



medicinski razgledi

Med Razgl | Ltnik 49 | Številka 2

Strani

Od 127–236

- | | |
|-----|--|
| 127 | ▶ Elektrogatografska ocena površine in časa žvečnega cikla pri otrocih v obdobju mlečnega in zgodnjega menjalnega zobovja – Eva Vehovec, Igor Kopač |
| 137 | ▶ Mikrovezikli iz krvne plazme, opazovani z elektronsko mikroskopijo – Vid Šuštar, Mojca Frank, Vid Janša, Petra Sušanj, Henry Hägerstrand, Peter Veranič, Veronika Kralj - Igljč |
| 145 | ▶ Indukcija ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo – Marija Gačič, Veljko Vlasisavljevič, Helena Meden Vrtovec |
| 157 | ▶ Okužbe pri starostnikih – Jerneja Videčnik Zorman, Vera Maraspin Čarman |
| 169 | ▶ Zlomi stopalnic – Andrej Hari, Igor Frangež, Dragica Maja Smrke |
| 179 | ▶ Os: trening – avtonomno živčevje – srčnožilni sistem – Tomaž Šavli, Marjan Bilban |
| 187 | ▶ Šestminutni test hoje – Luka Klemen, Katja Prokšelj |
| 193 | ▶ Ali je alkoholna kardiomiopatija lahko reverzibilna? – Mitja Letonja |
| 201 | ▶ Vozliči na glasilkah – Irena Hočevar Boltežar |
| 209 | ▶ Izkušnje ocenjevalcev pri ocenjevanju del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado – Lijana Zaletel - Kragelj, Maja Bresjanac, Anton Grad, Fajko Bajrovič |
| 221 | ▶ Poročila |
| 223 | ▶ Novice |
| 231 | ▶ Seznam diplomantov |

Strani	Od 127–236
127	▶ Elektrografna ocena površine in časa žvečnega cikla pri otrocih v obdobju mlečnega in zgodnjega menjalnega zobovja – Eva Vehovec, Igor Kopač
137	▶ Mikrovezikli iz krvne plazme, opazovani z elektronsko mikroskopijo – Vid Šuštar, Mojca Frank, Vid Janša, Petra Sušanj, Henry Hägerstrand, Peter Veranič, Veronika Kralj - Iglič
145	▶ Indukcija ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo – Marija Gačić, Veljko Vlaisavljević, Helena Meden Vrtovec
157	▶ Okužbe pri starostnikih – Jerneja Videčnik Zorman, Vera Maraspin Čarman
169	▶ Zlomi stopalnic – Andrej Hari, Igor Frangež, Dragica Maja Smrke
179	▶ Os: trening – avtonomno živčevje – srčnožilni sistem – Tomaž Šavli, Marjan Bilban
187	▶ Šestminutni test hoje – Luka Klemen, Katja Prokšelj
193	▶ Ali je alkoholna kardiomiopatija lahko reverzibilna? – Mitja Letonja
201	▶ Vozličiči na glasilkah – Irena Hočevnar Boltežar
209	▶ Izkušnje ocenjevalcev pri ocenjevanju del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado – Lijana Zaletel - Kragelj, Maja Bresjanac, Anton Grad, Fajko Bajrovič
221	▶ Poročila
223	▶ Novice
231	▶ Seznam diplomantov

Eva Vehovec¹, Igor Kopač²

Elektrognatografska ocena površine in časa žvečnega cikla pri otrocih v obdobju mlečnega in zgodnjega menjalnega zobovja³

Electrognathographic Assessment of the Area and Duration of the Chewing Cycle in Children during the Period of Deciduous Dentition and Early Mixed Dentition³

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: elektrognatografska naprava, žvečni cikel, otroci

IZHODIŠČA. Žvečenje je ciklično gibanje spodnje čeljustnice, ki s pomočjo pripadajočih živcev, mišic in mehkih tkiv v ustni votlini na funkcionalnih zobnih površinah pripravlja bolus pred požiranjem. Rast in razvoj orofacialnega področja pri otroku pomembno vplivata na spremembe žvečnega cikla. Čas in površina žvečnega cikla pri odraslem sta precej drugačna kot pri otroku. Cilj raziskave je opredeliti žvečenje pri otrocih v različnih obdobjih otrokove rasti in razvoja. **METODE.** V raziskavo smo vključili 31 otrok (17 dečkov, 14 deklic), starih od 4 do 6 let (povprečno 5,42 let), v obdobju mlečnega zobovja. Meritve smo ponovili čez leto in pol po izrasti prvih stalnih kočnikov pri istih preiskovancih, starih od 5,5 do 7,5 let (povprečno 6,92 let). Žvečenje smo merili z elektrognatografsko napravo Sirognatograf (Siemens, Nemčija). Za zbiranje in analizo podatkov žvečenja smo uporabili programski paket COSIG II. Gibanje mandibule smo opazovali v frontalni in sagitalni ravnini. Merili in analizirali smo oblikovne in časovne parametre žvečnih ciklov. **REZULTATI.** V frontalni ravnini se površina povprečnega žvečnega cikla poveča z 21,92 mm² na 33,68 mm². V sagitalni ravnini se površina žvečnih ciklov poveča s 3,08 mm² na 9,53 mm². Povprečni čas odpiranja pri posameznem žvečnem ciklu se podaljša ob izrasti prvih stalnih kočnikov (z 0,21 s na 0,28 s), zato se podaljša tudi časovni potek celotnega žvečnega cikla (z 0,6 s na 0,7 s). **ZAKLJUČKI.** Dobljeni rezultati potrjujejo našo hipotezo, da prvi dvig griza z izrastjo prvih stalnih kočnikov v veliki meri vpliva na spremembe žvečnega cikla. V obdobju menjalnega zobovja se poveča površina žvečnega cikla v frontalni in sagitalni ravnini, podaljša se čas odpiranja ust, kar vpliva na skupno časovno komponento žvečnega cikla.

ABSTRACT

KEY WORDS: electrognathographic device, chewing cycle, children

BACKGROUND. Chewing is a cyclic mandibular movement on the functional teeth surfaces that prepares the bolus for swallowing with the help of the related nerves, muscles and soft tissues in the oral cavity. The time and surface of the chewing cycle in adults considerably differs from the chewing cycle in children. The growth and development of the orofacial system in children have a significant impact on changes in the chewing cycle. **METHODS.** The research

¹ Eva Vehovec, dr. dent. med., Zobna poliklinika Kranj, Gosposvetska 8, 4000 Kranj; eva.vehovec@gmail.com

² Doc. dr. Igor Kopač, dr. dent. med., Katedra za fiksno protetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

³ V članku je predstavljen del raziskovalne naloge, ki je prejela študentsko Prešernovo nagrado v letu 2008

study included 31 children (17 boys, 14 girls) aged 4–6 years (5.42 years on average) during the period of deciduous dentition. The measurements were repeated after a year and a half in the same children who at that time were aged 5.5–7.5 years (6.92 years on average), after the eruption of their first permanent molars. The chewing cycles were measured using an electrognathographic device Sirognatograf (Siemens, Germany). Data collection and analyses were performed with the COSIG II software. The mandibular movements were monitored in the frontal and sagittal planes. The parameters of the chewing cycles were measured and analysed regarding shape and duration. RESULTS. In the frontal plane, the surface area of the chewing cycles increased from 21.92 mm² to 33.68 mm², while in the sagittal plane, it increased from 3.08 mm² to 9.53 mm². The average opening time per individual chewing cycle was extended (from 0.21 s to 0.28 s), resulting in a prolonged duration of the whole chewing cycle (from 0.6 s to 0.7 s). CONCLUSIONS. The obtained results confirmed our hypothesis that, upon the eruption of the first permanent molars, the first bite raise has a significant impact on changes in chewing. The surface area of the chewing cycle in the frontal and sagittal planes is also enlarged. During the period of mixed dentition, the duration of mouth opening is prolonged, and this has an impact on the time component of the total chewing cycle.

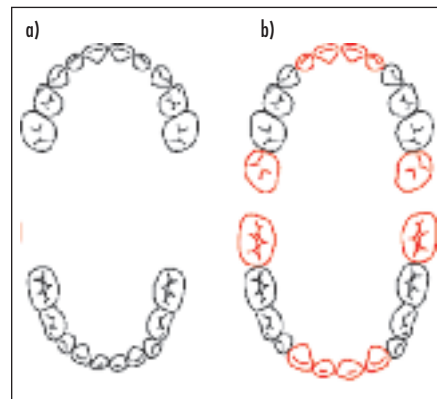
UVOD

Žvečni akt je sestavljen iz vnosa bolusa, žvečenja in požiranja. V ožjem smislu je žvečenje ciklično gibanje spodnje čeljusti, ki s pomočjo pripadajočih živcev, mišic in mehkih tkiv v ustni votlini na funkcionalnih zobnih površinah pripravlja bolus za požiranje. Poteka v dveh fazah. V prvi vnesemo hrano v usta, formiramo bolus, jezik in lica ga potisnejo med zobe in ti ga mehansko obdelajo. V drugi fazi jezik potisne prežvečeni bolus v žrelo, nato sledi požiranje. Ta dejavnost poteka pod nadzorom centralnega vzorčnega generatorja žvečenja, ki leži v podaljšani hrbtenjači (1). Pri ocenjevanju vloge in delovanja neurofiziološkega ozadja med žvečenjem je pomembno predvsem opazovanje ritma in trajanje posameznih komponent žvečnega cikla (1).

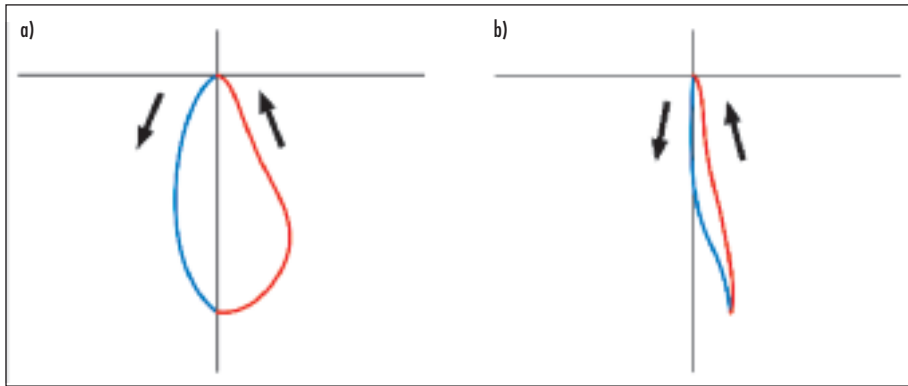
Žvečni gibi so sestavljeni iz odpiranja in zapiranja ust. Med žvečenjem se podobni gibi ponavljajo toliko časa, dokler se hrana fizično ne obdelja. Gibljivost spodnje čeljusti je odraz funkcijske gibljivosti obeh čeljustnih sklepov, zob, pripadajočih mišic in živčevja (2). Žvečni cikel sestavljajo osnovni gibi mandibule; odpiranje ust in vrnitev spodnje čeljustnice oziroma zapiranje ust, gib naprej iz izhodiščnega položaja in vrnitev oziroma propulzija, gib nazaj iz izhodiščnega položaja oziroma retropulzija in vrnitev, gib vstran oziroma lateropulzija levo, desno in vrnitev. Okluzijski dejavniki, ki vplivajo na žvečenje so naklon okluzijske ravnine, oblika griznih plo-

skev zadajšnjih zob, sprednje vodenje in strižni odnos med zadajšnjimi zobni spodnje in zgornje čeljustnice, ko je spodnja čeljustnica v lateralnem položaju (3).

Na žvečenje in razvoj žvečnega cikla, to je prehod od otroškega k odraslemu načinu žvečenja, vpliva tudi število in položaj zob v ustni votlini. Izrast mlečnih zob se v povprečju pri dečkih in pri dečkih začne v 7. mesecu življenja. Zadnji mlečnik v usta izraste v povprečju pri 30. mesecu. Po končani izrasti vseh mlečnih zob ima otrok v ustih 20 zob. To imenujemo popolno mlečno zobovje (sli-



Slika 1. Popolna mlečno zobovje (a), zgodnje menjalno zobovje (b), z rdečo so označeni stalni zobje, ki pri starosti 6,5 let lahko že izraščajo v usta in nadomestijo izpadle mlečne sekalce. Prvi stalni kočniki izrastejo pri tej starosti za drugimi mlečnimi kočniki.



Slika 2. Shematski prikaz žvečnega cikla v frontalni (a) in sagitalni ravnini (b). Smer gibanja spodnje čeljustnice na obeh projekcijskih ravninah nakazuje puščici. Odpiranje je na sliki označeno z modro barvo, zapiranje z rdečo.

ka 1a). Apikalno se takrat prične resorpcija korenin teh zob, kajti začenja se izraščanje stalnega zobovja. Od stalnih zob v usta najhitreje izrastejo prvi stalni kočniki, to se zgodi v povprečju pri dopoljenih 6,5 letih otrokovega življenja. Sočasno z izrastjo prvih stalnih kočnikov izpadajo iz ust mlečni sekalci, ki jih nadomestijo stalni. To imenujemo zgodnje menjalno zobovje (slika 1b).

Obdobje, ki sledi, imenujemo obdobje menjalnega zobovja, kjer otroku izpadajo mlečni zobje, ki jih nadomestijo stalni (4). V tem obdobju se skupaj z izrastjo stalnih zob spremeni tudi medčeljustni odnos tako, da se spremeni višina griza na osnovi izraslih prvih stalnih kočnikov. Naklon zobnih vrškov zadajšnjih zob ustreza naklonu kondilne poti (5). Izguba zob ali njihova prevelika obraba zmanjšata naklon kondilne poti. Z rastjo in razvojem se vrški zob obrabijo, zato postanejo njihove okluzalne površine ravne. Te omogočajo spodnji čeljustnici večje premike. Zaradi različno oblikovanih čeljustnih sklepov in griznih površin pri vsakem posamezniku so tudi vzorci žvečnih ciklov značilni za vsakega posameznika in se spreminjajo s spremembo vodečih površin na zobeh (6).

V frontalni ravnini ima žvečni cikel gladko, kapljičasto obliko z medialno postavljeno odpiralno fazo in lateralno postavljeno zapiralno fazo z maksimalnim odmikom približno v spodnji tretjini (7). Če opazujemo odpiranje v frontalni ravnini, to poteka vzporedno s središčnico, nato se pomakne na delovno

stran in se pod kotom zapira v maksimalnem interkuspidacijskem položaju (IKP) (slika 2a).

Kote odpiranja in zapiranja določajo medsebojni odnosi griznih površin in bolus, ki ga ima preiskovanec v ustih. V sagitalni ravnini imajo žvečni cikli pravilnejšo in ponavljajočo se obliko. Simfizična točka na labialni strani spodnjih sekalcev potuje navzdol in nazaj glede na točko IKP. Gibanje pred zapiranjem poteka rahlo anteriorno. Odpira se z navpičnico oziroma se v loku premakne v retruzijski položaj. Zapiranje pa poteka vzporedno z odpiranjem, vendar praviloma za njim (slika 2b).

Otroci z mlečnim zobovjem imajo značilno obliko povprečnega žvečnega cikla. Dimenzije žvečnih ciklov so v primerjavi z odraslimi po obsegu manjše, frekvenca žvečenja je večja, poudarjeni sta lateralna komponenta v frontalni ravnini in anteriorna komponenta v sagitalni ravnini (8, 9).

Zaradi neizrazitega sprednjega vodenja po zobeh je IKP nestabilen in nestalen. Enako velja tudi za začetni položaj merjenja. Pri otrocih so zdrsi v IKP daljši, kar je zlasti opazno v frontalni ravnini. Lastnosti žvečenja se z rastjo in razvojem zobovja pri otrocih in mladostnikih spreminjajo (10, 11).

Cilj raziskave je opredeliti žvečenje pri otrocih brez zobnih in čeljustnih nepravilnosti v različnih obdobjih otrokove rasti in razvoja. Z elektrognatografsko metodo želimo prostorsko in časovno ovrednotiti gibanje sprednje točke spodnje čeljusti med žvečenjem bolusa pri otrocih in ga razčleniti na

sestavne dele žvečnega cikla. Ugotoviti želimo spremembe žvečnega cikla in časovnih komponent žvečenja po prvem dvigu griza ob izrasti prvih stalnih kočnikov.

MATERIAL IN METODE

Preiskovanci

V prospektivno longitudinalno študijo smo vključili 31 naključno izbranih otrok (17 dečkov, 14 deklic) ki so leta 2006/2007 obiskovali vrtec v Šenčurju na Gorenjskem. Stari so bili od 4 do 6 let (povprečno 5,42 let). Naključno izbrani otroci so bili iz istega okolja, obiskovali so isti vrtec oziroma šolo ter so živeli v približno enakih kulturnih in socialno-ekonomskih razmerah. Vključili smo otroke, ki so imeli zdravo, sanirano mlečno zobovje in niso imeli ortodontskih nepravilnosti. Vse otroke smo ponovno pregledali na drugem pregledu čez 1,5 leta, ko so bili stari od 5,5 do 7,5 let (povprečno 6,92 let) in so bili v obdobju zgodnjega menjalnega zobovja.

Elektrognatografska metoda

Z uporabo elektrognatografske metode smo vsakemu preiskovancu izmerili žvečenje. Za merjenje smo uporabili sirognatograf (Siemens AG, Bensheim, Nemčija). Delovanje sirognatografa sloni na principu spremembe jakosti magnetnega polja zaradi potovanja bipolarnega magneta med osmimi prostorsko orientiranimi Hallovimi sondami, ki jih v obliki anten namestimo na glavo preiskovanca. Antene zaznajo spremembe magnetnega polja glede na gibanje magneta, ki je nameščen v ustih preiskovanca. Med žvečenjem standardiziranega bolusa smo z elektrognatografsko metodo spremljali gibanje simfizne točke spodnje čeljustnice preiskovancev, na katero je bil nameščen magnet. Podatke meritev smo s sistemom COSIG II shranjevali neposredno v računalniški pomnilnik.

