Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXVII, knj. 21.

Huković, Seid

1982

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/2c9c963f-d255-49e6-b883-63b7b431f77b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU — ISSN 0350-0071
AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 21.

ZBORNIK RADOVA

U SPOMEN AKADEMIKA

JOSIPA JEŽIĆA

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ

SARAJEVO
1982.

HASNA MESIHOVIĆ*

POREMEĆAJI U KOAGULACIONOM STATUSU POD UTICAJEM TERAPIJE SALICILATIMA KOD BOLESNIKA SA REUMATSKOM BOLEŠĆU I JUVENILNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 23. III 1978, na osnovu recenzija prof. dra Dž. Rezakovića i prof. dra E. Sarajlića.)

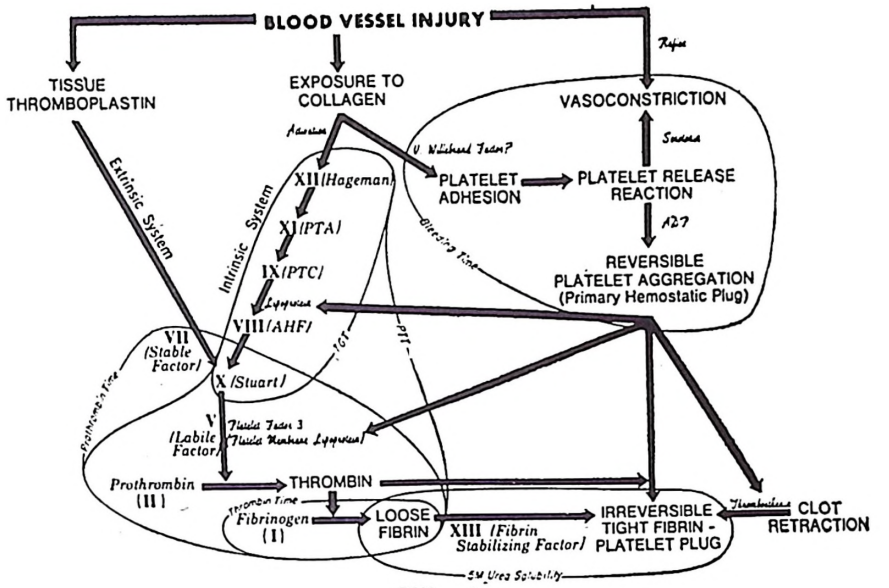
Inflamatorni mehanizmi u reumatskim oboljenjima su kompl..., dijelom i nepotpuno rasvijetljeni, a u svrhu njihovog kontrolisanja i liječenja upotrebljava se niz medikamenata. Salicilati imaju povoljan efekat na tok reumatske bolesti, mogu dovesti do zaustavljanja progresije oboljenja, u lakšim slučajevima i do potpunog izlječenja, npr. procesa na endokardu srčanih valvula. Sem antiinflamatornog djejstva, salicilati se upotrebljavaju i radi antidoloroznog i antipiretskog djelovanja.

U toku ovako ekstenzivne upotrebe salicilata, sem povoljnog efekta, zapažene su i uzgredne pojave: vomitus, anoreksija, apatija, cefalea, tinitus i dr. Sve ove pojave su prolaznog karaktera, nestaju nakon prestanka uzimanja lijeka. Međutim, salicilati imaju uticaj na koagulacioni mehanizam koji se manifestuje i nakon prestanka uzimanja lijeka i taj efekat salicilata je predmet interesovanja velikog broja istraživača (G i l c h r i s t, 1972).

Poremećaji koji nastaju u hemostatskom mehanizmu u toku terapije salicilatima, manifestuju se već na nivou primarne hemostaze (sl. 1).

