation is to underline a rare incidence of sclerosis tuberous complex and associated renal angiomyolipomas in children, the possibility to maintain normal kidney function for prolonged time despite intensified renal pathology, the need for periodic abdominal imaging and significantly delayed diagnosis.

Case report

A 12-year-old boy was referred to the Pediatric Department in 2003 due to suspicion of arterial hypertension and renal lesions (cysts and suspicion of bilateral renal angiomyolypomas). Previous medical history revealed several episodes of clonic-tonic seizures (?) in the infancy (medical files from that period are missing). The patient was administered with Nitrazepam until he was 3 years old. Until now, the physical development was normal. The patient attended a special school because of minor mental retardation.

One month before admission, the patient complained of severe diffuse headaches. Several outpatient measurements of arterial blood pressure revealed the results exceeding 95 percentile. Outpatient abdominal ultrasound showed isolated cysts and many hyperechogenic foci within the cortex of both kidneys suggesting the presence of angiomyolipomas. The child's parents were young, without any significant past medical history, not related. Family history in order to detect genetic disorders was negative.

On admission the child was asymptomatic with easy and logical contact. Physical examination revealed numerous (usually round or elliptic) skin discolorations located mainly on lower extremities and trunk. Two oblong ash leave-shaped skin discolorations were also found. Numerous tiny sebaceous adenomas were found within the facial skin. In addition, isolated tiny fibromas were observed in the periungual areas of both hands. Laboratory studies including erythrocyte sedimentation rate, complete blood count, liver and kidney function tests, and serum electrolytes were within normal range. No significant abnormalities in urinalysis. Abdominal ultrasound: both kidneys approximately 9 cm long each, with normal shapes and located in typical sites. Isolated hyperechogenic solid lesions were found in both kidneys: 3 to 10 mm of diameter in the right kidney and up to 7 mm in the left kidney (angiomyolipomas) – figure 1. Moreover, numerous tiny cysts were found in both kidneys.

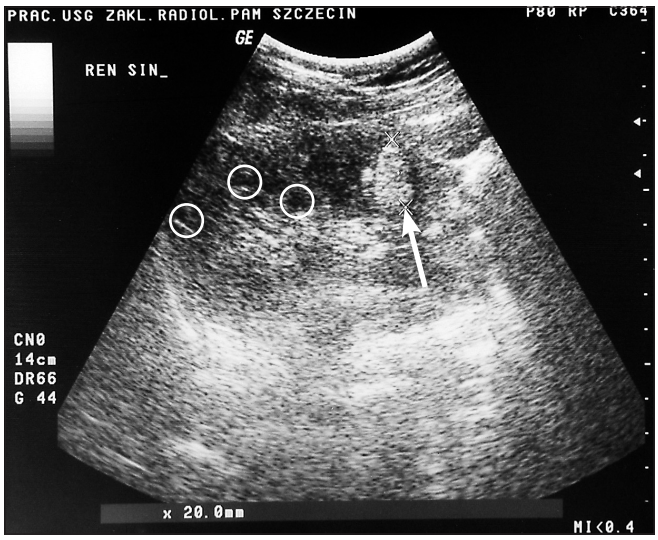


Fig. 1. Ultrasound of the left kidney (2003) – individual, small cortical cysts (white circles). Hyperechogenic tumour (AML) located in the lower pole of kidney (white arrow)

Ryc 1. USG lewej nerki (2003) – pojedyncze, małe, korowe cysty (białe okręgi). Hyperechogeniczny guz (AML) ustytuowany w dolnym biegunie nerki (biała strzałka)

Renal cortex showed slightly increased echostructure. Abdominal CT confirmed the presence of angiomyolipomas and small cysts in both kidneys (fig. 2).