Vsakemu preiskovancu smo pred začetkom razložili namen in vrsto meritve ter zaporedje gibov, ki jih mora izvajati v posamezni meritveni seji. Preiskovancu smo na labialno stran spodnjih sekalcev najprej s karboksilatnim cementom (Durelon, ESPE, Seefeld, Nemčija) namestili magnet (slika 3).



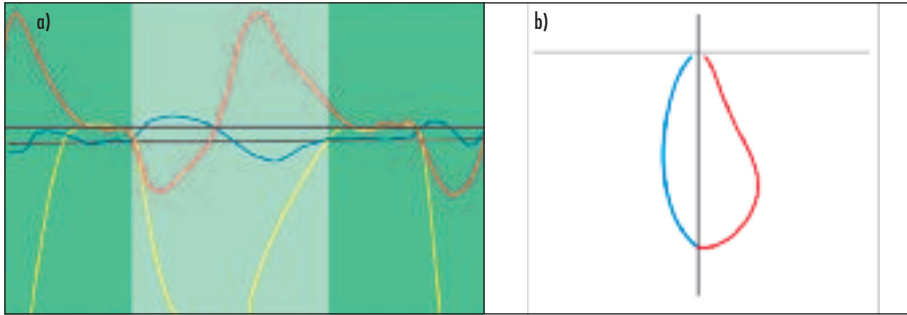
Slika 3. Bipolarni magnet v ustih otroka, pritrjen na labialno stran spodnjih sekalcev tako, da ne moti izvajanja žvečnih gibov. Sredina magneta se pokriva s središčnico spodnjega zobnega loka.

Otrok je sedel na lesenem stolu, iz okolice smo odstranili ves feromagnetni material, da smo preprečili interference magnetnega polja. Na glavo smo preiskovancu namestili antene sirognatografa, ki smo jih pritrjili z elastičnim trakom. Antene smo namestili tako, da so bile vzporedne z bipupilarno linijo in frankfurtsko horizontalo, tako da je bil magnet, ki smo ga namestili na spodnje sekalce, enako oddaljen od levega in desnega pola anten (slika 4).

Preiskovancem smo dali žvečilni gumi (Orbit for children, Wrigleys, Nemčija), ki so ga žvečili 20 s pred prvo meritvijo, da so v ustih



Slika 4. Otrok sedi z nameščenimi antenami na glavi.



Slika 5. Dinamični del žvečnega cikla, prikazan na časovnem (a) in faznem (b) diagramu.

imeli vsi enako mehak bolus. Vsakemu otroku posebej smo razložili potek merjenja in z njim vadili gibe, pomembne za meritev. Celotno meritev je spremljal naslednji preiskovanec, da je spoznal njen potek.

Izbrane žvečne cikle smo računalniško obdelali s programsko opremo COSIG II, ki omogoča dimenzijsko in časovno obdelavo gibanja spodnje čeljustnice ter izračun povprečnih vrednosti serijsko izvedenih gibov, hkrati pa omogoča tudi primerjavo med posameznimi preiskovanci (12). Program COSIG II omogoča sočasni prikaz faznega in časovnega diagrama, obdelavo zaporedja in izračunavanje povprečij različnih skupin žvečnih ciklov. Metoda omogoča predstavitev časovnega grafa na vseh treh prostorskih oseh (x, y in z) in faznega grafa oblike žvečnega cikla v vseh treh ravninskih projekcijah (frontalna, sagitalna in horizontalna).

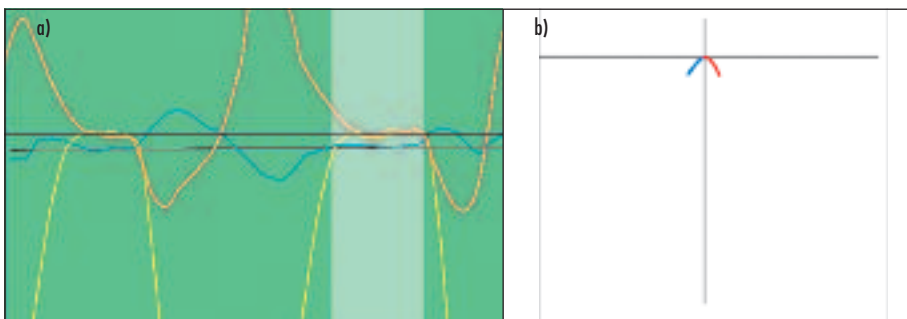
Vsak žvečni cikel smo razdelili na dinamični in statični del. Mejo (0,5 mm do IKP) smo postavili z vertikalnim merilom na časovnem diagramu (tanjša črna črta na diagra-

mu – slika 5a). Na sliki 5b vidimo dinamični del žvečnega cikla v frontalni projekcijski ravnini faznega diagrama.

Na faznem diagramu smo v frontalni ravnini razdelili žvečni cikel na dva dela z elektronskim merilom v oddaljenosti 0,5 mm iz točke IKP v smeri osi Z. Označeni del cikla imenujemo dinamični del (slika 5b), ostali del v bližini izhodiščne točke pa faza IKP oziroma statični del cikla (slika 6b).

V dinamičnem delu cikla lahko odčitamo čas trajanja faze odpiranja (TODP). Pot odpiranja je na faznem diagramu (slika 5b) označena z modro barvo. Čas trajanja faze zapiranja (TZAP) ravno tako odčitamo iz dinamičnega dela cikla, pot pa je na faznem diagramu označena z rdečo barvo (slika 5b).

Fazo žvečnega cikla, kjer prevladuje izometrična mišična kontrakcija, smo poimenovali statični del. To je čas, ko se spodnja čeljustnica zadržuje v IKP in 0,5 mm pod njim (slika 6). V tej fazi prihaja do drobljenja in preoblikovanja žvečenega bolusa. Del žvečnega cikla, ki leži med točko IKP in 0,5 mm



Slika 6. Statični del žvečnega cikla, prikazan na časovnem (a) in faznem (b) diagramu.

vzdolž osi Z, imenujemo faza maksimalne interkuspidacije, katere čas merimo (TIKP). Seštevek vrednosti TODP, TZAP in TIKP nam da rezultat – čas cikla (TC).

STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Podatke smo statistično obdelali s programskim paketom SPSS, Version 13.0 for Windows (Microsoft, Campus). Standardne deviacije so bile upošteevane za vrednosti sirognatografa. Za podatke, s katerimi smo primerjali vrednosti med posameznimi preiskovanci, smo uporabili Studentov t-test. Statistično značilnost je predstavljala vrednost $P \leq 0,05$.

REZULTATI

Pri prvem merjenju smo izmerili žvečenje 31 preiskovancev. Ugotovili smo, da so bile meritve žvečenja ustrezne pri 22 preiskovancih, pri osmih nismo dobili za računalniško obdelavo primernih žvečnih ciklov kljub ponovitvam merjenja, zato smo jih iz raziskave izključili.

Pri drugem merjenju smo izmerili žvečenje pri 31 preiskovancih. Ugotovili smo odsotnost prvih stalnih kočnikov pri dveh preiskovancih, zato smo ju iz raziskave izključili. Meritve žvečenja so bile ustrezne pri 23 preiskovancih. Posamezne komponente žvečnega cikla ob prvi meritvi in ob drugi

Tabela 1. Analiza površine žvečenja v frontalni in sagitalni ravnini v obdobju mlečnega zobovja (T1) in menjalnega zobovja (T2). \bar{X} – povprečna vrednost, SD – standardna deviacija, N – število preiskovancev.

		\bar{X}	SD	Najmanjša vrednost	Največja vrednost
Površina žvečnega cikla v frontalni ravnini (mm ²)	T1, N=22	21,92	±23,85	0,81	103,55
	T2, N=23	33,68	±25,80	4,33	157,24
Površina žvečnega cikla v sagitalni ravnini (mm ²)	T1, N=22	3,08	±5,20	0,2	34,73
	T2, N=23	9,53	±7,01	0,84	27,83

Tabela 2. Analiza časovnih parametrov žvečenja v obdobju mlečnega zobovja (T1). \bar{X} – povprečna vrednost, SD – standardna deviacija, N – število preiskovancev, T1 – čas prvega merjenja, TC – čas cikla, TIKP – faza maksimalne interkuspidacije, TODP – čas trajanja faze odpiranja, TZAP – čas trajanja faze zapiranja.

T1 (N=22)	\bar{X}	SD	Najmanjša vrednost	Največja vrednost
TC (s)	0,60	±0,13	0,3	0,88
TIKP (s)	0,16	±0,06	0,06	0,29
TODP (s)	0,21	±0,05	0,1	0,34
TZAP (s)	0,23	±0,08	0,12	0,42

Tabela 3. Analiza časovnih parametrov žvečenja v obdobju zgodnjega menjalnega zobovja (T2). \bar{X} – povprečna vrednost, SD – standardna deviacija, N – število preiskovancev, T2 – čas prvega merjenja, TC – čas cikla, TIKP – faza maksimalne interkuspidacije, TODP – čas trajanja faze odpiranja, TZAP – čas trajanja faze zapiranja.

T2 (N=23)	\bar{X}	SD	Najmanjša vrednost	Največja vrednost
TC (s)	0,70	±0,11	0,47	0,99
TIKP (s)	0,17	±0,05	0,07	0,33
TODP (s)	0,28	±0,07	0,17	0,44
TZAP (s)	0,24	±0,05	0,1	0,36

Tabela 4. Statistična primerjava tabele 1, 2 in 3 (* statistično značilna razlika $P \leq 0,05$).

Primerjava površine in časovnih parametrov žvečnega cikla prve (T1) in druge meritve (T2)	parni t-test (P)
PF1 – PF2 (mm ²)	0,028*
PS1 – PS2 (mm ²)	0,001*
TC1 – TC2 (s)	0,002*
TIKP1 – TIKP2 (s)	0,708
TODP1 – TODP2 (s)	0,001*
TZAP1 – TZAP2 (s)	0,279

TC1 – povprečni čas cikla ob prvem merjenju, TC2 – povprečni čas cikla ob drugem merjenju, PF1 – povprečna površina žvečnega cikla v frontalni ravnini ob prvem merjenju, PF2 – povprečna površina žvečnega cikla v frontalni ravnini ob drugem merjenju, PS1 – povprečna površina žvečnega cikla v sagitalni ravnini ob prvem merjenju, PS2 – povprečna površina žvečnega cikla v sagitalni ravnini ob drugem merjenju, TIKP1 – povprečna faza maksimalne interkuspidacije ob prvem merjenju, TIKP2 – povprečna faza maksimalne interkuspidacije ob drugem merjenju, TODP1 – povprečni čas trajanja faze odpiranja ob prvem merjenju, TODP2 – povprečni čas trajanja faze odpiranja ob drugem merjenju, TZAP1 – povprečni čas trajanja faze zapiranja ob prvem merjenju, TZAP2 – povprečni čas trajanja faze zapiranja ob drugem merjenju.

meritvi čez leto in pol ter statistične razlike med obema meritvama so prikazane v tabelah 1, 2 in 3.

RAZPRAVA

Žvečenje je ciklični pojav, ki ga najlažje opazujemo pri gibanju stične točke prvih dveh spodnjih sekalcev. Za zdravljenje čeljustnih nepravilnosti je nujno poznavanje normalne fiziološke dinamike gibanja spodnje čeljustnice. Prav tako je pomembno poznavanje medsebojnih prostorskih in časovnih odnosov posameznih funkcionalnih faz žvečnega cikla skozi otrokovo rastno obdobje ter njihovih fizioloških značilnosti. Analiza žvečenja pri otrocih omogoča boljše razumevanje razvoja žvečnega cikla v obdobju poznega mlečnega in zgodnjega menjalnega zobovja.

Do zdaj je bila večina študij o žvečenju opravljena na odrasli populaciji v obdobju stalnega zobovja. Različne longitudinalne študije o žvečenju in posameznih parametrih žvečenja so bile opravljene tudi na zdravih starejših otrocih, starih od 9 do 15 let, kjer so ravnino tako ugotavljali spremembe žvečnih ciklov ob rasti in razvoju otrok (9, 10).

Poleg znanega dejstva, da se žvečenje v otroški dobi razlikuje od normalnega žvečenja odraslih, še ni bilo ugotovljeno, kdaj točno se zgodi ta preobrazba žvečenja. Ne ve se natančno, ali poteka ta sprememba postopoma ali nastopi nenadno. V raziskavi ugotavljamo, da se določene spremembe žvečnega cikla pojavijo zelo hitro, takoj po prvem dvi-

gu griza, druge pa naj bi se vzpostavljale skozi obdobje kasnejšega menjalnega zobovja.

Ena od sprememb, ki je najbolj očitna, je povečanje površine žvečnega cikla v frontalni ravnini (PF). Pri drugem merjenju smo ugotovili statistično značilno povečanje te vrednosti. PF se s pojavom prvih stalnih kočnikov poveča v povprečju za 11,76 mm² ali za polovico med povprečnima vrednostima prve in druge meritve. Ob drugi meritvi znaša 33,68 mm². PF, merjena pri odraslih, kjer je bil bolus prav tako žvečilni gumi, je 45,3 mm² (1). Površina žvečnega cikla v sagitalni ravnini se prav tako poveča, in sicer za 6,45 mm². Ob drugem merjenju tako znaša 9,53 mm². Izmerjena površina pri odraslih pa je 10,6 mm² (1).

Trajanje posameznega žvečnega cikla je najpomembnejši parameter za vrednotenje interindividualne in intraindividualne primerjave med žvečnimi cikli pri enakih pogojih žvečenja. Časovno vrednost žvečnega cikla smo razdelili na dva dela. Prvi, dinamični del zajema spodnjo čeljustnico v konstantnem gibanju, drugi del pa predstavlja fazo maksimalne interkuspidacije, ko izotonična kontrakcija žvečnih mišic prehaja v izometrično. Poleg bioloških razlik so pri merjenju trajanja žvečnih ciklov pomembne tudi razlike v sestavi in volumnu uporabljenih testnih bolusov (9, 15, 16). Trdota bolusa je dejavnik, ki bistveno podaljša časovni potek žvečnega cikla. Trši kot je bolus, daljše je trajanje cikla. Ker je naravni bolus preveč spremenljiv, so preiskovanci pri meritvah žvečili normiran

bolus, zato smo lahko dobili zanesljivejše rezultate.

Frekvenca žvečenja je odraz delovanja prožilnega mehanizma generatorja žvečenja in je specifično značilna za vsako sesalsko vrsto (13, 14). V izsledkih smo ugotovili, da se frekvenca žvečenja s starostjo otroka upočasnjuje, kajti čas cikla (TC) se pri drugi meritvi podaljša in pokaže statistično značilno razliko v primerjavi s časom prvega merjenja. V raziskavi smo izmerili povprečen čas drugega merjenja 0,7 s, pri prvem merjenju je bil povprečni čas žvečnega cikla 0,6 s. Glede na rast in razvoj otroka se trajanje žvečnega cikla podaljša v sorazmerno kratkem času. Trditev, da se s starostjo žvečni cikel progresivno podaljšuje oziroma se frekvenca manjša, potrjujejo tudi avtorji, ki so se ukvarjali z odraslimi preiskovanci (1). Pričakujemo, da se bo čas žvečnega cikla pri otrocih v obdobju rasti in razvoja le še podaljševal, vse dokler se trajanje žvečnih ciklov ne bo približalo času odraslega preiskovanca (1). V longitudinalni študiji na starejših otrocih (9–15 let) so prav tako ugotovili, da se podaljšata povprečni čas žvečnega cikla ter okluzijska faza zapiranja in odpiranja. Največje spremembe v času cikla se zgodijo pri mlajših otrocih, pri njih se čas žvečnega cikla z rastjo otroka najbolj občutno podaljšuje. Čim starejši je otrok, manjša je časovna sprememba cikla, kajti postopoma se čas približuje povprečnemu času žvečnega cikla odraslega (9, 10).

Pri odraslih preiskovancih, ki so prav tako uporabili podoben bolus kot v naši raziskavi, je bilo povprečno trajanje žvečnega cikla 0,82 s (1). Če primerjamo odpiranje in zapiranje (dinamični del žvečnega cikla) pri otrocih z mlečnim zobovjem, ugotovimo, da je časovno razmerje med odpiranjem in zapiranjem ust podobno kot pri odraslih. Faza zapiranja je daljša kot faza odpiranja (9, 15, 16).

Pri otrocih z zgodnjim menjalnim zobovjem je čas odpiranja daljši kot čas zapiranja. Ocenjujemo, da je glavni vzrok za podaljšan čas žvečenja nestabilen IKP. Zaradi tega ob

prvem dvigu griza z izrastjo prvih stalnih kočnikov še niso vzpostavljeni optimalni pogoji žvečenja. Ker okluzija še ni dokončno vzpostavljena, časovni generator žvečenja ne deluje optimalno. Ocenjujemo, da se v kasnejšem obdobju menjalnega zobovja, ko se vzpostavi stabilen IKP, faza zapiranja spet podaljša in faza odpiranja skrajša. To bo predmet naših nadaljnjih raziskav.

Prehod v IKP v fazi zapiranja zaznamuje asimetrično delovanje mišic zapiralk. Ko je spodnja čeljustnica 2–4 mm pred IKP, asimetrično delovanje masetrov narašča, zmanjšuje pa se asimetrično delovanje mišic temporalisov. To kaže na natančen nadzor faze IKP žvečnega cikla, ki je med najbolj ponovljivimi (17). Pri analizi meritev opazimo, da se povprečni čas zadrževanja spodnje čeljustnice v maksimalni interkuspidaciji (TIKP) med prvo in drugo meritvijo skoraj ne spremeni. V prvi meritvi znaša TIKP 0,16 s, pri drugi meritvi pa 0,17 s. Ugotovimo, da je TIKP približno enak v obdobju mlečnega zobovja in zgodnjega menjalnega zobovja. Zato se lahko strinjamo s trditvijo, ki sta jo postavila Kimoto in Fushima v svoji raziskavi, da je faza IKP pri žvečenju med najbolj ponovljivimi.