Primarnu hemostazu čine: (1) vazokonstrikcija krvnog suda, (2) adhezija trombocita na kolagen, bazalnu membranu i interendotelijalni sloj u toku 1—3 sekunde, (3) primarna reverzibilna agregacija koja se odvija u toku 2 minuta u prisustvu ekstratrombicitnog ADP-a, (4) sekundarna agregacija za koju je potreban intratrombocitni ADP (D r e y f u s, 1971). Nakon adhezije i primarne agregacije u trombocitima nastaju promjene, njihov volumen se povećava, sve je pripremljeno za sekreciju moćnih medijatora

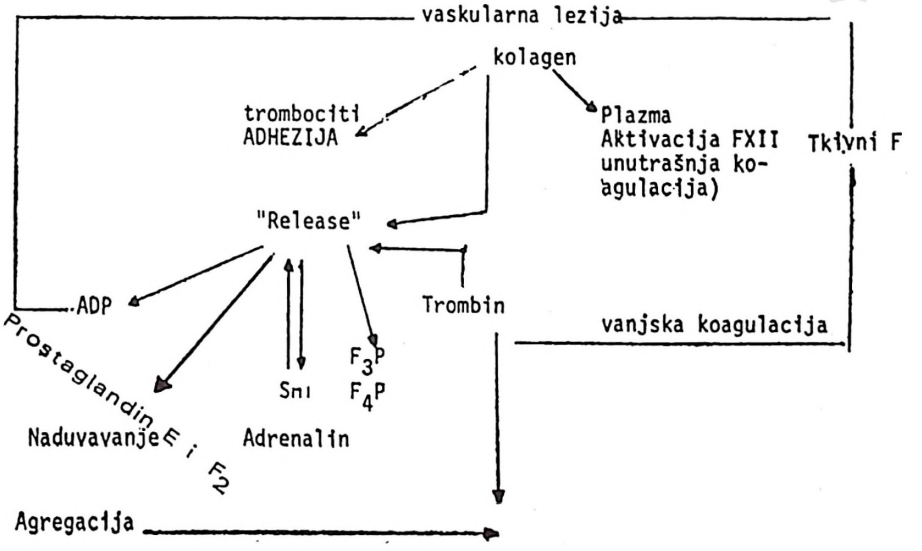
* UMC — OOUR Dječija klinika, Sarajevo



Slika 1.

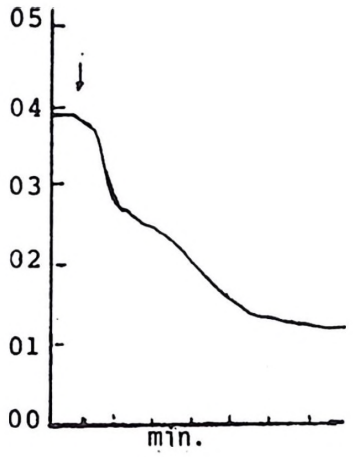
Šematski prikaz mehanizma koagulacije krvi. Zaokružena područja predstavljaju nivoe koagulacionog mehanizma dokazane različitim koagulacionim testovima (Schematie representation of the blood coagulation mechanism. The circled areas indicate portions of the coagulation mechanism that are tested by thevariour coagulation tests)

koagulacije i inflamacije: serotonina, histamina, adrenalina, noradrenalina, ADP, prostaglandina E i F2, trombocitnih faktora III i IV (Caen et al., 1970), što je predstavljeno na sl. 2 i 3.



Slika 2.

Šema hemostatskog čepa (Caen J. et Sultan J., 1972)



Slika 3.
Primarni i sekundarni val agregacije (Gilchrist, 1972)

Posljednjih godina detaljnije je objašnjena povezanost između inflamacije i trombocita (Silver et al., 1974; Zawilska et al., 1973). Važnu kariku u tom mehanizmu predstavljaju prostaglandini izlučeni iz trombocita (Silver et al., 1974). Inflamacija i koagulacija su i na drugim nivoima u međusobnoj vezi: ukoliko osnovni reumatski proces razori kolagen, izostat će trombocitna adhezija i primarna agregacija i niz drugih faza koje slijede: ukoliko je kolagen lediran, izostat će njegov uticaj na aktiviranje XII faktora koagulacije kojim započinje intrisikoidni put stvaranja tromboplastina. Acetilna skupina acidum acetilosalicilucum može da dospije submembranozno, stabilizira lizozomalne membrane, blokira pozitivne amino grupe kolagena za koje ima afinitet — što se sve skupa manifestuje hemostatskim poremećajima (Von Kaula, 1970).