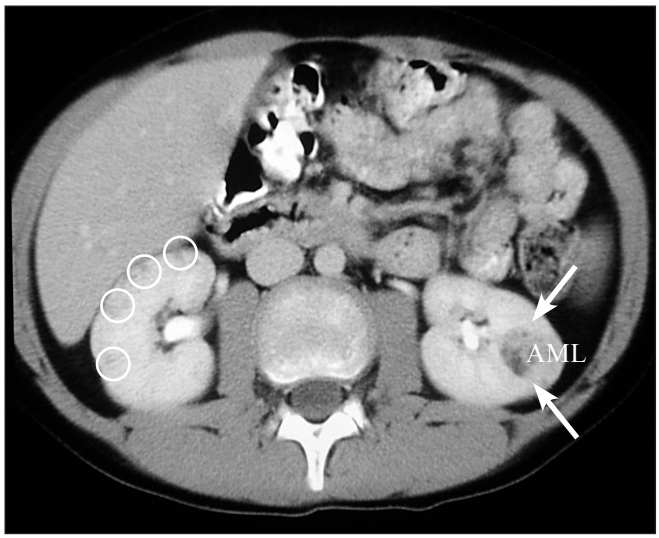


Fig. 2. Contrast-enhanced abdominal CT (2003). Individual, small cortical cysts in the right kidney (white circles). Hyperechogenic tumour (AML) located in the left kidney (white arrows)

Ryc. 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z użyciem kontrastu. Pojedyncze, małe, korowe cysty w prawej nerce (białe okręgi). Hyperechogeniczny guz (AML) ustytuowany w dolnym biegunie lewej nerki (białe strzałki)

Angio-MRI revealed normal arterial renal flow through the anatomically normal renal arteries. Dynamic scintigraphy with Tc^{99m}– labeled DTPA showed normal concentration and elimination of the radionuclide. GFR (mL/min/1.73 m^2): left kidney – 43, right kidney – 55. MRI of the head revealed scarce, hyperintensive tumours up to 9 mm of diameter located within the walls of both lateral ventricles (hamartoma). EEG proved to be normal. Chest CT scan showed no abnormalities. Normal heart ultrasound and ECG findings. Double 24-hour arterial blood pressure monitoring (ABPM) revealed measurements exceeding 95 percentile. Fundi of the eyes and neurological examination were normal.

Based on the previous medical history, physical examination and imaging studies the diagnosis of tuberous sclerosis complex was established. The treatment of arterial hypertension included ACE inhibitor with positive therapeutic effect. The patient was frequently evaluated in the nephrology, cardiology, genetic and neurological review clinics for 5 years.

The consecutive follow-up studies performed in 2008 (after 5 years of follow-up) revealed bilateral increase of diameter of angiomyolipomas in the cortex, up to approximately 20 mm (with one lesion 56 mm in diameter) found in abdominal ultrasound (fig. 3). The results of kidney function tests were normal so as the results of the dynamic scintigraphy with Tc^{99m} labeled DTPA: GFR (mL/min/1.73 m^2): left kidney – 46.92, right kidney – 53.08. Abdominal CT and volume rendering technique (VRT) confirmed the lesions found by ultrasound (fig. 4 and 5). DMSA static scintigraphy showed a focal filling defect located in the lower pole of left kidney that corresponded with the largest site of AML.

Fig. 3. Follow-up ultrasound image obtained after 5 years. Significant increase of AML dimensions in the lower pole of left kidney (white arrows)

Ryc. 3. Kontrolne USG wykonane po 5 latach. Zwiększenie rozmiaru AML w dolnym biegunie lewej nerki (białe strzałki)

Fig. 4. Follow-up CT obtained after 5 years. Individual renal cortical cysts (white circles). Giant AML measuring 56 mm in diameter exceeding the margin of the lower pole of left kidney. Similar lesion seen in the right kidney (white arrows)

Ryc. 4. Kontrolna tomografia komputerowa wykonana po 5 latach. Pojedyncze cysty zlokalizowane w korze nerki (białe okręgi). Ogromny AML o średnicy 56 mm przekraczający granice dolnego bieguna lewej nerki. Podobna zmiana obserwowana w prawej nerce (białe strzałki)

Head MRI findings were not different from the previous imaging in 2003. Chest CT revealed the presence