ZAKLJUČKI

Prehod iz mlečnega v zgodnje menjalno zobovje zaznamuje spremenjena funkcija žvečenja v obliki in času. Zaradi sprememb, ki se zgodijo ob izrasti prvih stalnih kočnikov, se v frontalni ravnini za polovico poveča površina žvečnega cikla. Površina žvečnega cikla se v sagitalni ravnini poveča dvakrat.

Pri zgodnjem menjalnem zobovju se spremeni časovno razmerje med fazo odpiranja in zapiranja, ki velja pri mlečnem in odraslem zobovju. Ocenjujemo, da je to razmerje porušeno le za krajši čas, dokler se okluzija ne stabilizira. Ugotovili smo, da se vse opisane spremembe žvečnega cikla pojavijo zelo hitro, takoj po prvem dvigu griza.

LITERATURA

1. Sever E. Elektrografška študija vpliva okluzijskih determinant na obliko žvečnega cikla glede na spol in prednostno stran žvečenja [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2003.
2. Agerberg C. Maximal mandibular movements in young men and women. *Swed Dent Jour.* 1974; 67 (2): 81–100.
3. Nishio K, Miyauchi S, Maruyama T. Clinical study on the analysis of the chewing movements in relation to occlusion. *J Craniomandibular Pract.* 1988; 6 (2): 113–23.
4. Gašperšič D. Razvoj obraza, ustne votline in zobnega organa, 2. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2002.
5. Russell MD. The distinction between physiological and pathological attrition: a review. *J Ir Dent Assoc.* 1987; 33: 23–31.
6. Kawamura Y. Frontiers of Oral Physiology. Neurogenesis of mastication. *Front Oral Physiol.* 1974; 1: 77–120.
7. Mongini F, Schmidt W. Treatment of mandibular asymmetries during growth. A longitudinal study. *Eur J of Orthod.* 1987; 9 (1): 51–67.
8. Gibbs C, Wickwire N, Jacobson A. Comparison of typical chewing patterns in normal children and adults. *J Am Dent Assoc.* 1982; 105 (1): 33–42.
9. Kiliaridis S, Karlsson S, Kjellberg H. Characteristics of masticatory mandibular movements and velocity in growing individuals and young adults. *J of Dent Res.* 1991; 7: 367–70.
10. Papargyriou G, Kjellberg H, Kiliaridis S. Changes in masticatory mandibular movements in growing individuals: a six - year follow up. *Acta Odontol Scand.* 2000; 58 (3): 129–34.
11. Nishijima N, Hayasaki H, Okamoto A. Difference in tracks between habitual open and close mandibular movements at the condyle in children. *J Oral Rehabil.* 2000; 27 (11): 999–1003.
12. Marion L, Ahlin A, Kopač I. Study of mandibular Kinetics by COSIG-Computerised Sirognatograph system. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1990; 91 (2): 80–5.
13. Youssef R, Throckmorton GS, Ellis E, et al. Comparison of habitual masticatory patterns in men and women using a custom computer program. *J Prosthet Dent.* 1997; 78: 179–86.
14. Hiemae K. Mammalian mastication: A review of the activity of the jaw muscles and the movements they produce in chewing. In: Butler P, Josey K, eds. *Development, function and evolution of teeth.* London: Academic Press; 1973. p. 359–98.
15. Lassauzay C, Peyron MA, Albuissou E, et al. Variability of the masticatory process during chewing of elastic model foods. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108 (6): 484–92.
16. Gillings BR, Graham CH, Duckmanton NA. Jaw movements in young adult men during chewing. *J Prosthet Dent.* 1973; 29 (6): 616.
17. Kimoto K, Fushima K, Tamaki K, et al. Asymmetry of masticatory muscle activity during the closing phase of mastication. *Cranio.* 2000; 18: 257–63.

Prispelo 14. 9. 2009

Emozul®

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg



Moč v pravem trenutku

Indikacije in odmerjanje Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa 40 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. **Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni** 20 mg enkrat na dan. **Simptomatsko zdravljenje GERB-a** Pri bolnikih brez ezofagitisa 20 mg enkrat na dan 4 tedne. **Odrasli V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe z bakterijo Helicobacter pylori** Celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori, preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori 20 mg zdravila Emozul, 1 g amoksilicina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan 7 dni. **Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR** Običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. **Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem** 20 mg enkrat na dan. **Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma** Priporočeni začetni odmerek zdravila Emozul je 40 mg dvakrat na dan, odmerek je treba prilagoditi posamezniku in zdravljenje nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije. Bolniki naj kapsule pogoltnejo cele z malo vode. Če imajo težave s požiranjem, lahko vsebino kapsule raztopijo v pol kozarca negazirane vode. Bolnikom z ledvično in z blago do zmerno jetno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba previdno zdraviti, pri bolnikih s hudo jetno okvaro pa se ne sme preseči največjega odmerka, tj. 20 mg. Starostnikom odmerka ni treba prilagajati. Ni podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, zato se ga pri njih ne sme uporabljati. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov. Zdravila se ne sme jemati sočasno z atazanavirjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri opozorilnih simptomih in pri sumu ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa je treba pred zdravljenjem izključiti možnost malignega obolenja. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju so potrebne redne kontrole. Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti

simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola upoštevati posledice njegovega morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s H. pylori je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Zdravilo vsebuje saharozo, zato ga bolniki z dedno intoleranco na fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoze izomaltaze ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zmanjšana kislost želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, če stopnja kislosti želodčne vsebine vpliva na njihov mehanizem absorpcije. Med zdravljenjem z esomeprazolom se lahko zmanjša absorpcija ketokonazola in itraconazola. Esomeprazol zavira encim CYP2C19, zato so pri kombiniranju zdravil, ki jih omenjeni encim presnavlja, npr. diazepam, citalopram, imipramina, klomipramina, fenitoina ipd., plazemske koncentracije teh zdravil lahko povečane in bo treba njihov odmerek zmanjšati. Esomeprazol nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko amoksilicina, kinidina ali varfarina. **Nosečnost in dojenje** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, zato mora biti predpisovanje zdravila nosečnicam previdno. Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato se jim v času dojenja zdravila ne sme predpisati. **Neželeni učinki** Pogosto se lahko pojavijo glavobol, diareja, bruhanje, trebušne bolečine, slabost, zaprtje, napenjanje. Drugi neželeni učinki so redki in zelo redki. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 in 28 gastrorezistentnih kapsul po 20 mg in 40 mg esomeprazola. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2010. **Imetnik dovoljenja za promet** Hygia, družba za proizvodnjo in promet zdravil na debelo, Novo mesto, d. o. o., Foersterjeva ulica 10, 8000 Novo mesto, Slovenija.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet



Izdeluje



Vid Šuštar¹, Mojca Frank², Vid Janša³, Petra Sušan⁴, Henry Hägerstrand⁵,
Peter Veranič⁶, Veronika Kralj - Igljč⁷

Mikrovezikli iz krvne plazme, opazovani z elektronsko mikroskopijo

Microvesicles from Blood Plasma Observed by Electron Microscopy

IZVLEČEK

KJUČNE BESEDE: mikrovezikli, elektronska mikroskopija, krvna plazma, ultrastruktura

Prerazporejanje molekul v celični membrani lahko vodi do brstenja in odpuščanja veziklov, manjših od mikrometra (mikroveziklov), iz membrane. Mikrovezikli v svojih lastnostih odražajo stanje in vrsto celice, iz katere izvirajo. Stanje celic pa je spremenjeno pri različnih boleznih, zato lahko mikrovezikli, ki izvirajo iz teh celic, značilno predstavljajo bolezensko stanje in so zanimivo potencialno orodje za diagnostiko bolezni. Kljub mnogim raziskavam in objavljenim postopkom enotnega načina za osamitev in določanje mikroveziklov iz periferne krvi še ni. Za določanje vpliva osamitve in za določanje mikroveziklov smo kot možno orodje uporabili elektronsko mikroskopijo. Vrstična elektronska mikroskopija se je izkazala primerna za določanje tridimenzionalne oblike mikroveziklov. Transmisijska elektronska mikroskopija nam je omogočila vpogled v notranjo strukturo mikroveziklov.

ABSTRACT

KEY WORDS: microvesicles, electron microscopy, blood plasma, ultrastructure

Lateral redistribution of molecules in cell membrane may result in budding and shedding of vesicles smaller than micrometer, called microvesicles. Microvesicles reflect in their characteristics the state and type of cells wherefrom they originate. The state of cells may be changed in diseases therefore also microvesicles, which originate from those cells, characteristically represent the disease and are an interesting potential diagnostic tool. Despite numerous studies and publications there is still no standard protocol for microvesicle isolation and characterisation from the peripheral blood. In this work we used electron microscopy as a possible tool for characterisation of microvesicles and for determination of possible artefacts acquired in the isolation procedure. Scanning electron microscopy proved useful for determination of three-dimensional form of microvesicles. Transmission electron microscopy enabled the insight into inner structure of microvesicles.

¹ Vid Šuštar, univ. dipl. biol., Laboratorij za klinično biofiziko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vidsustar@gmail.com

² Mojca Frank, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

³ Vid Janša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Petra Sušan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Henry Hägerstrand, mag. farm., Department for Biology, Åbo Akademi University, Biocity, Tystokatu 6a, 2nd floor, 20520 Åbo/Turku, Finska

⁶ Doc. dr. Peter Veranič, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva 2, 1000 Ljubljana

⁷ Prof. dr. Veronika Kralj - Igljč, univ. dipl. fiz., Laboratorij za klinično biofiziko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Ob neenakomerni lateralni porazdelitvi molekul v zunanjem in notranjem sloju celične membrane se membrana lahko upogne (1–3). Temu procesu pravimo brstenje membrane (1, 2). Če se proces nadaljuje, se brsti v končni fazi odcepijo od materinske membrane v zunajcelični prostor, kjer se lahko prosto gibljejo (4). Odcepljene brste, ki so manjši od 1 μm , imenujemo mikrovezikli (MV). MV so z membrano obdani delci, običajno brez citoskeleta, katerih struktura, sestava in številčnost so odvisne od celic, iz katerih izvirajo, ter stanja le-teh.

Mikrovezikli so prisotni v telesnih tekočinah, kot so kri, sklepná tekočina ter tekočina iz trebušne in pljučne votline (5–7). Število MV je povečano pri bolezenskih stanjih, kot so na primer rak, sladkorna bolezen tipa 2, različne motnje strjevanja krvi in avtoimunske bolezni (8–15). Hkrati so lahko mikrovezikli tudi sodejavniki bolezni (19, 20).

Večje znanje o mikroveziklih bi pripomoglo k njihovi uporabi za nove diagnostične metode naštetih bolezni in pomagalo pri odločitvi o najustreznejšem načinu zdravljenja.

Kljub številnim raziskavam in širokemu zanimanju za MV enotnega in zanesljivega načina za njihovo izolacijo in analizo še ni. Največ raziskav v zvezi z MV se opravi s pretočno citometrijo, kjer laserski žarek sveti na curek medija, v katerem so MV, fotodetektor pa beleži odklone žarka zaradi MV v curku. Ta analiza nam poda informacije predvsem o številu in velikostni zastopanosti MV v populaciji. Če MV označimo s fluorescentnimi protitelesi za določene molekule in se ta vežejo na MV, nam analiza MV lahko potrdi ali ovrže prisotnost določenih molekul na MV oz. na podpopulaciji analiziranih MV. Pretočna citometrija nam ne razkrije strukture, oblike in drugih morfoloških značilnosti mikroveziklov (8–21).

Oblika in notranja struktura celic je vidna s svetlobno mikroskopijo. V hematologiji se za opazovanje celic in njihovih nepravilnosti običajno uporablja svetlobna mikroskopija v kombinaciji z barvili za celice (22). Zaradi majhnih dimenzij MV oz. zaradi nezadostne ločljivosti mikroskopa pa svetlobna mikroskopija ni primerna za opazovanje MV.

Ločljivost mikroskopa je dovolj velika za opazovanje, če med seboj ločimo dve sosednji točki, ki sta oddaljeni za razdaljo d . Zaradi uklona na objektivu je $d = \frac{0,61\lambda}{NA}$, kjer je λ valovna dolžina sevanja, NA je numerična apertura objektiva, $NA = n \sin \alpha$, n je lomni količnik sredstva med predmetom in objektivom, α pa kot med optično osjo in zveznico, ki povezuje gorišče in rob objektiva (1–2).

Valovna dolžina ni le lastnost svetlobe, ampak jo lahko pripišemo tudi delcem z maso, kot je leta 1924 ugotovil Louis de Broglie (23). De Broglieva enačba, $\lambda = \frac{h}{p}$, poveže valovno dolžino λ z gibalno količino p , enačba $f = \frac{E}{h}$, pa frekvenco f in energijo E , pri čemer je h Planckova konstanta (3–4).

Zaradi mase in posledično večje gibalne količine v primerjavi s fotoni elektroni dosežajo večje frekvence valovanja in manjše valovne dolžine od vidne svetlobe. Elektroni imajo mnogo manjšo valovno dolžino (10^{-2} – 10^{-3} nm) od valovne dolžine vidne svetlobe (400–700 nm), zato je tudi ločljivost mikroskopa, ki uporablja snop elektronov namesto svetlobe, boljša (d je manjša).

Elektroni pri elektronski mikroskopiji (EM) ob težjih atomih na preparatu spremenijo smer gibanja – se sipajo. V transmisijski EM (TEM) se elektroni sipajo, ko prehajajo skozi preparat, ki mora biti označen s težkimi kovinami, hkrati pa dovolj tanek. Pri vrstični EM (angl. *scanning*, SEM) površino vzorca napršimo s težko kovino, npr. z zlatom, in opazujemo sekundarno izbite elektrone s tridimenzionalne površine. Pri SEM je povečava manjša od povečave pri TEM (24, 25).

Brstenje membrane je mogoče tudi umetno spodbuditi. To lahko naredimo z dodajanjem molekul, ki vplivajo na reakcije v celici. Primer take molekule je kalcijev ionofor A21387, ki omogoči vnos ionov Ca^{2+} iz celične okolice preko celične membrane v celico. V trombocitih tako pride do porasta znotrajcelične koncentracije kalcija, kar povzroči njihovo aktivacijo (iz diskaste oblike preidejo v zvezdasto obliko, v okolico sprostitjo granule itd.) ter nastajanje veziklov, obdanih z membrano (26). Za primerjavo notranje strukture izoliranih MV, ki so nastali na različne načine, smo umetno sprožili vezikulacijo prašičjih trombocitov s kalcijevim ionofo-

rom A21387 in jih primerjali z izoliranimi MV iz človeške plazme.

V članku prikazujemo poskus uporabe elektronske mikroskopije ter ugotavljanje primernosti te metode za opazovanje zunanje in notranje strukturne lastnosti MV, ki so zanimivi za razumevanje določenih bolezni in kot možno diagnostično orodje.

METODE

Metodi odvzema človeške krvi in diferencialnega centrifugiranja sta povzeti po Diamantu et al., metode odvzema prašičje krvi, umetno sproženega brstenja in vezikulacije prašičjih trombocitov (PT) v MV (PMV) ter njihovega TEM-mikroskopiranja so povzete po Hagerstrandu et al. (11, 26).

Odvzem krvi

Teščim prostovoljcem, ki so se strinjali s poskusom, smo odvzeli do 15 ml krvi v epruvete, ki so vsebovale antikoagulant 0,109 M natrijev citrat (10% končnega volumna) (11). Prašičjo kri iz bližnje klavnice smo zajeli v epruveto z 0,15 v/v prostornine citrata dekstroze (angl. *acid citrate dextrose*, ACD; 85 mM trina-trijevega citrata, 111 mM glukoza, 71 mM citronske kisline). Odvzemi krvi so bili izvedeni v skladu s Helsinško-tokijsko deklaracijo in etičnimi načeli.

Diferencialno centrifugiranje za pridobitev MV iz odvzetih telesnih tekočin

Za ločitev krvnih celic od plazme z MV (supernatanta) smo odvzeto kri centrifugirali 20 minut pri hitrosti 1550 g in temperaturi 20 °C. Za usedanje MV iz plazme smo 250 µl supernatanta ponovno centrifugirali pri višji hitrosti (17570 g pri temperaturi 20 °C, 30 minut). Za izpiranje MV in odstranjevanje plazme smo po centrifugiranju odstranili 225 µl vrhnjega supernatanta (plazma brez MV) in usedlini (MV) dodali 225 µl izoosmolarnega fosfatnega pufra s citratom (angl. *phosphate buffer saline*, PBS: 0,109 M trinatrijevega citrata, v V : V, 9 : 1). Za boljše izpiranje smo usedlino MV ponovno suspendirali v pufru na mešalniku. Pred izvedbo nadaljnjih postopkov je bilo potrebno ponovno koncentriranje

in usedanje MV, zato smo ponovili zadnji korak centrifugiranja pri 17570 g (20 °C, 30 minut).

Prašičjo kri z antikoagulantom ACD smo centrifugirali 20 min pri 150 g. Supernatant, to je plazma, bogata s trombociti (angl. *platelet rich plasma*, PRP), smo prenesli v novo 15-mililitrsko epruveto in centrifugirali 15 min pri 200 g za dodatno odstranitev krvnih celic.

Da bi preprečili agregacijo PT ob nadaljnjem centrifugiranju, smo dodali 5 ng prostaglandina I na 1 ml PRP. Nato smo PRP centrifugirali 15 min pri 800 g, da smo dosegli usedanje trombocitov. Dobljeni PT smo ponovno suspendirali v pufru za PT (163 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 12 mM NHCO₃, 0,3 mM Na₂HPO₄, 2 mM MgCl₂ × 6H₂O, 5,6 mM glukoza, pH 7,4), ki je vseboval 5 % plazme brez PT. Po 60-minutni inkubaciji pri temperaturi 37 °C s 300 ng/ml PGI₂ smo celice sprali s centrifugiranjem, kot že omenjeno, in ponovno suspendirali do 10⁹ celic/ml v pufru. Za poskus smo uporabili kri dveh živali. Vsi poskusi so bili izvedeni takoj po osamitvi celic.