Na Kardioreumatološkom odjeljenju Dječije klinike u Sarajevu posljednjih godina je bilo nekoliko bolesnika koji su i u toku terapije salicilatima imali enteralna krvavljenja. U korelaciji sa ranijim radovima o uticaju salicilnog jona na činioce koagulacije (Done, 1960; Kosorić et al., 1964; Bowie et al., 1969; Veltkamp. 1970; Hill, 1973; Gilchrist, 1972; Sarajlić, 1973; Asker et al., 1974; Bošković et al., 1974), mi smo poduzeli ovaj rad sa ciljem da ispitamo:

(1) uticaj salicilnog jona na faktore koagulacije, posebno adhezije i agregacije trombocita;

(2) na kom nivou hemostaze djeluje salicilni jon, posebno sa osvrtom na kumulativni efekat.

MATERIJAL I METOD

Ispitivanje je vršeno u periodu od 3 godine. Bolesnici su bili u dobi od 4—14 godina, svrstani u grupe:

I: kontrolna (nulta) grupa zdrave djece — nisu primala salicilate niti druge antireumatike (n = 10);

II: grupa bolesnika sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom — ispitivana prije započinjanja terapije salicilatima (n = 10);

III: bolesnici sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom — ispitivani 6 sedmica nakon započinjanja terapije salicilatima (n = 21) i

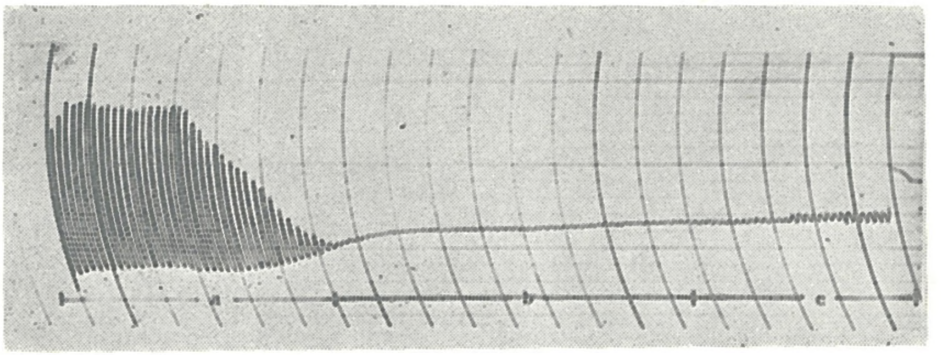
IV: bolesnici ispitivani 6 sedmica nakon završetka prethodno provedene terapije salicilatima (n = 11).

Na tabeli 1 prikazane su analize koagulacionih činilaca koje su iskorištene u radu.

Tabela 1.

Vrsta analize	Naziv metode	Normalne vrijednosti za djecu x
Vrijeme krvavljenja	(Duke)	1' 25"
Vrijeme koagulacije	(Leewhite)	6'40"
Howellovo vrijeme	(Howell)	86"
Retrakcija koaguluma	(Hayem)	++
Rumpel-Leedov test	(Rumpel-Leed)	neg.
Hessov test	(Hess)	neg.
Trombinsko vrijeme	(Hougie)	10,2"
Protrombinsko vrijeme	(Quick)	11 sek. (100%)
Faktor II	(Soulier)	23,40 sek.
Faktor V	(Owren)	21,45 sek.
Faktor VII	(Owren)	22,40 sek.
Vrijednost AHG-A	(-VIII Biggs)	32,10 sek.
Fibrinoliza	(Euglobulin)	3h 15'
Broj trombocita iz vene	(Brecher)	263.400
Broj trombocita iz uške	(Cronkite)	221.600
Adhezija trombocita	(Chandler)	dobra
Agregacija trombocita	(Chandler)	5'28"
Početak zgrušavanja	(Koagulografska krivulja)	2'50"
Kraj zgrušavanja	(Koagulografska krivulja)	7'
Gustina ugruška	(Koagulografska krivulja)	dobra
Početak retrakcije i fibrinoliza	(Koagulografska krivulja)	10—16 min.
Fibrinogen	(Gravimetrijski)	100—400 mg%

Iz ovog tabelarnog pregleda (nulta kontrolna grupa zdrave djece) vide se normalne vrijednosti hemostatskih činilaca i globalne hemostaze u dječijem uzrastu, koje služe kao početne vrijednosti za uporedna naknadna ispitivanja drugih grupa.