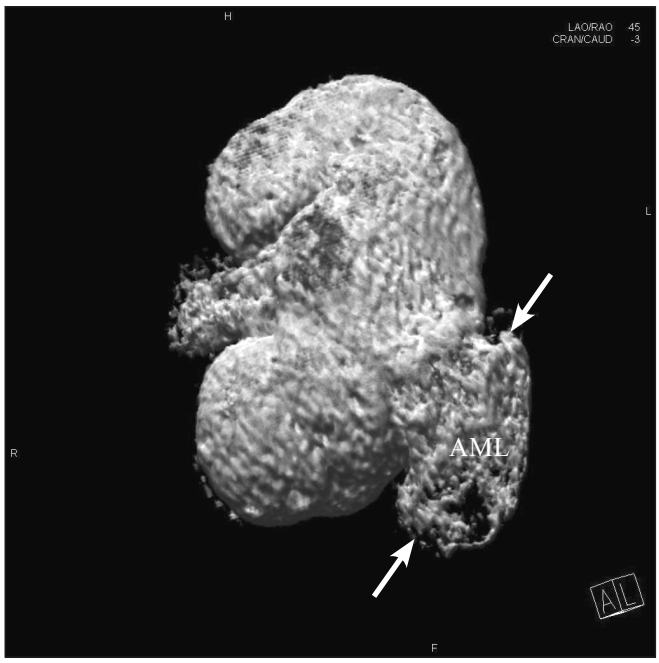


Fig. 5. VRT CT. Giant, well vascularized AML exceeding the margin of the lower pole of left kidney (white arrows)

Ryc. 5. Tomografia komputerowa VRT. Ogromny, dobrze unaczyniony AML przekraczający granicę dolnego bieguna lewej nerki (białe strzałki)

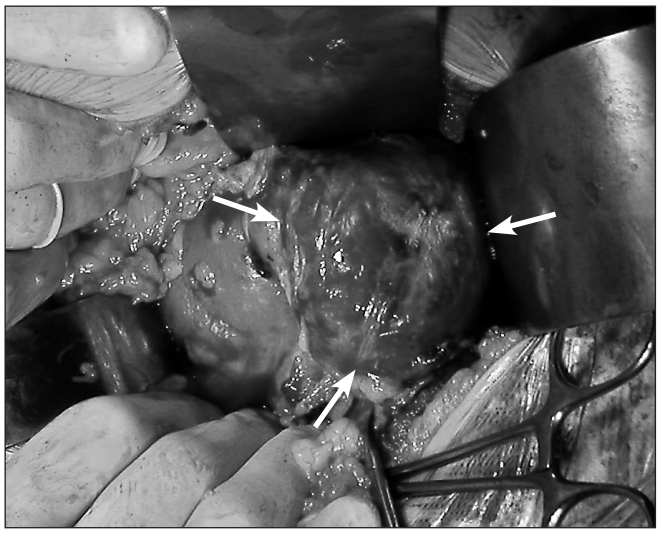


Fig. 6. Operative field. The 56 mm AML located in the left kidney (white arrows)

Ryc. 6. Pole operacyjne. Hyperechogeniczny guz (AML) o średnicy 56 mm zlokalizowany w lewej nerce (białe strzałki)

of 2 tumours 1 cm of diameter within the left lung. Heart ultrasonography revealed the presence of 10 x 14 mm hyperechogenic tumor located within the IVS on the LV side (upper 1/3). This tumor was found for the very first time in 2007, but had no influence on cardiac haemodynamics.

Due to the 56 mm AML located in the left kidney, our patient underwent tumour removal (fig. 6). Moreover, because the arterial blood pressure measurements exceeded 95 percentile the patient required increased doses of hypotensive drugs (ACE inhibitor). Additional calcium channel blocker was introduced with good therapeutic effect.

Discussion

Childhood TSC prevalence range from 1 in 6800 to 1 in 17 300 but full ascertainment is difficult to achieve [2, 3, 5, 6, 7, 9, 11]. These data are not consistent with our observations. Between 1990 and 2008 only one, currently described TSC patient, has been hospitalised in the Ist Department of Paediatrics. Two additional patients were hospitalised in the same period in the IInd Department of Paediatrics (verbal information). The extremely low number of TSC patients hospitalised in our departments may be the result of hospitalisation of these children in other hospitals, low prevalence of TSC and/or lack of proper diagnosis of TSC. Renal angiomyolipomas show the prevalence of 0.02–0.29% in general population, mainly adult population [14, 16, 17]. One tenth of these also have TSC [12, 14]. The described patient is the only child in our Department who was diagnosed with AMLs and TSC.