Tretiranje prašičjih trombocitov z A21387

Alikvete na 37 °C predogrete suspenzije PT smo pipetirali v 2 ml epruvete, ki so vsebovale na 37 °C predogreti PT-pufer in 1 mM kalcijev ionofor A21387. Končna koncentracija PT je bila 10⁸ celic/ml in inkubacija je bila izvedena v 1 minuti pri 37 °C.

Predpriprava vzorca za elektronsko mikroskopijo

Za stabilizacijo in večjo obstojnost MV smo vzorcu dodali fiksativ glutaraldehid (angl. *glutaraldehyde*, GA, razredčen v izoosmolarnem PBS-citratu), ki zamreži proteine na dveh mestih in utrdi njihovo tridimenzionalno strukturo. GA smo dodali toliko, da je bila v vzorcu njegova končna koncentracija 1%. Vzorec smo inkubirali v GA 1 uro na sobni temperaturi (23 °C). Vzorec z 1 % GA smo do nadaljevanja postopka hranili v hladilniku pri temperaturi 4 °C. Za zamreženje in obstojnost membran v vzorcu smo vzorec fiksirali z OsO₄, ki poveže nenasičene maščobno kislinske ostanke v fosfolipidnih molekulah v membrani. OsO₄ se veže tudi na GA, zato

smo z vzorca izprali nevezani GA s PBS-citratom; izpiranje je potekalo s štirikratno izmenjavo supernatanta s polurnimi presledki. Vzorec smo z OsO_4 fiksirali na enak način kot z GA (končna koncentracija OsO_4 1%). Nato smo ga inkubirali pri sobni temperaturi 23 °C za eno uro in nevezani OsO_4 izprali. Za nadaljnjo pripravo je bilo treba iz vzorca odstraniti vodo oziroma jo izmenjati z manj polarnimi tekočinami, predvsem za zavarovanje fosfolipidnih membran. To smo storili z izmenjavo pretežno vodne vsebine celic in supernatanta z manj polarnim acetonom. Vzorcju smo v 10-minutnih korakih dodajali in izmenjavali mešanico acetona in PBS-citratnega pufra. V mešanicah acetona in pufra smo z namenom, da bi preprečili morebitni osmotski šok, koncentracijo acetona stopnjevali: 50%, 60%, 90%. Zadnji korak je potekal v 100% acetonu 1 uro z dvema izmenjavama acetona.

PT smo koncentrirali v usedlino s centrifugiranjem pri 3000 g 10 minut. Prašičje mikrovezikle (PMV) smo centrifugirali pri 30000 g 60 minut iz supernatanta po centrifugiranju pri 11000 g 2 minuti za odstranjevanje preostalih trombocitov. PT in PMV smo fiksirali v suspenziji v 1% GA 30 minut, postfiksirali v 1% OsO_4 v 0,9% NaCl 30 minut pri 22 °C, dehidrirali v stopnjujočih serijah aceton-voda (50–100% v/v).

Priprava vzorca za SEM

Za SEM-mikroskopijo, kjer opazujemo zunanjo tridimenzionalno strukturo, je treba vzorce posušiti za obstoj v vakuumu, v katerem deluje EM, hkrati pa suhi vzorci ne dopuščajo pojavnosti izparin, ki bi ovirale nemoteno pot elektronov. Za vir sekundarnih elektronov, ki se odbijajo s površine vzorca, so vzorci napršeni s težko kovino. Fosfolipidne membrane se ob neposrednem sušenju na zraku poškodujejo zaradi prehajanja znotrajcelične raztopine preko membrane. Za ohranitev celovitosti membrane smo morali vzorce sušiti s tekočim CO_2 , ki pri kritični točki 72 barov in 31 °C sublimira v plinasto agregatno stanje. CO_2 v plinastem stanju nemoteno in nekvarno prehaja preko membrane. Da bi omogočili prevajanje toka elektronov in vzpostavili vir sekundarnih elektronov, smo posušene vzorce napršili z zlatom. Vzorce smo opazovali z mikroskopom *Cambridge Instruments S360*.

Priprava vzorca za TEM

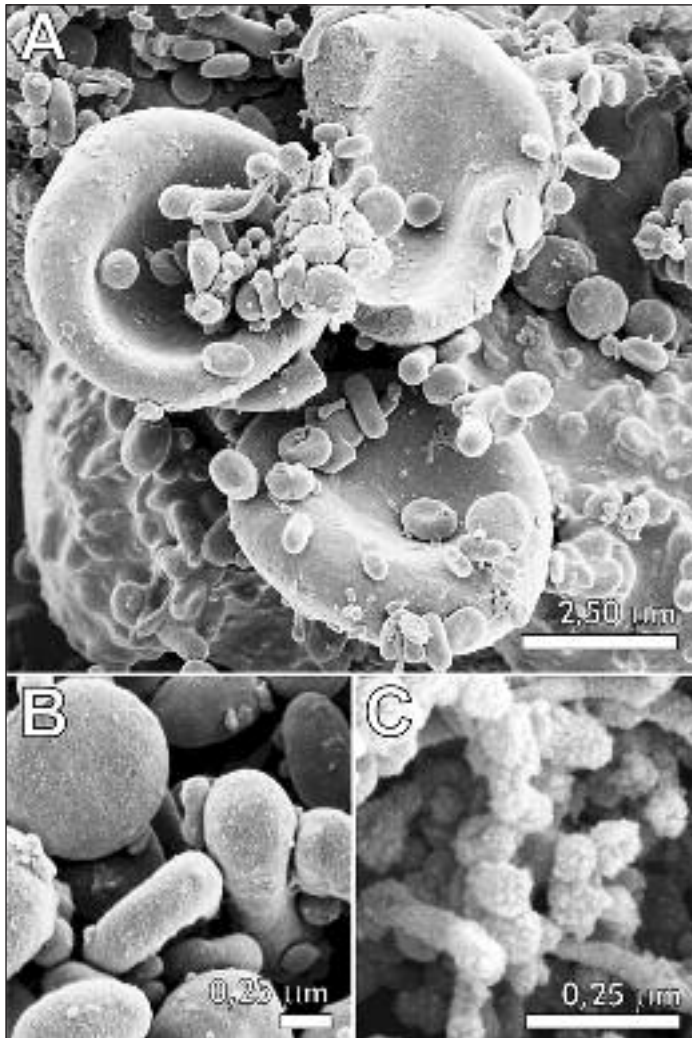
Vzorce za TEM je za zadovoljivo prehodnost elektronov in njihovo sipanje le v določeni ravnini treba narezati na 40–50 nm debele (ultratanke) rezine. Za rezanje vzorca na ultratanke rezine smo vzorec potopili v epensko smolo, ki se po segrevanju polimerizira in strdi. Utrjene vzorce lahko režemo z diamantnim ali s steklenim nožem.

Po dehidraciji z acetonom v predpripravi smo vzorce inkubirali v mešanici epona in acetona. Mešanico acetona in epona smo izmenjali v korakih, s stopnjujočim (zaradi preprečevanja osmotskega šoka) deležem epona. Vzorec smo inkubirali pri 23 °C za 10 minut v mešanici epon-aceton (1:1), za 30 minut v mešanici epon-aceton (2:1) ter preko noči v 20 μl 100% epona, da je izhlapele preostali aceton v vzorcju. 100% epon smo izmenjali (odstranili 100% epona nad vzorcem in dodali enak volumen 100% epona) in vzorce dali na inkubacijo ter polimerizacijo epona v pečico na 60 °C za 48 ur. Vzorce smo narezali na mikrotomu na 40 nm tanke rezine. Rezine smo nabrali na mrežice, na katere smo nanесли folijo iz formvara. Za večji kontrast oziroma sipanje elektronov pri opazovanju smo rezine na mrežicah kontrastirali z raztopinami soli težkih elementov, in sicer z uranil acetatom in s svinčevim citratom. Po sušenju na zraku so bili pripravljene za opazovanje. Človeške vzorce smo opazovali z elektronskim mikroskopom JEM 100 CX, PT ter PMV z JEOL 100 SX (JEOL, Japonska) pri delovni napetosti 80 kV.

REZULTATI

SEM-mikrografi

Slika 1 prikazuje izolate iz krvne plazme zdravega prostovoljca. Objekti na SEM-mikrografih so v povprečju za 30% manjši kot v resnici. Premer eritrocitov je na SEM-mikrografu (slika 1A) v povprečju 5 μm (*in vivo* okoli 7 μm). Na sliki 1A so ob eritrocitih vidne manjše globularne in podolgovate oblike s povprečnim premerom 0,46 μm ($n = 120$, standardna deviacija = 0,21 μm). Povprečni premer MV na sliki 1B je 0,39 μm ($n = 35$, standardna deviacija = 0,23 μm), ustrezní povprečni premer MV na sliki 1C je 0,086 μm ($n = 30$, stan-



Slika 1. Vrščni elektronski mikrograf mikroveziklov, izoliranih z diferencialnim centrifugiranjem iz človeške krvi. S centrifugiranjem najprej posedamo in odstranimo celice in v naslednjem, hitrejšem centrifugiranju še mikrovezikle (MV) iz supernatanta. A – V izolatu MV so še vedno lahko prisotni posamezni eritrociti. B in C – drugo področje iste frakcije MV, C – zrnate strukture na MV so posledice priprave vzorcev. Na slikah je vidna velikostna in oblikovna raznolikost MV.

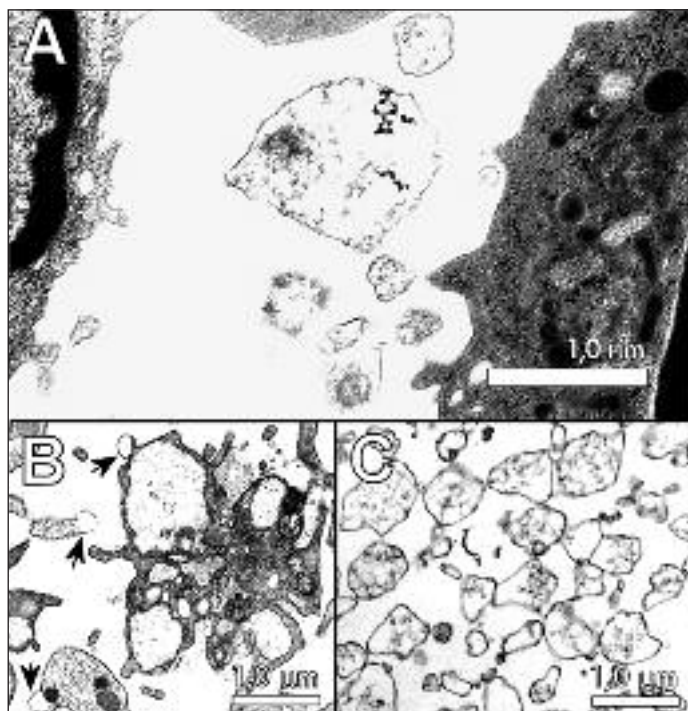
dardna deviacija = $0,03 \mu\text{m}$). Na sliki 1C so vidne posledice priprave vzorca, nanašanja zlatega poprha, to so zrnate strukture na površini MV.

TEM-mikrografi

Objekti na TEM-mikrografu na sliki 2A so v povprečju veliki $0,38 \mu\text{m}$ ($n=9$, standardna deviacija = $0,33$). Oblika MV je v primerjavi

z obliko MV na SEM-mikrografih oglata. Vsebina MV je bolj prosojna kot citoplazma sosednjih celic (levkocita levo in desno ter eritrocita na sredini na sliki 2A).

MV so po obliki membrane in prosojnosti vsebine podobni MV, pridobljenim s sproženim brstenjem prašičjih trombocitov z ionoforom A23187 (slika 2B – aktivirani trombociti, slika 2C – s centrifugiranjem koncentrirani mikrovezikli).



Slika 2. A – Transmisijski elektronski mikroskopski mikrofotograf mikroveziklov, izoliranih z diferencialnim centrifugiranjem iz človeške krvi. Na desni in levi sta vidna dela levkocitov, zgoraj sredi del eritrocita. Primerjava sestave in izvora mikroveziklov z umetno sproženo aktivacijo in brstenjem prašičjih trombocitov z ionoforom A23187. B – Puščice prikazujejo brstenje mikroveziklov na aktiviranih trombocitih. C – S centrifugiranjem koncentrirani mikrovezikli.

RAZPRAVA

Mikrovezikle, izolirane iz periferne krvi zdravega prostovoljca, smo opazovali s SEM in TEM. Ugotovili smo, da je povprečna velikost MV, izmerjena iz mikrofotograf, skladna z dimenzijami MV, navedenimi v literaturi, ugotovljenimi s pretočno citometrijo (6–20). Ugotovili smo, da je koncentracija in velikostna razporeditev MV na različnih delih vzorca različna. Možen vzrok za to je centrifugiranje. Največji delci, mnogo gostejši od medija, se pri centrifugiranju usedajo najhitreje in jih je največ na dnu usedline, medtem ko je manjših in manj gostih delcev več na vrhu usedline. Ob analiziranju posameznih mikrolokacij na usedlini se je treba zavedati, kje se – glede na prvotno orientacijo usedline – posamezna mikrolokacija nahaja.

Z uporabo SEM smo ugotovili, da je pretežni del mikroveziklov okroglo oziroma

diskoidne oblike, manjši del pa cevaste oblike. Samo z uporabo TEM tega ne bi bilo mogoče ugotoviti, saj omogoča analizo le v dveh dimenzijah.

Pri pripravi se vzorci skrčijo ob sušenju pri kritični točki CO₂, zato je treba vse izmerjene velikosti interpretirati z upoštevanjem tega dejavnika. Pri interpretaciji velikosti lahko ocenimo dejansko velikost vidnih objektov s primerjavo prisotnih celic, katerih velikost že poznamo. Primerni za to so eritrociti, ki imajo homogeno velikost. Na SEM posnetku so veliki 5 μm, v nativnem stanju pa so (pod optičnim mikroskopom) veliki okrog 7 μm. S pomočjo tega razmerja ocenimo nativno velikost neznanega objekta. Ocena je približna. Do razlike pri krčenju celic in mikroveziklov bi lahko prišlo zaradi različne sestave in vpliva citoskeleta, ki nudi določeno oporo celicam. Še boljši način ugotavljanja vpliva priprave preparatov je primerjava rezultatov,

dobljenih z enakim preparatom s TEM. Pri pravi vzorca za TEM ni vpliva krčenja zaradi sušenja, saj se vzorec vklopi v eponsko smolo, ki polimerizira in ohrani strukture v prvotni velikosti.

Na površini MV je (npr. na sliki 1C) vidna zrnata strukturiranost, ki je posledica priprave vzorca za SEM, najverjetneje naprševanja zlata. Podobnih struktur ni videti na prečnem prerezu MV s TEM, kjer ni naprševanja zlata na površino vzorca ali druge dodatne obdelave površine vzorca.

TEM v primerjavi s SEM omogoča analizo notranjosti MV. Ugotovili smo, da se MV po notranji strukturiranosti razlikujejo od bližnjih celic. Notranjost MV je, kot je vidno na mikrogrih, bolj prosojna od notranjosti sosednjih celic, kar bi lahko bila posledica odsotnosti ali pa delnega razkranja citoskeleta v MV.

Natančnejše sklepanje, iz katere vrste celic izvirajo posamezni MV, kakšen je izvor in mera ohranitve vsebine MV glede na izvorne celice, smo dosegli z uporabo dodatne tehnike.

Določevalne značilnosti nekega tipa izvornih celic smo dosegli z analizo *in vitro* sprožene mikrovezikulacije na celičnih kulturah. Umetno spodbujeno brstenje je možno doseči z dodajanjem različnih molekul v raztopino, ki obdaja celice. Primer za umetno inducirano vezikulacijo je dodajanje kalcijevega ionofora A23187 trombocitov (27). A23187 nase veže in prenaša ione Ca^{2+} v notranjost celic, tudi trombocitov, ter s tem povzroči aktivacijo, agregacijo in brstenje trombocitov (26–28). Ob primerjavi MV, izoliranih iz krvne plazme, z umetno induciranimi MV iz prašičjih trombocitov (slika 2A, B in C), se pokaže podobna ultrastruktura obeh populacij MV. Ta ugotovitev je skladna z dejstvom, da večina MV izvira iz trombocitov (29). Obstaja torej verjetnost, da izolirani MV na mikrogrih izvirajo iz trombocitov. Za tehtnejšo primerjavo MV in določanje izvora MV na podlagi notranje strukture bi bilo treba inducirati in primerjati MV iz več vrst celic.

Za določanje izvora MV obstajajo tudi manj agresivne metode, kot je umetno spodbujeno brstenje. Metoda, s kakršno bi se približali bolj naravnemu stanju MV in celic, bi bila uporaba imunolokalizacije s koloidnimi

zrnca zlata. Pri tej metodi bi celicam in MV dodali specifična protitelesa za antigene, ki se nahajajo le na določenih tipih celic. Na protitelesa proti določenim antigenom so pritrjene nanometrskke kroglice zlata (oz. so pritrjene na sekundarna protitelesa, ki se specifično vežejo na primarna protitelesa, ta pa se vežejo na antigene) (30). Če bi se protitelo vezalo hkrati na mikrovezikel in le na določen tip celice, bi lahko sklepali, da s protitelesi označeni mikrovezikel izvira (vsebuje komponente, ki so hkrati prisotne) iz z enakimi protitelesi označenega tipa celic.

Metodi umetno spodbujenega brstenja in imunolokalizacije s protitelesi bi lahko združili in primerjali spontano nastale in umetno spodbujene vezikle glede na vsebnost komponent iz matičnih celic. Z združitvijo metod bi deloma lahko sklepali na mehanizme, ki so prisotni pri tvorbi mikroveziklov, in na stanje materinskih celic, prisotno ob določeni vrsti brstenja.