Slika 4.

Na slici 4 prikazane su koagulografske krivulje kojima se jasno može predstaviti odstupanje koagulacionog statusa u toku terapije acetilosalicilnom kiselinom:

(a) prvi dio krivulje sa visokim oscilacijama (koje su veće što su hemostatske vrijednosti niže) registruje stanje hemostaze prije nastupanja koagulacije;

(b) drugi dio krivulje smanjenjem oscilacija označava početak procesa zgrušavanja. Momenat formiranja ugruška se vidi kada oscilacije postanu minimalne;

(c) treći dio krivulje nastaje u momentu prelaza iz minimalnih oscilacija ili ravne linije u povećane oscilacije, što karakteriše nastanak normalne fibrinolize.

Terapija salicilatima je provođena u dozama 80—120 mg/kg/24 sata; salicilemija je iznosila 18—25 mg%, a salicilurija 60—300 mg% (određivane metodom D o m o n g h a O'B r e i n a, 1974).

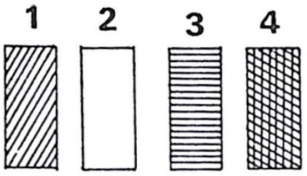
REZULTATI

U odnosu na odrasle osobe, djeca imaju niže vrijednosti hemostatskih činilaca, što se jasno uočava u kontrolnoj grupi djece koja nisu liječena salicilatima.

Kod bolesnika sa reumatskom bolesti i juvenilnim reumatoidnim artritisom primijećeno je niz promjena najvažnijih koagulacionih činilaca (sl. 5).

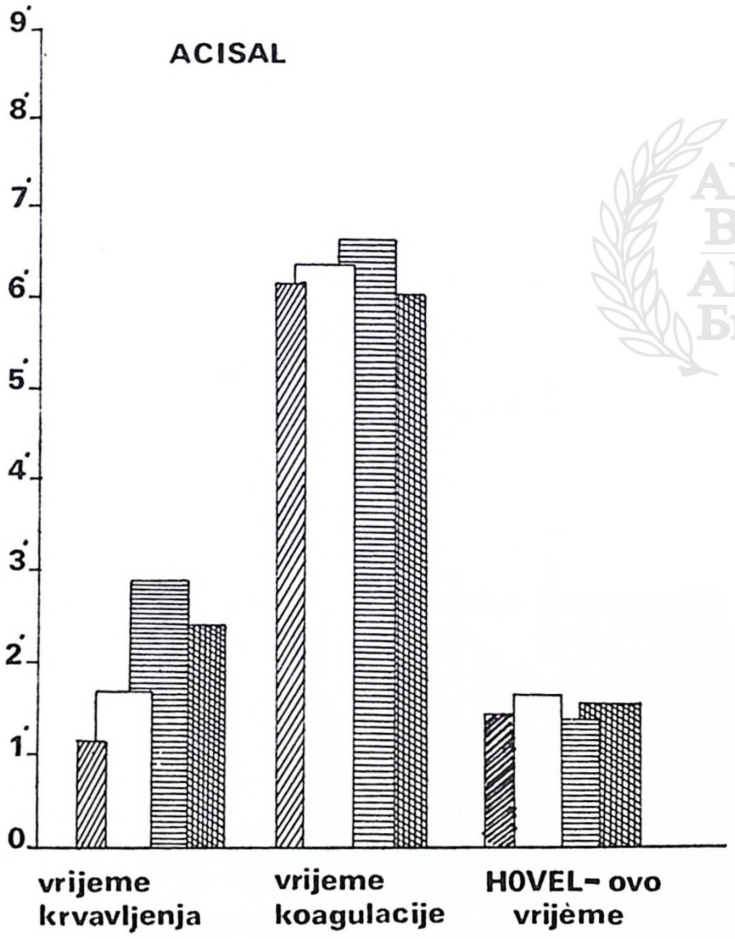
Na slici 6 prikazano je vrijeme krvavljenja, vrijeme koagulacije, Howellovo vrijeme u nultoj grupi, te u ostalim grupama. Opservirano je znatno produženje vremena krvavljenja i vremena koagulacije u toku salicilatne terapije, no ti poremećaji perzistiraju i 6 sedmica nakon završetka terapije.