The diagnostic criteria for TSC have been finally established in 1998 at the Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference in Annapolis, Maryland [4]. The definite diagnosis is based on two of major or on one major and two minor features [3, 4]. The correct investigation and clinical examination play the most important role in diagnostic approaches. The genetic tests may be useful to confirm the clinical diagnosis, but usually the molecular findings are not required. Clinical symptoms of TSC include: epilepsy, mental retardation, developmental delay, ungual and periungual fibromas, shagreen patches and hypopigmented macules of the skin, angiofibromas of the face, AMLs and cyst in kidney, cortical tubers subependymal nodules and subependymal giant cell astrocytoma in the brain, cardiac rhabdomyomas, retinal hamartomas, hiperinflated lungs and enamel pits [2, 3, 6, 7, 9, 11, 12].

The described patient presented with majority of the reported TSC symptoms in the early childhood (seizures, mental retardation, skin lesions, periungual changes). Despite frequent contacts of the child with various specialists (general practitioners, neurologists, paediatricians) from his early childhood, the proper diagnosis of TSC was established only at the age of 12 years. It seems that delayed diagnosis resulted from the low level of knowledge on TSC. The latter is caused by low prevalence of the disease.

The age at which AMLs first appear is unknown. In the series of *Ewalt et al.*, that enrolled 60 TSC children aged from 1–18 years the earliest diagnosis of AMLs was established in the second year of life [1]. According to *Roach* and *Sparagana*, *Zimmerhackl et al.* and *Yates*, AMLs usually develop during late childhood and adolescence [3, 4, 6, 9]. Other studies have estimated the average age of onset of renal abnormalities to be between 7.2 and 9.2 years for AMLs and 9 years for cyst [5]. In case of our patient, it is difficult to recognise the moment at which AMLs appeared because until the age of 12 years no imaging studies had been performed.

Uncomplicated AMLs are usually asymptomatic and the diagnosis is established basing on imaging studies. That

description is consistent with our findings. The described patient never presented with clinical symptoms associated with angiomyolipomas and suspicion of AMLs was done during abdominal ultrasound.

There is limited information that AMLs may grow in adults with TSC, the incidence, characterisation and growth rate in children have not been reported [1]. Angiomyolipomas are more likely to grow than remain stable, although the rate of growth varies [1, 9, 11]. In the report from 1998 *Ewalt et al.* confirmed an increase in number and diameter of AMLs in 10 of 18 boys and in 18 of 27 girls with TSC [1]. This data are consistent with our findings. On admission to the Department the diameter of angiomyolipomas ranged from 3–10 mm. After 5 years of follow-up individual lesions reached the diameter of 20 mm with one of them growing to 56 mm. It is also worth mentioning that simple renal cysts may appear and disappear with time but AMLs do not disappear [4, 9]. The latter is also consistent with our data. Both number and sizes of the renal cysts have changed with time in our patient.

Ultrasound is routinely used in diagnostics of AMLs. According to *Arslan et al.*, *Nelson* and *Sandra*, *Ewalt et al.*, *Webb et al.*, *Zimmerhackl et al.* additional abdominal CT or MRI is necessary in order to evaluate accurately the number, size and sites of angiomyolipomas and cysts, and to exclude renal cancer [1, 9, 12, 15, 18]. Kidney biopsy is rarely performed. According to *Zimmerhackl et al.* differentiation between AMLs and cyst using CT and ultrasound may possibly be improved with the specific MRI technique which uses so-called water pictures (RARE-MRI) [9]. In our patient abdominal ultrasound was the very first imaging study performed. Initial diagnosis of AMLs was confirmed by CT scan. Due to technical shortage RARE-MRI was not performed in this patient.

Because of typical past medical history, clinical picture and characteristic small sized lesions seen in the imaging studies (the diameter of renal AMLs did not exceed 20 mm) both surgical intervention and renal biopsy were omitted. It should be underlined that the results of imaging studies (abdominal and cardiac ultrasound, abdominal CT and head MRI) only confirmed the diagnosis of TCS previously based on presenting clinical symptoms.

The optimum treatment of AMLs is focused on sparing renal tissue and has included no intervention, both total and partial nephrectomy and embolisation [1, 5, 11, 12, 14, 15, 19]. According to *Ewalt et al.* and *Yates* periodic renal surveillance is indicated in children with TSC to identify those with growing lesions (mainly larger than 4 cm in one study) that can be treated with embolisation or partial nephrectomy before haemorrhage, which may even result in loss of life or the kidney [1, 3, 19]. Many authors advocate a renal sonogram every 2–3 years before puberty and yearly after puberty [1, 3, 5].