ZAKLJUČEK

Na podlagi rezultatov naše študije lahko zaključimo, da je uporaba kombinacije SEM in TEM primeren način za ugotavljanje in analiziranje ultrastrukture mikroveziklov ter za določanje lastnosti populacije mikroveziklov, izoliranih iz človeške plazme. Ugotovili smo, da se po izmerjeni velikosti mikrovezikli ujemajo z navedbami iz literature. Za natančnejše ugotavljanje izvora in karakterizacijo mikroveziklov bi bilo primerno, v kombinaciji z obstoječo, uporabiti še dodatne metode. Primer dodatne metode je umetno spodbujeno brstenje tipov celic, ki so potencialni izvor nativnih MV. Hkrati bi bila primerna dodatna metoda imunolokalizacija značilnih komponent MV in celic njihovega izvora s koloidnim zlatom.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Anii Wrobel za nasvete in diskusije ter Lindi Štrus z Inštituta za biologijo celice Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in Gunilli Henriksson iz Abo Akademii na Finskem za pomoč pri pripravi EM-vzorcev.

LITERATURA:

1. Iglič A, Kralj - Iglič V. Budding of liposomes – role of intrinsic shape of membrane constituents. In: Leitmanova Liu A, ed. *Advances in planar lipid bilayers and liposomes*, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 253–79.
2. Iglič A, Babnik B, Bohinc K, et al. On the role of anisotropy of membrane constituents in formation of a membrane neck during budding of a multicomponent membrane. *J Biomech* 2007; 40: 579–85.
3. Fošnarič M, Iglič A, May S. Influence of rigid inclusions on the bending elasticity of a lipid membrane. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2006; 74: 051503.
4. Iglič A, Slivnik T, Kralj - Iglič V. Elastic properties of biological membranes influenced by attached proteins. *J Biomech*. 2007; 40: 2492–500.
5. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*. 1967; 13: 269–88.
6. Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2857–66.
7. Junkar I, Šuštar V, Frank M, et al. Blood and synovial microparticles as revealed by atomic force and scanning electron microscope. *Open Autoimmun J*. 2009; 1: 50–8.
8. Rauch U, Antoniak S. Tissue factor-positive microparticles in blood associated with coagulopathy in cancer. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 9–10.
9. Langer F, Spath B, Haubold K, et al. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles in patients with cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Ann Hematol*. 2008; 87: 451–57.
10. Janowska-Wieczorek A, Marquez-Curtis LA, Wyszczynski M, et al. Enhancing effect of platelet-derived microvesicles on the invasive potential of breast cancer cells. *Transfusion*. 2006; 46: 1199–209.
11. Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, et al. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442–7.
12. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation*. 1999; 99: 348–53.
13. Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 639–46.
14. Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, et al. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 667–73.
15. Distler JH, Pisetsky DS, Huber LC, et al. Microparticles as regulators of inflammation: novel players of cellular crosstalk in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3337–48.
16. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension*. 2006; 48: 180–6.
17. Van Wijk MJ, Van Bavel E, Sturk A, et al. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2003; 59: 277–87.
18. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, et al. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 392–401.
19. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. 2007; 21: 157–71.
20. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1655–62.
21. Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ, et al. Measuring circulating cell-derived microparticles. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1842–3.
22. McKenzie S. *Textbook of Hematology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Williams & Wilkins; 1996.
23. De Broglie L. [Researches on the quantum theory]. Thesis. 1924.
24. Hayat M A. *Principles and Techniques of Electron Microscopy Biological Applications*. 4th ed. UK: Cambridge University Press; 2000.
25. Crewe AV, Isaacson M, Johnson D. A Simple Scanning Electron Microscope. *Rev Sci Inst*. 1969; 40: 241–46.
26. Hagerstrand H, Bobrowska-Hagerstrand M, Lillsunde I, et al. Vesiculation induced by amphiphiles and ionophore A23187 in porcine platelets: a transmission electron microscopic study. *Chem Biol Interact*. 1996; 101: 118–26.
27. F Basse, P Gaffet, A Bienvenue. Correlation between inhibition of cytoskeleton proteolysis and anti-vesiculation effect of calpeptin during A23187-induced activation of human platelets: are vesicles shed by filopod fragmentation? *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1190: 217–24.
28. Stark R J, O'Doherty J. Effect of ionophore A23187 on cytosolic Ca²⁺ and enzyme secretion. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1982; 243: 196–9.
29. Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999; 30: 111–42.
30. Roth J, Heitz PU. Immunolabeling with the protein A-gold technique: an overview. *Ultrastructural Pathol*. 1989; 13 (5–6); 467–84.

Marija Gačič¹, Veljko Vlajsavljević², Helena Meden Vrtovec³

Indukcija ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo

Ovulation Induction in Assisted Reproduction Technologies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: indukcija ovulacije

Od prve faze razvoja zdravil za indukcijo ovulacije je minilo že več kot 50 let. V tem času so se razvili novi pripravki, uporabljeni v različnih protokolih in različnih odmerkih, toda doslej še ni bil oblikovan protokol, ki bi bil ustrezen za vse ženske. Uspešnost indukcije ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo namreč ni odvisna le od pripravkov, temveč tudi od ključnih dejavnikov, kot so: starost ženske, značilnosti menstrualnega ciklusa, indeks telesne teže, rezerva jajčnikov in pridružene bolezni. Prva uspešna nosečnost v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo je bila rezultat zunajtelesne oploditve v naravnem ciklusu brez uporabe zdravil. Zaradi sorazmerno majhne stopnje uspešnosti so pri teh postopkih naravni ciklus že v sedemdesetih letih nadomestili protokoli z uporabo klomifen citrata ali gonadotropinov. Največji napredek na tem področju je bilo uvajanje agonistov gonadoliberilina. Uporaba humanih menopavznih gonadotropinov in rekombinantnih oblik (rekombinantni FSH, rekombinantni LH, rekombinantni HCG) v kombinaciji z agonisti GnRH je privedla do večje stopnje nosečnosti (20–60%) pa tudi do večjega odstotka večplodnih nosečnosti in ovarijske hiperstimulacije. Zato so se ponovno začeli uveljavljati principi, po katerih se uvajajo cenejši, manj zapleteni in prijaznejši protokoli, ki ob naravnem ciklusu, minimalni in blagi ovarijski stimulaciji (uporaba klomifen citrata in letrozola ter majhnih odmerkov humanega menopavznega gonadotropina (HMG) ali rFSH) omogočajo uspešno indukcijo ovulacije in nosečnost pri približno 30% zdravljenih žensk. Po pol stoletja razvijanja sofisticiranih protokolov ovarijske stimulacije so sodobna evropska priporočila usmerjena v manj agresivne, cenejše, dovolj učinkovite in prijaznejše metode spodbujanja ovulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovulation induction

More than 50 years have passed from the developmental phase of ovulation induction. During this period, new medications have been introduced and new protocols and dosages have been established, but a regimen that would suit all women has not yet been found. The success of ovulation induction in assisted reproduction technologies (ART) does not depend only on the medications used, but is also influenced by contributing key factors, such as the woman's age and the characteristics of her menstrual cycle, as well as her body mass index, ovarian reser-

¹ Marija Gačič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; marija8marija@yahoo.co.uk

² Prof. dr. Veljko Vlajsavljević, dr. med., višji svetnik, Oddelek za reproduktivno in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Helena Meden Vrtovec, dr. med., višja svetnica, Ginekološka klinika v Ljubljani, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

ve and concomitant diseases. The first successful pregnancy followed natural cycle ART without medications. Because of a relatively low success rate, natural cycle was replaced in 1970's with protocols that included clomiphene citrate or gonadotropins. The introduction of gonadoliberin agonists represented the greatest advantage in this field. The use of human menopausal gonadotropins and the recombinants, namely recombinant FSH, recombinant LH and recombinant HCG in combination with GnRH agonists, has resulted in significantly higher pregnancy rates (cumulative up to 65%), but also in higher multiple pregnancy rates and ovarian hyperstimulation rates. This is why the use of cheaper, less complicated and more patient friendly principles has been renewed, including natural cycle, as well as methods for minimal and mild ovarian stimulation (use of clomiphene citrate, letrozole and small doses of human menopausal gonadotropin HMG or rFSH) that enable ovulation induction and pregnancy in about 30% of treated women. After half a century of developing sophisticated protocols of ovarian stimulation, modern European recommendations now favour the use of less aggressive and cheaper, as well as more effective and patient friendly methods of ovulation induction in ART.

UVOD

Številni in različni protokoli ovarijske stimulacije v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) so posledica dejstva, da ne poznamo idealnega protokola, ki bi bil ustrezen za vse ženske. Zato so vrste in načini uporabe zdravil odvisni od starosti ženske, od odzivnosti na morebitne predhodne ovarijske stimulacije in od rezerve jajčnika (1). Ob upoštevanju omenjenih dejstev je OBMP mogoča v naravnem ciklusu, v minimalno ali blago stimuliranem ciklusu in v ciklusu z nadzorovano ovarijsko hiperstimulacijo (NOH). Izbor ovarijske stimulacije je eden ključnih elementov OBMP in je v veliki meri povezan z uspešnostjo postopkov. Odločitev za določen protokol mora biti prilagojena individualni značilnosti žensk ob upoštevanju bistvenih dejavnikov, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja: indikacija za uvedbo postopka, starost ženske, telesna teža in značilnosti menstrualnega ciklusa. Protokol ovarijske stimulacije mora biti usklajen tudi s koncentracijo, morfologijo in gibljivostjo semenčic pri partnerju.

FIZIOLOGIJA JAJČNIKA

V jajčniku potekata dve dejavnosti, gametogeneza in steroidogeneza, ki sta odvisni od cikličnih sprememb v koncentracijah gonadotropinov, estrogenov, androgenov in progesterona. Na ravni ovarija imata folikulotropin (FSH) in lutropin (LH) različno delovanje.

FSH inducira mitozo granuloznih celic v foliklu in receptorje FSH v granuloznih celicah, inducira aktivnost aromataze in nastajanje estradiola, inducira receptorje LH v granuloznih celicah in celicah teka, steroidogenezo v rumenem telesu in uravnava učinke lokalnih dejavnikov. LH pa inducira steroidogenezo v celicah teka, ovulacijo, steroidogenezo v rumenem telesu in uravnava učinke lokalnih dejavnikov.

Gametogeneza poteka v naslednjem zaporedju. Folikularna faza je faza rasti in zorenja folikla. V foliklu, ki je temeljna funkcionalna enota jajčnika, zori jajčna celica in se sintetizirajo spolni hormoni. Jajčna celica, ki je v profazi prve miotične delitve, je obdana z granuloznimi celicami in je z bazalno membrano ločena od drugih delov folikla. Folikel se razvija iz primordialnega v preantralni, antralni in predovulatorni folikel. Primordialni folikel vsebuje jajčno celico in le en sloj granuloznih celic. Razvoj do te faze poteka intrauterino in ni odvisen od gonadotropinov. Za nadaljnji razvoj in rast pa je nujna stimulacija s FSH. Iz primordialnega nastane primarni folikel, ki ima prav tako le en sloj granuloznih celic, le da so večje in kuboidne oblike. Naslednja razvojna faza je preantralni folikel, v katerem se jajčna celica večja in je obdana z mukopolisaharidno ovojnico, imenovano *zona pellucida*. Granulozne celice razvijajo receptorje za FSH in poveča se indukcija steroidogeneze. Steroidi še naprej in bolj spodbujajo nastajanje receptorjev za FSH (angl. *up-regulation*) in v fazi maksimal-

nega števila receptorjev za FSH se z druge strani bazalne membrane organizirajo celice teka, ki imajo membranske receptorje za LH, ki spodbujajo nastajanje testosterona in androstendiona. Oba se aromatizirata v estrogene, pod vplivom α -reduktaze pa nastaja tudi dihidrotestosteron (DHT), ki spodbuja apoptozo in atrezijo folikla. Rast in atrezija foliklov je kontinuiran proces, ki poteka vse življenje, tudi intrauterino. S sinergističnim delovanjem FSH in estradiola prične nastajati folikularna tekočina, ki oblikuje posebno votlino, imenovano *antrum folliculi*. Antralni folikel se zaradi večanja količine folikularne tekočine in števila granuloznih celic poveča (do 15-krat) in proizvaja velike količine estradiola.

Razvoj od preantralnega do predovulacijskega folikla traja 85 dni, kar pomeni tri menstruacijske cikle. Zgodnji atralni folikel dozoreva do predovulacijskega 70 dni, kar pomeni, da se začeta rast in razvoj folikla, ki bo ovuliral, precej pred aktualnim ciklusom, v katerem pride do ovulacije. Rast antralnega folikla je dolga faza, sledi ji druga, hitra faza, ki traja 15 dni. V tej fazi eden od antralnih foliklov v premeru od 2 do 4 mm prične hitro rasti in doseže v predovulacijski fazi premer od 20 do 25 mm. V vsakem jajčniku je v reproduktivni dobi vedno od 10 do 45 antralnih foliklov različnih velikosti (od 1 do 15 mm).

Razlika med folikli je v njihovi skladnosti interakcij med gonadotropinsko stimulacijo in posledično dejavnostjo encimov aromataze in reduktaze, razmerjem med estradiolom in androgeni, ki v optimalnih pogojih (kasni antralni folikel > 12 mm) razvijejo tudi receptorje za LH na membranah granuloznih celic. Ko se razvijajo receptorji za LH, se prične tudi proizvodnja progesterona. Antralni folikel, ki v premeru meri 15 mm v 4 do 5 dneh zraste in dozori v predovulacijski folikel, ki v premeru meri od 20 do 25 mm in vsebuje od 5 do 10 ml folikularne tekočine. Encimska dejavnost se v tem času poveča do 1000-krat. Proizvodnja estradiola narašča vse od 24 do 36 ur pred ovulacijo, ko se zaradi začetne luteinizacije granuloznih celic prične tudi proizvodnja progesterona. Sinergizem s progesteronom ob visoki koncentraciji estradiola izzove pozitivno povratno zvezo z LH, čemur sledi ovulacijski vrh LH, ki ga spremlja manjši

porast v koncentraciji FSH. Porast LH je spodbuda za zorenje in mejotično delitev jajčne celice, FSH inducira nastajanje hialuronske kisline v celicah kumulusa, kar je pogoj, da se kompleks kumulusa, *corona radiata* in oocit loči od foliklove stene in je mogoča ovulacija. LH spodbuja sintezo androgenov v celicah teka, sledi predovulacijski porast androstendiona in testosterona, kar vodi tudi v porast libida. V granuloznih celicah predovulacijskega folikla nastajajo proteolitični encimi in prostaglandini, ki razgradijo foliklovo steno, da se stanjša na omejenem mestu, ki ga označujemo kot *stigma folliculi*. Kontrakcije okolnih miofibril povzročijo ekspulzijo oocita prek stanjšane foliklove stene. Do ovulacije pride od 36 do 38 ur po začetku vrha LH, v poletnih mesecih zjutraj, jeseni in pozimi pa v večernih urah.

Po ovulaciji sledi lutealna faza, ko v foliklu nastaja rumeno telesce (lat. *corpus luteum*) prek naslednjih razvojnih faz. Najprej folikel napolnita kri in limfa (lat. *corpus haemorrhagicum*), nato se granulozne celice povečajo, vakuolizirajo in kopičijo pigment lutein. Prične se živahna angiogeneza, ki omogoča dobro prekrvavitev rumenega telesca in intenzivno proizvodnjo progesterona. Če je v predovulacijski fazi malo granuloznih celic, manj estradiola in FSH, je tudi delovanje rumenega telesca okrnjeno. Rumeno telesce proizvaja poleg progesterona tudi estradiol, oba pa sta odgovorna za transformacijo endometrija in pripravo za implantacijo. Sinergistično delovanje estradiola in progesterona ustvarja negativno povratno zvezo za gonadotropine, kar povzroča novo folikulogenezo. V rumenem telescu doseže proizvodnja hormonov maksimalne vrednosti 8 dni po ovulaciji. Rumeno telesce deluje od 12 do 14 dni, če pa pride do nosečnosti, se horionski gonadotropin (HCG) veže na receptorje LH in vzdržuje rumeno telesce še 8 do 12 tednov. Estradiol in endometrijski prostaglandini delujejo luteolitično, zato delovanje rumenega telesca usiha, zveča se fibroza, nastane belo telesce (lat. *corpus albicans*). Zaradi lokalnega delovanja hormonov rumenega telesca je inhibirana nova folikulogeneza v tem jajčniku, zato je v 60–70 % nova ovulacija v kontralateralnem jajčniku (1).

Poznavanje fiziologije jajčnika je pomembno za razumevanje protokolov indukcije ovulacije. Pri konvencionalnih postopkih indukcije ovulacije začnemo s stimulacijo že zgodaj v menstrualnem ciklusu in tako delujemo na celotno kohorto vseh antralnih foliklov. Pri blagi stimulaciji začnemo kasneje in le vzpodbudimo že naravno izbran folikel. Pri naravnem ciklusu pa smo v začetku povzročali spremembe v dominantnem foliklu, sedaj pa uporabljamo modificiran naravni cikel, s katerim minimalno vzpodbudimo naravno izbrane folikle, da iz njih nastane čim bolj kakovosten dominantni folikel, in tako pridobimo le eno jajčno celico ter morebiti še drugo iz kodominantnega folikla.

NARAVNI CIKLUS

Prva uspešna nosečnost v postopku OBMP je bila rezultat zunajtelesne oploditve v naravnem ciklusu brez uporabe induktorjev ovulacije. Izkazalo se je, da je v naravnem ciklusu veliko možnosti, da pride do prezgodnjega izločanja (LH), ki okvari zorečo jajčno celico in onemogoča oploditev, zato se je pričelo obdobje uvajanja različnih oblik stimulacije jajčnikov (2). V zadnjih letih pa zanimanje za uvajanje naravnega ciklusa v postopke OBMP spet narašča predvsem zaradi velikega napredka v laboratorijski tehnologiji in zaradi boljšega poznavanja fizioloških procesov, udeleženih pri gametogenezi. Med pomembnimi dejavniki, ki opravičujejo renesanso naravnega ciklusa, so tudi neugodne posledice stimuliranih ciklusov: visok strošek zdravljenja, velik odstotek večplodnih nosečnosti (do 30%), večji delež prezgodnjih porodov in občasni pojavi sindroma ovarijske hiperstimulacije (5, 6). Te pasti postopkov nadzorovane hiperstimulacije ovarijev lahko danes prebrodimo s shranjevanjem zarodkov z zamrzovanjem.