Slično ovome, i protrombinsko vrijeme (mjereno u sekundama i procentima) znatno je produženo u toku terapije, 6 sedmica po završenoj terapiji, ali i prije započinjanja antireumatske terapije (sl. 6 i sl. 6a).



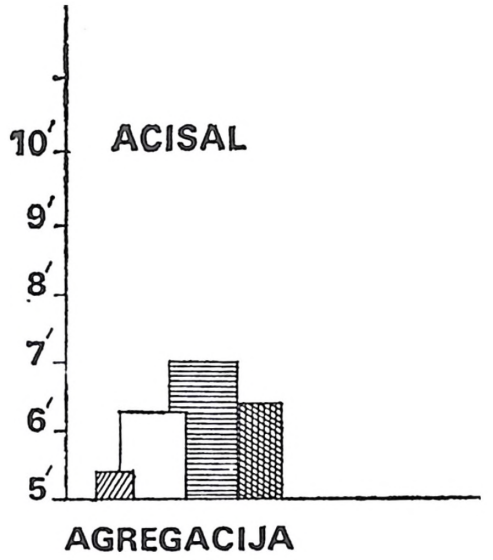
LEGENDA:

1 = nulta kontrolna grupa
2 = prije terapije
3 = u toku terapije
4 = 6 sekundi po završenoj terapiji

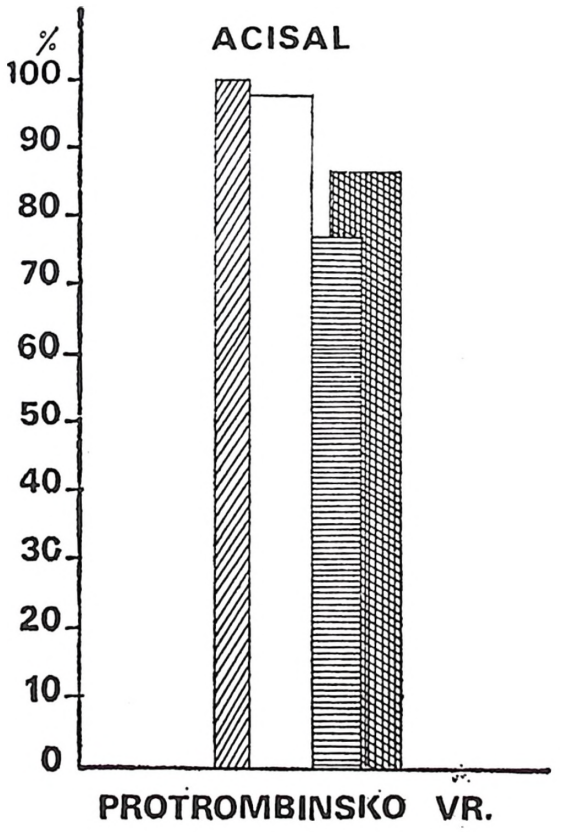


Slika 5.

ANU BiH АНУ БиХ



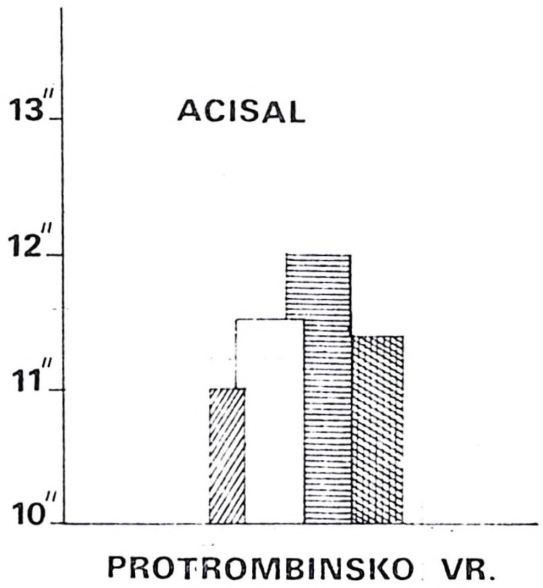
Slika 6.