In conclusion, although some cases of AMLs may even require nephrectomy, most can be managed by conservative nephron sparing approaches. Ongoing research into the molecular biology and clinical behaviour of AMLs may improve our ability to manage these lesions [1, 2, 3, 5, 15].

End stage renal failure (ESRF) is quite rare in TSC but has been documented and several individuals have undergone successful renal transplantation. The prevalence of ESRF in patients with TSC has been estimated at ca. 1% [12, 13].

The described patient was seen at many review clinics including Outpatient Nephrology Clinic. So far, the boy was asymptomatic. The kidney function tests were normal. No erythrocyturia and/or hematuria were observed. Yearly abdominal ultrasound studies revealed gradual increase in number and diameter of AMLs, with one of lesions reaching the diameter of 56 mm.

Due to the size of the AML (56 mm) and associated risk of severe bleeding our patient underwent tumour removal. Moreover, due to arterial hypertension patient was administered with two drugs including ACE inhibitor and calcium channel blocker.

The parents received very detailed information regarding TSC and possible complications in the course of the disease.

Conclusions

The authors would like to underline the rare incidence of sclerosis tuberous complex and associated renal angiomyolipomas in children, the possibility to maintain normal kidney function for prolonged time despite intensified renal pathology, the need for periodic abdominal imaging. In addition, the authors focused on low level of knowledge on that condition that caused significant delay in diagnosis of TSC in this case.

References

1. *Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P., Delgado M.R., Roach E.S.*: Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. J. Urol. 1998, 160, 141–145.
2. *Ali M., Girimaji S.C., Markandaya M., Shukla A.K., Sacchidanand S., Kumar A.*: Mutation and polymorphism analysis of TSC1 and TSC2 genes in Indian patients with tuberous sclerosis complex. Acta Neurol. Scand. 2005, 111, 54–63.
3. *Yates J.R.*: Tuberous sclerosis. Eur. J. Hum. Genet. 2006, 14, 1065––1073.
4. *Roach E.S., Sparagana S.P.*: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J. Child. Neurol. 2004, 19, 643–649.
5. *Rakowski S.K., Winterkorn E.B., Paul E., Steele D.J., Halpern E.F., Thiele E.A.*: Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int. 2006, 70, 1777–1782.
6. *Franz D.N.*: Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. J. Child. Neurol. 2004, 19, 690–698.
7. *Baskin H.J. Jr.*: The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. Pediatr. Radiol. 2008, 38, 936–952.
8. *Szczepańska M., Szprynger K., Winiarski G., Głowacki J., Zajecki W.*: Renal complication in tuberous sclerosis complex. Wiad. Lek. 2007, 60, 483–488.

9. *Zimmerhackl L.B., Rehm M., Kaufmehl K., Kurlemann G., Brandis M.*: Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. Pediatr. Nephrol. 1994, 8, 451–457.
10. *Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et al.*: Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. Eur. J. Hum. Genet. 2005, 13, 731–741.
11. *Cook J.A, Oliver K., Mueller R.F., Sampson J.*: A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. J. Med. Genet. 1996, 33, 480–484.
12. *Webb D.W., Kabala J., Osborne J.P.*: A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. Br. J. Urol. 1994, 74, 151–154.
13. *O'Callaghan F.J., Noakes M.J., Martyn C.N., Osborne J.P.*: An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. BJU Int. 2004, 94, 853–857.
14. *Bissler J.J., Kingswood J.C.*: Renal angiomyolipomata. Kidney Int. 2004, 66, 924–934.
15. *Nelson C.P., Sanda M.G.*: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J. Urol. 2002, 168, 1315–1325.
16. *Hajdu S.I., Foote F.W. Jr.*: Angiomyolipoma of the kidney: report of 27 cases and review of the literature. J. Urol. 1969, 102 (4), 396–401.
17. *Fujii Y., Ajima J., Oka K., Tosaka A., Takehara Y.*: Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography. Eur. Urol. 1995, 27, 124–127.
18. *Arslan A., Ciftçi E., Cetin A., Selçuk H., Demirci A.*: Tuberous sclerosis: ultrasound, CT and MRI features of two cases with multiple organ involvement. Australas. Radiol. 1998, 42, 379–382.
19. *Ramon J., Rimon U., Garniek A., Golan G., Bensaid P., Kitrey N.D. et al.*: Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur. Urol. 2008, 23.

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.