Pogoja za uvedbo naravnega ciklusa v postopek OBMP sta potrjen obstoj ovulacijskih ciklusov in redne menstruacije. Enostavneje ga izvedemo pri normalnem izvidu analize semenskega izliva, vendar je enako uspešen tudi takrat, ko gre za moško neplodnost, zato moramo uporabiti metodo injiciranja semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI), čeprav imamo na voljo le eno jajčno celico (3, 4). Ob

upoštevanju navedenih dejavnikov so možnosti za uspešen postopek pri ženskah, starih do 35 let, dvajset odstotne (7). Indikacijsko območje naravnega ciklusa pa obsega tudi vključevanje tistih žensk, pri katerih bi se bilo zaradi njihovega zdravstvenega stanja bolj izogniti tveganjem, ki jih stimulacija prinaša (npr. ženske s hormonsko odvisnimi spremembami v dojkah ali pri ženskah v postopku OBMP zaradi zamrzovanja zarodkov pred onkoterapijo hormonsko odvisnih tumorjev). Nekateri avtorji predlagajo naravni cikel tudi pri tistih ženskah, ki so bile večkrat neuspešne v stimuliranih postopkih OBMP, vendar je ta indikacija le zasilni izhod pri iskanju primerne oblike ovarijske odzivnosti (8, 9).

V naravnem ciklusu pričnemo izvajati nadzor nad rastjo foliklov od devetega dne menstruacijskega ciklusa naprej z dnevnim merjenjem serumske koncentracije estradiola, določanjem LH v urinu in merjenjem rasti foliklov z vaginalnim ultrazvokom. Ko so izpolnjeni kriteriji, ki veljajo za predovulacijski folikel (> 16 mm v premeru, estrogen (E2) > 104 pg/mL oziroma > 0,39 mmol/L), dodamo horionski gonadotropin (HCG) 5000 IE ali rekombinantni LH (rLH) 15000 IE, kar omogoči dokončno zorenje jajčne celice. Tako ohranimo nadzor nad začetkom procesa končne faze zorenja folikla, ki bi ga sprožilo izločanje naravnega LH. Zato je takšen postopek primerneje imenovati »nadzorovani naravni cikel«.

Čeprav se aplikacija antagonistov gonadolibarina (antagonistov GnRH) pri velikosti vodilnega folikla 12–14 mm, ki mu sledi še tri dni aplikacije 150 IE humanega menopavznega gonadotropina (HMG) ali rekombinantnega FSH (rFSH) dnevno do aplikacije HCG, obravnava po nekaterih avtorjih kot »modificiran naravni cikel«, bi ga bilo boljše klasificirati kot minimalno oziroma blago stimulacijo (9).

Iz pregleda literature (8) o naravnem ciklusu lahko ugotovimo, kakšna je učinkovitost. Dvajset izbranih študij je zajelo skupaj 1800 ciklusov in 819 prenosov zarodka (45,5% na cikel) s 129 nosečnostmi: 7,2% na cikel in 15,8% na prenos zarodka. Višja starost matere ima negativno napovedno vrednost za izid postopka OBMP, čeprav so poročali, da so tudi starejše ženske po neuspešni stimu-

laciji zanosile v naravnem ciklusu OBMP (9–12). Če upoštevamo dejstvo, da ima naravni ciklus OBMP malo tveganj, nizke stroške in da je pacientkam prijazen postopek, se moramo strinjati z Edwardsom, ki predlaga, da je prišel čas za ponovno presojo o indikacijah za postopke OBMP, za *in vitro* maturacijo (IVM), naravni ciklus in OBMP z minimalno stimulacijo (13).

MINIMALNA IN BLAGA STIMULACIJA

Minimalna stimulacija folikulogeneze vključuje uporabo antiestrogenov klomifen citrata ali aromataznih inhibitorjev.

Klomifen citrat

Klomifen citrat (CC) je mešanica dveh stereozomerov učinkovine. Okoli 85 % vzete doze se eliminira v tednu dni po zaužitju. Biološko manj aktiven izomer ostane dokazljiv v serumu tudi več tednov.

Klomifen citrat inducira sproščanje FSH in tako vzpodbudi procese, ki vodijo v ovulacijo. Glavno prijemališče CC je blokada estrogenskih receptorjev in posledičen padec nivoja estrogena (E2) v krvi. Zaradi kompetitivne blokade receptorjev E2 tudi na hipotalamusu (HT) CC ponovno vzpostavi pulzatilno aktivnost in sekrecijo GnRH. Posledično se izločata FSH in LH, kar pospeši razvoj foliklov in ovulacijo. Ker ima CC estrogeno učinkovitost tudi na nivoju ovarija in hipofize, se poveča učinkovitost delovanja spodbujevalcev folikulogeneze na vseh nivojih osi ovarij-hipofiza-hipotalamus. Zato ima CC negativen vpliv na HT (poveča sekrecijo gonadoliberilina), pozitiven vpliv na hipofizo (izločanje luteotropina), pozitiven vpliv na ovarij (senzibilizacija receptorjev FSH v granulozii). CC ima tudi neželen negativen antiestrogen učinek: negativen vpliv na cervikalno sluz (manjši volumen in konsistenca) ter negativen vpliv na endometrij (tanek endometrij in vpliv na ožiljenje). Zadnjih 40 let je CC zdravilo izbora za ženske brez ovulacij ali z nerednimi ovulacijami ob normalnih bazalnih vrednostih estradiola (skupina amenorej II po Slovenski zdravstveni organizaciji, posebej tiste, povezane s sindromom policističnih jajčnikov – PCOS). CC se v OBMP postopkih

uporablja za povečanje števila razvijajočih se foliklov (zaželeno 2 ali več). CC se daje oralno 50–150 mg 5 dni, od drugega do petega dne spontane ali inducirane menstruacije. Začetni dan zdravljenja in odmerki, večji kot 150 mg, ne vplivajo na izid oziroma nimajo boljših učinkov (18).

Eksogeni humani HCG apliciramo, ko vodilni folikel doseže ehografske kriterije popolne zrelosti. Uporaba antagonistov GnRH lahko prepreči prezgodnji porast LH. Zaradi tega je delež ciklusov, ki jih izključimo iz postopka stimulacije pred punkcijo foliklov, nižji kot pri naravnem ciklusu, večja je tudi stopnja zanositev (19). Zaradi majhnih stroškov je stimulacija s CC ponovno vzbudila zanimanje tistih terapevtov, ki želijo prijaznejši in cenejši postopek OBMP. Uspešnost s CC stimuliranih OBMP ciklusov variira med različnimi centri in je najbolj odvisna od starosti ženske ter od drugih vključitvenih kriterijev. Poročajo o 28 % kliničnih nosečnosti na začetni ciklus in 34 % na prenos zarodka pri normalno odzivnih in mlajših od 35 let, do 8–10 % pri slabo odzivnih (20, 21). Zdravljenje s CC in nizkimi odmerki gonadotropinov izzove razvoj večjega števila foliklov kot zdravljenje s samim CC (21, 22). Dodatek antagonistov GnRH uspešno zmanjša verjetnost za prezgodnji porast LH, poveča pa tudi stroške (20). Antagoniste GnRH dodamo pod istimi pogoji kot pri naravnem ciklusu.

Aromatazni inhibitorji

Letrozol je najpogosteje predpisan inhibitor aromataze (IA), ki se najpogosteje uporablja za zdravljenje napredovalega karcinoma dojke pri ženskah v pomenopavzi. Zavira biosintezo estrogena preko zaviranja encima aromataze, ki pretvori androstenedion v estrogen. Lastnost aromataznih inhibitorjev je, da znižajo koncentracijo estrogena v ovariju in krvi. Dvig koncentracije androgenov znotraj jajčnikov stimulira sintezo receptorjev FSH v celicah granuloze in tako izboljša občutljivost foliklov na stimulacijo s folitropinom. Z napredovanjem rasti foliklov se povečuje izločanje E2 in znižuje izločanje FSH, kar je pogoj za razvoj (zaželeno) le enega folikla (23). Uporaba IA nima neželenih učinkov na cervikalno sluznico oziroma endometrij kot pri s CC stimuliranih ciklusih. V primerjavi s CC, ki se veže na receptorje za daljše obdobje

je, je razpolovni čas IA le 45 ur. Letrozol je v uporabi kot induktor ovulacije od leta 2001.

Običajni odmerek letrozola je 2,5–5 mg na dan, pet dni v ciklusu, običajno od tretjega do sedmega dne ciklusa. Dnevni odmerek podobnega anastrozola je 1 mg na dan. Uporablja se za indukcijo ovulacije predvsem pri ženskah z nepojasnjeno neplodnostjo in pri intrauterini inseminaciji. Poročajo o višji stopnji zanositev kot pri CC (25).

Dodatek majhnih odmerkov FSH (150 IE vsake dva dni) poveča število predovulatornih foliklov, kot poročajo Healey in sodelavci (26).

NADZOROVANA OVARIJSKA HIPERSTIMULACIJA

Namen nadzorovane ovarijske hiperstimulacije (NOH) je spodbujanje rasti in razvoja večjega števila ovarijskih foliklov, kar omogoči, da je na razpolago več jajčnih celic, sposobnih oploditve. Ker se pri NOH proizvajajo suprafiološke količine estradiola, se pri 15–25 % žensk zaradi pozitivne povratne zveze prične prezgodnji porast LH s posledično prezgodnjo luteinizacijo foliklov in prekinitvijo postopkov. Temu procesu se lahko izognemo (zlasti pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov) z uporabo agonistov GnRH ali antagonistov GnRH. Zato je izbor protokola ovarijske stimulacije danes prilagojen individualnim posebnostim pozamezne ženske, ker ima vsak od protokolov svoje prednosti in slabosti.

Več desetletij so osnovne pripravke gonadotropinov, ki so vsebovali enako količino FSH in LH pridobivali z ekstrakcijo učinkovine iz urina pomenopavznih žensk. Čeprav so bili ti preparati zelo učinkoviti pri indukciji ovulacije, je bil postopek zbiranja velikih količin urina in odstranjevanje neželenih proteinov precej težaven. Z današnjimi bolj izpopolnjenimi tehnikami separacije gonadotropinov iz urina imamo na voljo prečiščene preparate, ki vsebujejo humani menopavzni gonadotropin (HMG), pri katerih sta FSH in LH v razmerju 1 : 1, in tiste, pri katerih je prevladujoča učinkovina FSH (27). Razvoj tehnologij pridobivanja rekombinantne DNA je omogočil sintezo rekombinantnega FSH (rFSH) (na voljo od leta 1996) in prav tako tudi rekombinantnega LH (rLH) ter rekombinantnega

humanega horionskega gonadotropina (rHCG). Učinkovitosti HMG in rekombinantnih pripravkov so si podobne, kot potrjujejo metaanalize randomiziranih kontroliranih raziskav. Prednost rFSH je zvečana biološka učinkovitost odmerkov, natančno odmerjanje učinkovine, uniformnost izomerov gonadotropinov v enoti učinkovine, možnost podaljševanja biološke aktivnosti in depo oblik foliotropinov ter popolna varnost pred prenosom nezaželenih proteinov iz urina (28–30).

Od uvedbe agonistov GnRH v poznih osemdesetih letih prejšnjega stoletja se gonadotropini kot monoterapija uporabljajo le v posebnih okoliščinah in primerih (slabo odzivne pacientke, insuficienca hipotalamusa ali hipofize – panhipopituitarizem). Uvedba agonistov gonadotropinov v protokole NOH je dogodek, ki je najbolj vplival na povečanje uspešnosti postopkov OBMP

Standardni protokol stimulacije z gonadotropini se začne z odmerki 150, 225 ali 250 IE FSH. Začetni odmerek ne vpliva na izid stimulacije pri ženskah z normalnimi ovulacijami in koncentracijami gonadotropinov v krvi. Pri ženskah, starejših od 35 let, nekatere predlagajo začetne odmerke 225 ali 250 IE, vendar do sedaj še ni dokazov, da bi bili višji odmerki učinkovitejši pri indukciji ovulacije kot manjši (150 IE FSH). V ciklusih, v katerih predhodno uporabljamo zdravila za desenzibilizacijo hipofize, so začetni odmerki med 150 in 450 IE rFSH ali HMG dnevno, odvisno od starosti ženske in ovarijske rezerve.

Metaanalize podatkov iz različnih prospektivnih randomiziranih raziskav, ki obravnavajo učinkovitost in rezultate postopkov OBMP v ciklusih, stimuliranih z rFSH ali HMG z analogi ali brez njih, ne kažejo bistvenih razlik med posameznimi uporabljenimi pripravki. Dokazano je le, da je rFSH čistejši in zato varnejši ter da so pri rFSH potrebni manjši odmerki za uspešno indukcijo ovulacije v primerjavi s HMG (31, 32).

AGONISTI GnRH IN EKSOGENI GONADOTROPINI

Protokoli stimulacije ovulacije, ki so kombinacija uporabe agonistov GnRH in gonadotropinov, so danes najpogosteje uporabljeni protokoli za postopke OBMP. Veljajo za »zla-

ti standard« in jih v Evropi uporabljajo v več kot 75 % vseh ciklusov stimulacije za OBMP.

Agonisti GnRH se reverzibilno vežejo na receptorje za GnRH z afiniteto, ki je 100-krat večja od afinitete naravnega GnRH. Mehanizem delovanja agonista GnRH ima dve fazi: stimulatorno in inhibitorno. Takoj po aplikaciji opazimo začetno stimulacijo sekrecije gonadotropinov (angl. *flare-up efekt*) in prehodni porast sinteze E2. Po dveh tednih od začetka aplikacij sledi podaljšana inhibicija sekrecije gonadotropinov in posledično padec E2. Po končani terapiji z agonisti GnRH pričakujemo ponovno povrnitev fizioloških mehanizmov izločanja gonadotropinov iz hipofize v 90 dneh.

Agonisti GnRH zavirajo sekrecijo in sintezo endogenih gonadotropinov ter s tem onemogočijo prezgodnje sproščanje LH med uporabo eksogenih gonadotropinov

Apliciramo jih vsak dan subkutano ali intranazalno. Depojski preparat, ki ima učinek približno 28 dni, je tudi dostopen, vendar lahko povzroči močnejšo zavoro, kot je potrebno, ustvari potrebo po večjem odmerku gonadotropinov in podaljša čas stimulacije z gonadotropini. Verjetno so odmerki agonistov, ki se danes uporabljajo, večji, kot je potrebno za izpolnitev temeljne indikacije, to je preprečevanje neželenega izločanja LH. Raziskav, ki bi opredeljevale minimalen, še učinkovit odmerek agonista GnRH, ni.

Pri uporabi agonistov GnRH je stopnja nosečnosti pomembno višja kot v ciklusi, stimuliranih le z gonadotropini (32). Po najpogosteje uporabljeni shemi se terapija z agonisti GnRH prične v srednji lutealni fazi (enaindvajseti ali dvaindvajseti dan v osemindvajsetdnevem ciklusu), kar označujemo kot »dolgi protokol«, ali pa se prične v zgodnji folikularni fazi (od drugega dne ciklusa) skupaj z gonadotropini, kar označujemo kot »kratki protokol«. V obeh primerih lahko uporabljamo ves čas enak odmerek agonistov GnRH do dne aplikacije HCG. Pri ženskah, ki so na standardne odmerke agonistov GnRH slabo odzivne, zmanjšanje odmerka na polovico ali pa predčasna prekinitve terapije z agonisti (po petih dneh stimulacije z gonadotropini) izboljšata odzivnost in rezultate (36, 37). Ko želimo uporabiti le lastnost agonistov GnRH, da v prvih dneh aplikacije dodatno povečajo

nivo FSH v krvi z izpraznitvijo depoja gonadotropinov v hipofizi (t. i. efekt agonistov *flare up*), se odločamo za »ultrakratki protokol«. Pri njem v začetku NOH injiciramo agonist le v prvi polovici folikularne faze ciklusa.

Primerjava kratkega in dolgega protokola je pokazala, da je indukcija ovulacije po dolgem protokolu uspešnejša, ker dobimo večjo kohorto foliklov enake velikosti in zato tudi več jajčnih celic, višjo stopnjo fertilizacije, višjo stopnjo nosečnosti in nižjo stopnjo izključitev iz postopka NOH (38).

Ženske, ki potrebujejo daljše obdobje uporabe agonistov GnRH za ustrezno supresijo hipofize, in tiste, ki razvijejo ciste na jajčniku, bodo bolj verjetno slabo odzivne na stimulacijo z gonadotropini, zaradi česar je uspeh postopka manj verjeten (39, 40).

Glede na začetni odmerek gonadotropinov sta v uporabi dva protokola. Protokol »step up« se prične z nizkim odmerkom gonadotropinov, ki ga povečujemo glede na odziv, pri protokolu »step down« pa pričnemo z visokim odmerkom gonadotropinov in ga postopno zmanjšujemo (41). Drugi protokol je popularnejši zlasti pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, z zvečanimi koncentracijami LH in zgodnjimi spontanimi splavi.

ANTAGONISTI GnRH IN EKSOGENI GONADOTROPINI

Antagonisti GnRH zavrejo izločanje gonadotropinov iz hipofize že v prvih 6 urah po aplikaciji. Razpolovni čas učinkovine je okoli 30 ur. Supresija FSH, LH in estradiola je konstantna ves čas aplikacije oziroma terapije.

Nimajo zaviralnega učinka na stimulacijo z gonadotropini, kar omogoča uporabo manjših odmerkov in krajše obdobje stimulacije z gonadotropini (42). Antagonisti GnRH imajo kar nekaj prednosti pred agonisti. Zaradi svojega takojšnjega delovanja se uporabljajo v kasnejši fazi stimulacije z gonadotropini, ko se je selekcija sekundarnih foliklov iz primarne kohorte foliklov že začela.