Slika 6a.

ANU BiH АНУ БиХ

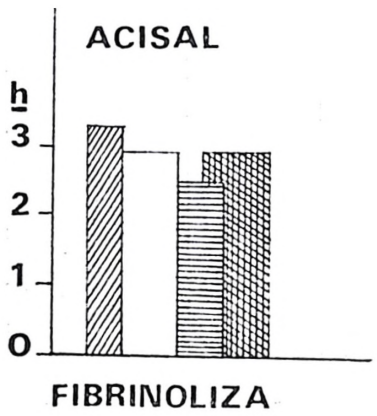
Agregacija trombocita predstavlja osnovu primarne hemostaze koja je u toku reumatske bolesti i prije započinjanja terapije salicilatima usporena, tj. odgođena, a prisutna je u toku terapije i 6 sedmica po okončanju terapije (sl. 7).



Slika 7.

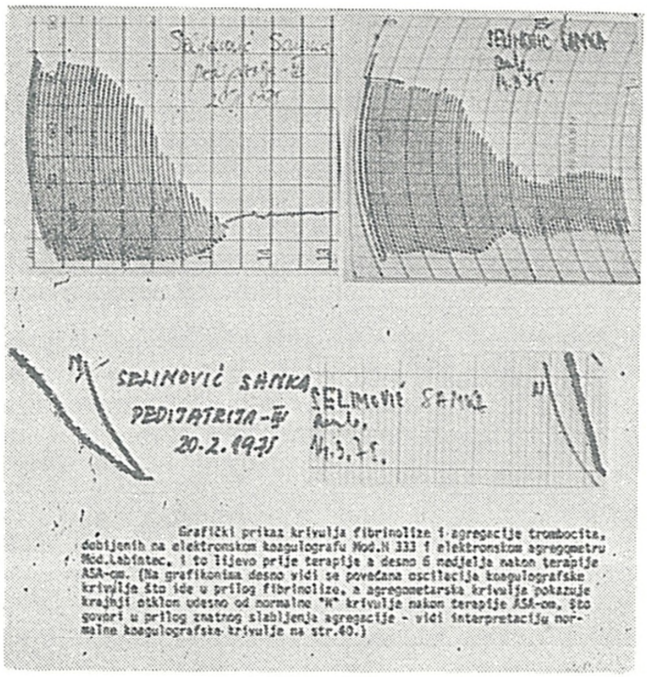
ANU BiH АНУ БиХ

I fibrinolitička aktivnost plazme pacijenata sa reumatskom bolesti je alterirana: fibrinoliza je ubrzana prije započinjanja terapije, a posebno je manifestna u toku i nakon završetka terapije salicilatima (sl. 8).



Slika 8.

Na slici 9 je prikazana koagulografska krivulja fibrinolize i agregacije prije i u toku terapije: oscilacije na desnoj strani krive su povišene nakon terapije acisalom, kao i agregometrijske vrijednosti agregacije trombocita, koja je znatno poremećena i prije terapije.



Grafički prikaz krivulja fibrinolize i agregacije trombocita, dobijenih na elektronskom koagulografu Mod.N 333 i elektronskom agregometru Mod.Labintec, i to lijevo prije terapije a desno 6 nedjelja nakon terapije ASA-om. (Na grafikonima desno vidi se povećana oscilacija koagulografske krivulje što ide u prilog fibrinolize, a agregometarska krivulja pokazuje krajnji otklon udesno od normalne "N" krivulje nakon terapije ASA-om, što govori u prilog znatnog slabljenja agregacije - vidi interpretaciju normalne koagulografske krivulje na str.40.)

Slika 9.