Antagoniste GnRH dajemo subkutano v zaporednih majhnih odmerkih (0,25 mg dnevno), z začetkom peti ali šesti dan stimulacije z gonadotropini (»fiksni protokol«) ali glede na individualni odziv, ko vodilni folikel doseže velikost 13–14 mm v premeru (»flek-

sibilni protokol»). Enkratni odmerek (3 mg *cetrorelīxa*) je učinkovit pri 75–90 % žensk, pri tistih, ki v 90 urah po aplikaciji antagonista GnRH ne dosežejo kriterijev za dodajanje HCG, pa je potreben vsakodnevni odmerek 0,25 mg, dokler folikli ne dosežejo kriterijev za aplikacijo HCG (45–47).

Ko so izpolnjeni pogoji, ki opredeljujejo značilnosti predovulacijskih foliklov, je indicirana uporaba HCG v odmerku 5000–10000 IE. Enako je učinkovita tudi ekvivalentna doza rekombinantnega HCG, in sicer 250 µg (51, 52). HCG ima biološko učinkovitost naravnega LH in spodbudi proces končne zoritve jajčne celice (48).

Primerjava učinkov in uporabe agonistov ter antagonistov razkrije, da agonisti zavirajo in desenzibilizirajo receptorje GnRH, antagonisti pa delujejo na principu tekmovanja za receptorje GnRH. Antagonisti zavirajo sproščanje LH takoj, agonisti pa po začetnem porastu (*flare-up* učinek) (33). Prednost antagonistov pred agonisti je krajši čas stimulacije, potreba po nižjih odmerkih gonadotropinov in manjša verjetnost za pojav hiperstimulacije jajčnikov (34). Vendar pa je stopnja nosečnosti pri antagonistih nižja kot pri uporabi agonistov, kar je najpogosteje posledica neugodne selekcije pacientk za to vrsto stimulacije (takrat, ko druge oblike odpovedo). Vpliv ima tudi krivulja učenja dela z antagonisti kakor tudi možni neugodni učinki antagonistov na kakovost in receptivnost endometrija (34, 35).

NADZOR STIMULIRANIH CIKLUSOV

Odziv na stimulacijo jajčnikov spremljamo z merjenjem serumskega estradiola in uporabo transvaginalnega ultrazvoka za merjenje premera jajčnih foliklov in oceno dinamike razvoja ehografskega videza ter debeline endometrija.

Postopek nadzora mora biti prilagojen posameznici, upoštevati pa mora:

- prilagoditev protokolov časovnim obveznostim pacientke,
- redno preverjanje, če je odmerek gonadotropinov ustrezen,
- časovno optimiziranje aplikacije HCG,

- izogibanje razvoju hiperstimulacije jajčnikov,
- zmanjšanje možnosti za nastanek večplodnih nosečnosti,
- ekonomičnost pri uporabi zdravil in
- napredek na področju laboratorijskih tehnik reproduktivne biologije.

Shoham s sodelavci je postavil vprašanje, ali je mogoče uspešno nadzorovati indukcijo ovulacije le z ultrazvokom (UZ) (53). Rezultati njegove prospektivne raziskave so pokazali, da je sledenje z rednim nadzorom z UZ varno in zelo učinkovito. Takšen način spremljanja NOH je tudi pacientkam prijaznejši, zato se je ehografsko spremljanje razvoja foliklov danes uveljavilo in je popolnoma nadomestilo vsakodnevno spremljanje (tudi nekajkrat dnevno) hormonskih parametrov (54). Takšno spremljanje je ostalo pomembno le ob sumu na hiperstimulacijo jajčnika, ko priporočajo kontrolo estradiola. Tudi druge raziskave so potrdile, da je nadzor z UZ dober način kontrole zorenja foliklov in endometrija ter ocene optimalnega časa dodatka HCG, da se ne zniža stopnja nosečnosti in se ne poveča verjetnost za hiperstimulacijo jajčnika (57, 58).

Med stimulacijo se rast endometrija spremlja z merjenjem debeline endometrija in ehografskega izgleda endometrija. O vplivu debeline in ehogenosti endometrija na izid postopkov asistirane reprodukcije je bilo opravljenih veliko raziskav. Pokazale so, da so rezultati najboljši, ko je debelina endometrija od 8 do 9 mm in izgled trislojen. Slabo prognozo za izid postopka prenosa zarodkov pri OBMP pa ima endometrij, ki je tanjši od 6 do 7 mm in ima homogen hiperehogen izgled na dan dodatka HCG (53, 57, 58). V drugih raziskavah pa niso ugotovili pomembnejše povezave med debelino endometrija in izidom postopkov (59–61). Zato je spremembo stimulacije ali prekinitve ciklusa težko utemeljiti le na podlagi debeline in izgleda endometrija (62).

PROTOKOLI PRI SLABO ODZIVNIH JAJČNIKI

Kot slab odziv jajčnikov na stimulacijo z gonadotropini označujemo, če se ob ustreznih stimulaciji jajčnikov razvijejo le trije ali manj

foliklov premera 16 mm, le en dominanten folikel ali če so bili v preteklosti ciklusi stimulacije prekinjeni zaradi manj kot treh razvijajočih se foliklov.

Za nadaljevanje postopkov stimulacije pri teh pacientkah v literaturi zasledimo več predlogov:

- dolgi protokol z večjimi dnevnimi odmerki gonadotropinov (63),
- zmanjševanje odmerkov agonistov GnRH ali prekinitev aplikacije le-teh takoj ali kmalu po začetku stimulacije z gonadotropini (64),
- kratkotrajna uporaba agonistov GnRH v folikularni fazi (65),
- sekvencijska uporaba CC in eksogenih gonadotropinov.

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi neplodnosti so se v zadnjih petdesetih letih zgodile revolucionarne spremembe in razvoj. Z uporabo humanih hipo-

fiznih gonadotropinov leta 1958 se je začelo obdobje razvoja pripravkov za indukcijo ovulacije in že leta 1970 sta Lunenfeld in Insler s sodelavci poročala o uporabi humanih gonadotropinov, pridobljenih iz urina pomenopavznih žensk (66–68). V istem obdobju so izolirali in identificirali tudi GnRH. To so bili temelji za kasnejši razvoj različnih protokolov stimulacije ovarija, ki vključujejo uporabo različnih kombinacij gonadotropinov, analogov GnRH in tudi CC (Greenblat in sodelavci leta 1961).

Smernice za sedanjost dobro klinično prakso na področju indukcije ovulacije in celostnega pristopa k zdravljenju neplodnosti je sprejelo Evropsko združenje za humano reprodukcijo in endokrinologijo (ESHRE). V njih priporočajo manj agresivne metode indukcije ovulacije ter individualen, učinkovit, prijazen in čim cenejši načrt obravnave (70). Sicer Slovenija med članicami EU velja za državo z zgleđno urejenim področjem zdravljenja neplodnosti z metodami OBMP (71).

LITERATURA

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod.* 1999; 14: 683–8.
3. Vlaisavljević V, Kovačič B, Gavrić V. In vitro fertilization program based on programmed cycles monitored by ultrasound only. *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 227–31.
4. Vlaisavljević V, Kovačič B, Gavrić Lovrec V, et al. Simplification of the clinical phase of IVF and ICSI treatment in programmed cycles. *Int J Gynecol Obstet.* 2000; 69:135–42.
5. Tomažević T, Geršak K, Meden-Vrtovec H, et al. Second versus fourth day embryo transfer in the natural IVF cycle. *Hum Reprod.* 1996; 11 (1): 87–8.
6. Meden-Vrtovec H, Tomažević T. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in the IVF-ET program. *Assist Reprod Technol Androl.* 1992; 3: 344–53.
7. Foulot H, Ranoux C, Dubuisson JB, et al. In vitro fertilization without ovarian stimulation: a simplified protocol applied in 80 cycles. *Fertil Steril.* 1989; 52: 617–21.
8. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, et al. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2002; 8: 129–39.
9. Matsuura T, Takehara Y, Kaijima H, et al. Natural IVF cycles may be desirable for women with repeated failures by stimulated IVF cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25: 163–7.
10. Ng EH, Chui DK, Tang OS, et al. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med.* 2001; 46: 95–9.
11. Tomažević T, Geršak K, Meden-Vrtovec H, et al. Clinical parameters to predict the success of in vitro fertilization-embryo transfer in the natural cycle. *Assist Reprod.* 1999; 9: 149–56.
12. Tomažević T, Korošec S, Virant Klun I, et al. Age, oestradiol and blastocysts can predict success in natural cycle IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2007; 15: 220–6.
13. Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF-time for a rethink. *Reprod Biomed Online.* 2007; 15: 106–19.

14. Vlaisavljević V, Kovačić B, Reljić M, et al. Three protocols for monitoring follicle development in 587 unstimulated cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. A comparison. *J Reprod Med.* 2001; 46: 892–8.
15. Vlaisavljević V, Kovačić B, Reljić M, et al. Is there any benefit from the culture of a single oocyte to a blastocyst-stage embryo in unstimulated cycles? *Hum Reprod.* 2001; 16: 101–5.
16. Vlaisavljević V, Kovacic B, Reljić M, et al. Results of ICSI of single oocyte in 363 unstimulated cycles. *J Assist Reprod Genetics.* 2002; 19: 127–31.
17. Vlaisavljević V. Embryo transfer and luteal support in natural cycles. *Reprod Biomed Online.* 2007; 14: 686–92.
18. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril.* 1989; 52: 564–8.
19. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, et al. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod.* 2001; 16: 696–702.
20. Poulsen PB, Ingerslev HJ, Larsen DD, et al. Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization treatments. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care.* 1999; 15: 51–6.
21. Awonuga AO, Nabi A. In vitro fertilization with low-dose clomiphene citrate stimulation in women who respond poorly to superovulation. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14: 503–7.
22. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, et al. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? *Hum Reprod.* 2002; 17: 2022–6.
23. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001; 75: 305–9.
24. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2006; 85: 1761–5.
25. Tehrani Nejad ShE, Abediasl Z, Rashidi BH, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, simply randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25: 187–90.
26. Healey S, Tan SL, Tulandi T, et al. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1325–9.
27. European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril.* 2002; 78: 520–8.
28. Meden-Vrtovec H, Močnik-Rožnik S, Tomažević T, et al. Recombinant FSH vs. urinary FSH for ovarian stimulation in in vitro fertilization. *J Reprod Med.* 2003; 48: 799–803.
29. Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 1999; 72: 276–81.
30. Bayram N, van Wely M, van Der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome : a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1143–9.
31. Medved R, Korošec S, Virant I, et al. Spodbujanje ovulacije v postopku IVF-ET. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 177–80.
32. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (1): CD001299.
33. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001; 16: 644–51.
34. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001; 75: 38–45.
35. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1211–6.
36. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod.* 2000; 15: 526–31.
37. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et al. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 1994; 62: 343–6.
38. Tavmergen E, Göker EN, Sendag F, et al. Comparison of short and long ovulation induction protocols used in ART applications according to the ovarian response and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266: 5–11.
39. Pinkas H, Orvietto R, Avrech OM, et al. Gonadotropin stimulation following GnRH-a priming for poor responders in in vitro fertilization-embryo transfer programs. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14: 11–4.
40. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989; 52: 812–6.

41. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, et al. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril.* 1988; 50: 400-2.
42. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001; 265: 175-82.
43. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2008; 90: 1294-6.
44. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002; 17: 874-85.
45. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, et al. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm. *Fertil Steril.* 2004; 81: 714-5.
46. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod.* 1998; 13: 2411-4.
47. Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, et al. Cerotide Multiple Dose International Study Group; Cetrotide Single Dose International Study Group. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetrorelix in preventing premature LH surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reprod Biomed Online.* 2003; 6: 432-8.
48. Vlaisavljević V, Reljić M, Lovrec Gavrić V, et al. Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetrorelix) and single-dose long acting GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles – a prospective, randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 301-8.
49. Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, et al. Relationship between LH and oestradiol in IVF cycles before GnRH antagonist initiation. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 190-3.
50. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril.* 2003; 79: 873-80.
51. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2003; 79:1051-9.
52. Butler SA. HCG-mass units, molar conversions, and the standardization of biologic units. *Fertil Steril.* 2003; 80: 1533; author reply 1533-4.
53. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, et al. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril.* 1991; 56: 836-41.
54. Vlaisavljević V, Dmitrović R, Sajko MC. Should practice of double blastocyst transfer be abandoned? A retrospective analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008; 16: 477-83.
55. Kovačić B, Vlaisavljević V. Influence of atmospheric versus reduced oxygen concentration on development of human blastocysts in vitro: a prospective study on sibling oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 229-36.
56. Kovačić B, Vlaisavljević V. Oploditev in nepravilnosti oploditve po vnosu semenčice v jajčno celico. *Med Razgl.* 2001; 40: 95-105.
57. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1170-7.
58. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, et al. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000; 74: 274-81.
59. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 258-63.
60. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1999; 71: 147-9.
61. Dietterich C, Check JH, Choe JK, et al. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2002; 77: 781-6.
62. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, et al. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril.* 2000; 73: 106-13.
63. Stadtmayer L, Ditkoff EC, Session D, et al. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1994; 61: 1058-64.
64. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, et al. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril.* 1996; 65: 796-9.
65. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, et al. Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed in vitro fertilization patients. *J Assist Reprod Genet.* 1995; 12: 8-12.
66. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G. Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18: 1333-48.

67. Lunenfeld B, Insler V, Rabau E. Die Prinzipien der Gonadotropin Therapie. *Acta Endocrinol.* 1970; 65: S52-101.
68. Insler V, Rabau E, Lunenfeld B. Comparison of ovarian response to different treatment schedules of human gonadotrophins. In: Butler JK, ed. *Developments in the pharmacology and clinical uses of human gonadotrophins.* High Wycombe, England: GD Searle; 1970. p. 87-100.
69. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, et al. Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA.* 1961; 178: 101-4.
70. Vlaisavljević V. Dobra klinička praksa u potpomognutoj reprodukciji. *Izvjješće ESHRE - Lipanj 2008.* *Gynaecol Perinatol.* 2008; 17: 237-40.
71. Vlaisavljević V. Slovenia extends its state support of IVF. *Focus on Reproduction.* 2008; 10-1.

Prispelo 19. 6. 2009

Jerneja Videčnik Zorman¹, Vera Maraspin Čarman²

Okužbe pri starostnikih

Infections in the Elderly

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, starostniki, epidemiologija, domovi za kronično nego

Starostniki predstavljajo obsežen in rastoč segment populacije po vsem svetu. V tem življenjskem obdobju je dovzetnost za okužbe znatno povečana. Vzroki za pogostejše okužbe so okrnjena imunost, upad fizioloških funkcij, pogosto pridružene osnovne bolezni, uporaba imunosupresivnih zdravil ter življenje v skupnosti. Klinična slika okužbe je lahko spremenjena: simptomi in znaki so lahko neznačilni, prikriti ali celo odsotni. Nekatere okužbe se pri starostnikih pojavljajo pogosteje, tudi obolevnost in smrtnost sta višji kot pri mlajših odraslih osebah. Tri najpogostejše vrste okužb zajemajo okužbe spodnjih dihal, sečil ter kože in mehkih tkiv. Pogosteje se pri starostnikih pojavljajo sepsa, okužbe v trebušni votlini, infekcijski endokarditis, bakterijski meningitis, pasavec in tuberkuloza. Oskrbovanci domov za kronično nego so glede okužb zelo ranljivi. Pri predpisovanju protimikrobnih zdravil starostnikom je potrebno upoštevati s starostjo pogojene spremembe farmakokinetike in farmakodinamike zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: infections, elderly, epidemiology, nursing homes

Elderly represent a large and increasing segment of the population worldwide. Susceptibility to infection in this period of life is substantially increased. The reasons for more frequent infections include impairment of immunity, reduction of physiologic functions, increased prevalence of chronic diseases associated with infections, the use of immunosuppressive drugs, and living in community. Clinical manifestation of an infection may be altered: symptoms and signs may be atypical, masked or even absent. Certain infections occur more often in elderly persons, and morbidity and mortality from infection are also higher than they are in younger adults. The three most commonly encountered types of infections are: urinary tract infections, respiratory tract infections, and skin and soft tissue infections. However, sepsis, intra-abdominal infections, infective endocarditis, bacterial meningitis, tuberculosis, and herpes zoster have a special predilection for elderly persons. Residents of long-term care facilities are highly vulnerable to infections. When prescribing antimicrobials for an elderly patient the age-related changes of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs has to be considered.

¹ Jerneja Videčnik Zorman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1525 Ljubljana; jerneja.videcnik@gmail.com

² Izr. prof. dr. Vera Maraspin Čarman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Starostniki so v razvitih deželah definirani kot osebe, stare 65 ali več let. V deželah v razvoju je Svetovna zdravstvena organizacija, ob upoštevanju kronoloških, funkcionalnih in socialnih definicij, mejo starostnikov postavila na 50 in več let (1). Za starostnike je značilna večja dovzetnost za okužbe, za kar obstaja več razlogov. Med njimi imajo pomembno vlogo okrnjena celična in humoralna imunost, upad fizioloških funkcij (npr. motnje v praznjenju mehurja) in podhranjenost. K povečani pogostosti okužb prispevajo še različne pridružene osnovne bolezni (npr. sladkorna bolezen, bolezni srca in ožilja, pljučna obolenja, nevrološke bolezni), morebitna uporaba imunosupresivnih zdravil ter življenje v domovih za kronično nego. Nekatere okužbe se pri starostnikih pojavljajo pogosteje (npr. vnetja sečil, pljučnica, pasavec, listerioza) ali imajo večjo smrtnost (npr. sepsa, gnojni meningitis), nekatere pa so redke (npr. spolno prenosljive bolezni). Pomemben je tudi drugačen odziv na okužbo, kot smo ga običajno vajeni pri mlajših odraslih. Zaradi neznačilnih ali celo odsotnih znakov okužbe pri starejši populaciji lahko spregledamo (hudo) okužbo in izgubljammo dragocen čas v boju z boleznijo. Zdravljenje se tako začne prepozno ali pa je neustrezno, kar vodi v večjo smrtnost ali slabši izid bolezni.