ANU BiH АНУ БиХ

DISKUSIJA

Naši rezultati ukazuju da u bolesnika sa reumatskom bolesti i JRA, posebno u toku i nakon završetka terapije salicilatima, postoji izraziti poremećaj koagulacionih činilaca. Centralni efekat salicilata je smanjenje ukupne količine trombina i inhibicija agregacije trombocita, ali je i fibrinolitički efekat acetilosalicilne kiseline opserviran kod svih pacijenata, posebno u toku provođenja terapije.

U toku terapije salicilatima smanjuje se količina protrombina i trombina (S e e g e r s, 1960); svi naši bolesnici su pokazivali taj efekat i u toku i nakon završetka terapije. Trombin je komponenta koja specifično mijenja protein membrane trombocita, utiče na reakciju otpuštanja ADP-a, adrenalina, serotonina, trombocitnog faktora IV, Ca jona, imunih kompleksa i dr. (L ü c h e r et al., 1973).

Nizak nivo trombina inhibira agregaciju trombocita, onemogućava otpuštanje važnih medijatora inflamacije i hemostaze, onemogućava stvaranje čvrstih ugrušaka — agregata trombocita (Haslam, 1964). Konsumpciona koagulopatija je usko povezana sa dozom salicilata i dužinom trajanja terapije, odnosno sa turiranošću tkiva salicilnim jonom (Pinedo, 1973). Svi naši bolesnici koji su u ispitivanom periodu imali profuznu hemoragiju imali su i produženu agregaciju trombocita. Nivo salicilemije, koji je bio od 18 do 24 mg%, ne korelira uvijek sa stvarnim prisustvom salicilnog jona u organizmu, odnosno sa intenzitetom njegovog negativnog djelovanja (Segar, 1971). Usporavanja agregacije je i posljedica acetilacije negativnih punjenja na površini trombocita (Heinrich et al., 1975).

Heinrich et al., (1975) primijetili su da acisal u dozi od 1,5 gr/24 sata u bolesnika sa centralnim i perifernim poremećajima proticanja krvi (angina pektoris, stanja poslije infarkta miokarda, stanja poslije tromboze dubokih karličnih vena) također smanjuje brzinu agregacije trombocita.

Fibrinolitički efekat acetilosalicilne kiseline bio je prisutan u svih naših bolesnika, posebno je bio manifestan u toku terapije. Aspirin se vjerovatno vezuje kompetitivno na iste receptore kao prirodni antifibrinolizini, sselektivno ih inhibira omogućavajući djelovanje plazmina na ugrušak (Von Kaula, 1970).

Acetilosalicilna kiselina inhibira i transport glukoze intracelularno, heksokinazno djelovanje i djelovanje glukozil-transferaze kolagena, što sve može usloviti ubrzanu fibrinolizu (Von Kaula, 1970; Iatridis, 1962; Menon, 1970; Ekheard et al., 1973).

ZAKLJUČAK

Reumatska bolest i kompleksni mehanizmi koji u njoj učestvuju utiču na hemostatske činioce, a terapija salicilatima potencira ove poremećaje. U grupi ispitivanih bolesnika ustanovili smo, prije započinjanja terapije, u toku liječenja i 6 sedmica nakon završetka liječenja, promjene hemostatskih činilaca, i to: vremena krvavljenja, protrombinskog vremena, agregacije trombocita i fibrinolize, te kao krajnji efekat pojačanu sklonost krvavljenju. Krvavljenja mogu biti manifestna i profuzna, od blagih izliva u kožu i sluzokožu do melene i hematemeze. Metoda izbbora u liječenju je supstitucija hemostatskih činilaca. Imajući u vidu moguće štetne efekte, provođenje terapije salicilatima u dječijoj dobi mora biti kontinuirano praćeno analizom koagulacionih činilaca, te blagovremenom profilaksom krvavljenja. Salicilemija ne bi trebalo da bude iznad 35 mg %, a potrebne su i kontrole glikemije, pH seruma, pH urina i elektrolita. Najefikasnije sredstvo u liječenju sklonosti krvavljenju u toku terapije salicilatima u dječijem uzrastu je supstitucija onih činilaca koji su u radu potencirani kao najugroženiji, tj. davanje svježih trombocita, fibrinogena i antifibrinolitika.

MESIHOVIĆ, HASNA

THE DISORDERS IN COAGULATION STATUS UNDER THE EFFECTS OF SALICYLATE TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE AND JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Rheumatic disease and various mechanisms accompaning it have multiple effects on haemostatic factors; the treatment with salicylates multiplies these harmful effects. In the group od patients with rheumatic disease we established before, in the course, and after the treatment with salicylates the disordes of haemostatic factors: bleeding time, protrombin time, aggregation of platelets and fibrinolysis. The effect was the bleeding tendency. Bleeding might be minimal or profuse.

The best method of treatment is substitution with haemostatic factors. In wiew of all these harmful effects, the treatment with salicylates in children treated with salicylates is the substitution with the factors which are and profilaxis of bleeding. The cencentration of salicylates in blood shoud not exceed 35 mg%, the values of blood sugar, acidobase status, elecrolites shoud be controled.

The method of choice in the treatment of bleeding tendencies in children treated with salicylates is the substitution with the factors which are the most affected ones, i. e. platelets, fibrinogen and antifibrinolytic drugs.

ANU БиХ

LITERATURA

Asker, A. F. et al. (1974): *J. of Pharmec,* Scienc. Accept. for publ .April 11, 1974.

Bošković, S. D., Mesihović, H., Sarajlić, E. i sarad. (1974): *Naša iskustva sa blokatorima agregacije trombocita,* II kongres hematologa i transfuziologa Jugoslavije, održan 29. V do 1. VI 1974. god.

Bowie, E. J. W. and Owen, Ch. A. (1969): *Aspirin, platelets and bleeding,* Circulation, vol. XI. 6:757.

Done, A. K. (1960): *The nature of the antirheumatic action of salicylates,* Clin. Pharmacol, Ther. I.: 141.

Dreyfus, D. Le Lang (1971): *Flammarion Medicine,* Paris.

Ekheard, E. H., Reimold, M. D. et al. (1973): *Salicilate intoxication,* Am J. Dis. Child. vol. 125.

Gilchrist, G. S. (1972): *Pediatr.* Clinics of North America, vol. 19. No. 4.

Haslam, R. J. (1964): *Nature,* 202:765.

Heinrich, D. Schmutzler (1975): *Med. Welt,* 2174—2177, 26/Helt 48.

Hill, J. G. (1973): *Effects of saltering blood Ph on salicilate distribution,* Pediatrics 47:4.

Von Kaulia, K. N. (1970): *Simpl test tubes arrangements for screening fibrinolytis activity of synthetic organic compouds,* J. medicinal Chem. 8:164.

Kosorić, D., Sarajlić, E. i sarad. (1964): *Vrijeme krvarenja, rezistencija kapilara i salicilati,* Zbornik V pedijatrijskih dana BiH, Zenica.

Lüscher, E. F. and Massini, P. (1973): *On the Mechanism os the Induction of the Platelet Release Reaction,* Acta Univers. Saroline, Monogr. LIII—IV, 69—75.

Menon, S. I. (1970): *Aspirin and blood fibrinolysis,* Lancet i : 364.

Pinedo, H. M. (1973): *LBA* Ann. rheum. Dis 32, 66.

Sarajlić, E. (1973): *Akutni salicilizam u djece,* Radovi XLVIII. Odjelj. med. nauka, Knjiga 17.

Segar, W. E. (1971): *Critically ill child: Salicilate intoxication,* Pediatrics, 3:44.

Seegers, W. H. (1960): *Chemistri of Protrombin and Trombin,* IV internacionalni kongres biohemičara, Beč.

Silver, M. H., Bryan Smith and Sarol, M. (1974): *Ingerman Agents and Actions,* Birkhanser Vergal, Basel vol. 4/4.

Veltkamp, J. J. (1970): *Aspirin and bleeders,* The New Eng. J. of Med. 283, 435.

Zawilska, K. and V. Izreal (1973): *Flaquetts et inflamations,* Path. Biol. 21, 771—780.

ANU BiH АНУ БиХ