EPIDEMIOLOGIJA

Delež starostnikov se v svetovni populaciji hitro veča. S problemom staranja se srečuje ves svet. V Sloveniji, kjer se je v zadnjih petdesetih letih življenjska doba podaljšala za 16 let, je delež prebivalcev, starih 65 let in več, konec leta 2008 znašal že 16,4%. Po predvidevanjih se bo v naslednjih 30 letih njihov delež skoraj podvojil. Po napovedih Evropskega statističnega urada bo leta 2060 slaba tretjina (30,3%) prebivalstva stara 65 let in več, število ljudi, starih 80 let in več, se bo po napovedih od leta 2006 do leta 2060 skoraj potrojilo, z 21,8 milijona naj bi naraslo na 61,4 milijona (2). V ZDA ocenjujejo, da bo več kot 40% starostnikov potrebovalo nastanitev v domovih za kronično nego (3).

V primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami starostniki pogosteje obolevajo za infek-

cijskimi boleznimi, ki imajo tudi težji potek. Okužbe, predvsem bakterijske, ostajajo pomemben vzrok smrtnosti, obolevnosti in funkcijskega upada ter zahtevajo 14% vseh sprejemov v bolnišnico (4). Med najpogostejšimi vzroki smrti sta pljučnica in gripa na četrtem, sladkorna bolezen z vsemi zapleti (vključno z okužbami) na šestem, bakteriemija s sepsa pa na devetem mestu (5). V Sloveniji smo leta 2003 med starostniki registrirali kar 71% smrti, ki so bile posledica okužbe (2).

POSEBNOSTI OKUŽB PRI STAROSTNIKIH

Dovzetnost za okužbe

Dokazano je, da staranje organizma postopoma privede do slabšega delovanja imunskega sistema. Posledica je večja pojavnost rakavih in avtoimunih bolezni ter večja dovzetnost za bakterijske in tudi nekatere virusne okužbe (npr. gripa, pasavec). Ob enakem številu imunskih celic se spremeni njihovo delovanje. Najbolj očitna je motnja v delovanju limfocitov T: zmanjšana je njihova proliferacija in funkcija (6–9). Moteno delovanje limfocitov B gre na račun motene funkcije celic T pomagalk, kar povzroča slabše odzivanje pri stiku z novimi antigeni in invazivnimi bakterijami. Nazorna primera za ta pojav sta reaktivacija tuberkuloze in zmanjšana učinkovitost cepiva proti gripi pri starostnikih (10, 11). Na spremenjeno delovanje imunskega sistema imajo pomemben vpliv tudi sekundarne spremembe imunskega sistema, ki so posledica pridruženih kroničnih bolezni ali kroničnega zdravljenja z zdravili ter morebitnih dodatnih vplivov dolgoletnega izpostavljanja škodljivim dejavnikom okolja (kajenje, nezdrava prehrana, premalo gibanja ipd.) (12).

S staranjem se v organizmu razvijejo pomembne anatomske in funkcionalne spremembe, ki vodijo v večjo dovzetnost za okužbe različnih organskih sistemov. Zmanjšano delovanje celic migetalk dihalnega epitela, slabše odzivni zaščitni refleksi zgornjih dihal (žrelni refleks) in zmanjšana kislost želodca gotovo pripomorejo k nastanku okužbe spodnjih dihal (13). Povečana prostata pri starejših moških in pomanjkanje estrogena pri ženskah po menopavzi, moteno praznjenje

mehurja ter spremembe epitela sečil so dejavniki, ki olajšujejo kolonizacijo sečil s patogenimi bakterijami (14, 15). Hkrati je koža starostnika tanjša, manj elastična in bolj občutljiva, sluznice pa so navadno bolj suhe, kar omogoča pogostejše okužbe.

Med pomembnejše vzroke za zmanjšano imunsko obrambo sodi podhranjenost. S tem problemom se srečujemo tudi v razvitem svetu, kjer najdemo relativno ali absolutno podhranjenih 10–25 % starostnikov, živečih v domačem okolju, in skoraj 50 % tistih, ki so sprejeti na zdravljenje v bolnišnico (16, 17). Najpogostejše gre za pomanjkanje beljakovin in mikroelementov (vitaminov in elementov v sledovih), redkeje za kalorično podhranjenost. Dokazano je, da podhranjenost in staranje sinergistično vplivata na zmanjšanje imunosti. Zavedati se moramo, da sodi podhranjenost med reverzibilne vzroke zmanjšane imunske obrambe organizma (18). V tej starostni skupini najdemo večjo prevalenco pridruženih kroničnih bolezni, ki dodatno vplivajo na občutljivost za okužbo in njen potek (sladkorna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen ipd.) (19). Pojavnost bolnišničnih okužb pri starejših, zdravljenih v bolnišnici, je večja kot pri mlajših odraslih. Razlika gre na račun večjega števila hospitalizacij, daljše hospitalizacije in večjega tveganja za pojav okužbe med zdravljenjem v bolnišnici (20).

Klinični znaki okužbe

Klinični pokazatelji okužbe se lahko pri starostniku znatno razlikujejo v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Značilni znaki okužbe so lahko odsotni (npr. odsotnost kašlja in gnojnega izmečka pri bolniku s pljučnico, odsotnost dizuričnih težav pri bolniku z okužbo sečil, odsotnost povišane telesne temperature). Akutna okužba se lahko pokaže z značilnimi simptomi in znaki, ki se pojavijo nenadno (oslabelost, neješčost, akutno nastala zmedenost ali delirij, nezmožnost opravljanja dnevnih opravil, inkontinenca) (21, 22). Pozorni moramo biti zlasti na akutno nastalo zmedenost pri starostniku. Ta je navadno posledica telesne bolezni, najpogostejše akutne okužbe, in je ob odsotnosti drugih značilnih znakov okužbe njen pomemben pokazatelj (23).

Povišana telesna temperatura, ena najpomembnejših pokazateljev okužbe, pri starostniku ni vedno prisotna. V približno 20–30 % primerov s težjo bakterijsko ali virusno okužbo pri starostniku ne najdemo povišane telesne temperature (24). Dokazali so, da imajo starostniki (posebej starejši od 80 let ali tisti s pridruženimi kroničnimi boleznimi) nižjo bazalno telesno temperaturo, torej tudi nižji »temperaturni prag« v primeru okužbe (25). Pri teh bolnikih ob okužbi sicer pride do ustreznega porasta telesne temperature, vendar je zaradi nižje bazalne telesne temperature dosežena temperatura nižja od 38,3 °C, kar vrednotimo kot vročino. Na podlagi teh raziskav in opažanj je *Practice Guidelines Committee of the Infectious Diseases Society of America* izdelal priporočila za klinično ocenno oskrbovancev domov za kronično nego s sumom na okužbo. Opraviti jo je potrebno, kadar se ob spremembi kliničnega stanja pojavijo: enkratni porast oralne temperature na >37,8 °C ali perzistentni porast oralne temperature na >37,2 °C oz. rektalne temperature na >37,5 °C ali porast temperature za >1,1 °C glede na bazalno temperaturo (dvakratna meritev) (26, 27).

Vrste okužb

Znano je, da se pri starejših nekatere okužbe pojavljajo pogosteje in tudi smrtnost je večja kot pri mlajših bolnikih. Najpogostejše so okužbe spodnjih dihal, sečil, kože in mehkih tkiv, pogosteje kot pri mlajših opažamo okužbe v trebušni votlini, infekcijski endokarditis, bakterijski meningitis, tuberkulozo in pasavec (4, 28).

Okužbe dihal

Incidenca, obolevnost in smrtnost pri okužbah dihal so pri starostnikih visoki in s starostjo naraščajo. Med okužbami dihal so najpomembnejše pljučnica, bronhitis in vnetje obnosnih votlin.

Pljučnica

Incidenca doma pridobljene pljučnice s starostjo zelo narašča. Po podatkih iz ZDA znaša incidenca pljučnice v starostni skupini od 65 do 69 let 18,2 primera na 1000 prebivalcev, pri starejših od 85 let pa naraste na

52,3 primera na 1000 oseb (29). V podskupini starostnikov, ki so nastanjeni v domovih za kronično nego, je pojavnost pljučnic še večja: 365 primerov na 1000 oseb letno (30). V ZDA je skoraj polovica (46,1 %) hospitalizacij in 47,8 % vseh smrti zaradi nalezljivih bolezni posledica okužbe dihal, v zadnjem desetletju incidenca ostaja enaka (4). Etiologija okužb dihal se pri starostnikih razlikuje glede na mlajšo populacijo. Med starostniki iz domačega okolja so najpogostejši povzročitelji *Streptococcus pneumoniae*, po Gramu negativni bacili, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* in proti meticilinu odporen *S. aureus* domačega okolja (CA-MRSA). V ustanovah so možne okužbe tudi z respiratornim sincicijskim virusom, z *Mycoplasma pneumoniae* in *Chlamydia pneumoniae* (31, 32). Klinična slika pljučnice pri starostniku je spremenjena. Vročina je nižja kot običajno ali je celo odsotna, kašelj se ne razvije, v ospredju je lahko le akutno nastala zmedenost. Za preprečevanje pljučnice pri populaciji starostnikov je pomembna zlasti aktivna imunizacija, ki vključuje cepivo proti gripi ter 23-valentno polisaharidno pnevmokokno cepivo. Dokazali so, da je pojav bakterijske pljučnice pri starostnikih v neposredni povezavi s pojavnostjo gripe, cepljenje proti gripi pa pomembno vpliva na zmanjšanje števila primerov bakterijske pljučnice, hospitalizacij in smrtnosti (33).

Bronhitis

Kronični bronhitis prizadene večino bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Ta je navadno posledica dolgoletnega kajenja, delno pa tudi s starostjo povezanega slabšanja pljučne funkcije. Pri starostnikih je akuten izbruh kroničnega bronhitisa pogostejši. V 30 % so vzrok virusne okužbe (predvsem okužba z virusom gripe, parainfluenze, rinovirusi), v 40–60 % gre za bakterijske okužbe (predvsem s *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Najtežje oblike akutnih izbruhov, ki se pojavljajo v manj kot 10 % primerov, navadno povzročajo po Gramu negativni bacili, kot sta *Pseudomonas aeruginosa* in *Stenotrophomonas maltophilia* (34).

Vnetje obnosnih votlin

Okužba ene ali več obnosnih votlin navadno sledi virusni okužbi zgornjih dihal. Pogoste-

je se pojavlja pri starostnikih z alergičnim rinitisom, nosnimi polipi, deviacijo nosnega pretina ali tumorji v tem področju. Pri starostnikih z nesanimiranim zobovjem se pogosteje srečujemo z odontogenimi vnetji maksilarnega sinusa. Vnetje obnosnih votlin se v najhujšem primeru lahko zaplete z gnojnim vnetjem osrednjega živčevja. Najpogostejša povzročitelja sta pnevmokok in *H. influenzae* (35).

Okužbe sečil

Po pogostnosti bakterijskih okužb so na drugem mestu in zajemajo 15,5 % bolnikov, zdravljenih v bolnišnici zaradi okužbe (4). Smrtnost pa ni tako visoka kot pri okužbah spodnjih dihal (5). Nevarnostni dejavniki za pojav okužbe sečil so: povečana prostata, atrofija in manjša kislost nožnične sluznice zaradi pomenopavzalnih sprememb, motnje v praznjenju mehurja zaradi pridruženih bolezni oziroma njihovega zdravljenja (sladkorna bolezen, bolezen osrednjega živčevja, nekatera zdravila ipd.), pogostejši posegi na sečilih ter prisotnost trajnega urinskega katetra. V domačem okolju je asimptomatska bakteriurija pogostejša pri ženskah, razlike med spoloma pa se zabrišejo pri oskrbovanih domov za kronično nego, kjer je pojavnost tudi v celoti večja. Običajno bakteriurija spontano izgine in zdravljenje z antibiotiki ni potrebno. Izjemo predstavljajo bolniki pred invazivnimi urološkimi posegi, pri katerih lahko pričakujemo poškodbo sluznice sečil (36). Povzročitelji okužb sečil pri starostnikih so odvisni predvsem od okolja, v katerem živijo. Medtem ko je v domačem okolju spekter povzročiteljev okužbe podoben tako pri mlajši kot pri starejši populaciji, najdemo v ustanovah glede povzročiteljev pomembne spremembe. Glavni povzročitelj ostaja *Escherichia coli*, pogosto se pojavljata *Proteus mirabilis* in *Enterococcus* spp., sledijo *P. aeruginosa* in *Morganella* spp. (37, 38). Simptomatske okužbe sečil pri starostnikih vedno zdravimo z antibiotiki, ki jih izberemo na osnovi anamneze, urinokulture ter poznavanja lokalnih podatkov o občutljivosti bakterij. Zaradi možne hemodinamske nestabilnosti je pogosteje potrebno uporabiti parenteralno obliko zdravljenja. Pri preprečevanju okužb sečil ima zelo pomembno vlogo izogibanje uporabe urinskega katetra, kadarkoli je to mogoče.

Okužbe kože in mehkih tkiv

S staranjem se tanjšajo vsi sloji kože, ki izgublja svojo sposobnost nadomeščanja poškodovanih celic, celjenja ran, imunskega odgovora in termoregulacije. Številne kronične bolezni (sladkorna bolezen, periferna arterijska okluzivna bolezen ipd.) in slaba prehranjenost še dodatno prispevajo k večji nagnjenosti kože k poškodbam in okužbam. Zaradi sprememb v perifernem žilju se zmanjša prekrvavitev kože in podkožja tudi za 60 %, moten je tudi limfni obtok, kar vodi v pojav oteklina. Zaradi motenj v delovanju perifernih živčnih končičev se spremeni občutek za bolečino (39).

Zaradi omenjenih dejavnikov se šen in celulitis pojavljata pogosteje pri starostnikih kot pri mlajših bolnikih. Celjenje in okrevanje je podaljšano, večkrat se okužbe ponavljajo ali se pojavijo zapleti, kot so absces, bakteriemija, nekrozantni fasciitis (40).

Nekrozantni fasciitis je dokaj redka bolezen, pomembna je zaradi fulminantnega poteka in visoke smrtnosti, ki je ocenjena na približno 34 %. Nevarnostni dejavniki so poleg napredovale starosti tudi debelost, sladkorna bolezen, motnje imunosti ter periferna žilna bolezen (41).

Preležanine in okužbe le-teh pomenijo pomemben zdravstveni problem pri najšibkejši populaciji starostnikov. Ocenjujejo, da ima preležanino do 24 % oskrbovancev domov za kronično nego, 38 % bolnikov v bolnišnicah ter do 17 % starostnikov, ki so v domači oskrbi (42). Tveganje za nastanek preležanine pri oskrbovancih domov za kronično nego je 13 % v prvem in 21 % v drugem letu od sprejema (43). Ocenjujejo, da 60 % preležanin nastane med dvotedenskim zdravljenjem v bolnišnici, 70 % preležanin se razvije pri bolnikih, starejših od 70 let (44). Incidenca okužbe preležanin je ocenjena na 1,4 primeira na 1000 dni s preležanino (45). Nevarnostni dejavniki za nastanek preležanine so: starost, nepomičnost, motnje zavesti, slaba prehranjenost in pridružene kronične bolezni (predvsem sladkorna bolezen in periferna žilna bolezen) (42). Povzročitelji okužb preležanin so različni, velikokrat so okužbe polimikrobne. Najpogostejši so *S. aureus*, streptokokoki, velikokrat najdemo tudi po Gramu negativne mikroorganizme (*P. aeru-*

ginosa, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*) ter anaerobe. Pogosto se srečujemo s proti antibiotikom odpornimi sevi bakterij (proti metilicinu odporen *S. aureus* – MRSA, proti vankomicinu odporen enterokok – VRE, enterobakterije, ki izločajo laktamaze beta s širokim spektrom delovanja – ESBL pozitivne) (43, 44). Potrebno je ločiti med okužbo in kolonizacijo. Znaki okužbe so bolečina, rdečina, obilen gnojni izcedek in neprijeten vonj iz rane (44).

Ocenjujejo, da ima sladkorno bolezen 18 % oseb, starih med 65 in 75 let, in kar 40 % starejših od 80 let (46). Po kliničnih izkušnjah so v primerjavi z mlajšimi odraslimi dovzetnejši za okužbe, običajno s težjim potekom (47). Med bakterijskimi okužbami, ki se pogosto pojavljajo pri starostnikih s sladkorno boleznijo, so tudi okužbe mehkih tkiv stopala (t. i. diabetično stopalo). Pri njegovem nastanku ima glavno vlogo periferna nevropatija, pripomorejo pa tudi okvara perifernega žilja ter motena funkcija imunskega sistema (48). Navadno nastane kronična rana, ki se kolonizira s stafilokoki, streptokoki, po Gramu negativnimi bacili, lahko tudi anaerobi. Pogosto bolnišnično zdravljenje, kirurški posegi in zdravljenje z antibiotiki širokega spektra pripomorejo h kolonizaciji s proti antibiotikom odpornimi bakterijami (npr. MRSA, VRE ipd.) (49). Zdravimo le kronične rane, ki kažejo klinične znake vnetja. Pri kronično koloniziranih ranah brez znakov vnetja zdravljenje z antibiotiki ni smiselno, saj bolnika ne ščiti pred nastankom akutnega vnetja, niti ne pospešuje njihovega celjenja (50). Vnetje se lahko razširi na bližnjo kost. Poleg usmerjenega antibiotičnega zdravljenja je pomembna tudi ustrezna nega rane, večkrat je potreben tudi kirurški poseg (drenaža, nekrektomija, revaskularizacijski posegi) (50).

Sepsa

Sepsa predstavlja pomemben vzrok smrtnosti in dolgoročnega funkcijskega upada pri starostnikih. Dokazano je, da njena incidenca s starostjo narašča (4, 51–53). Med hospitalizacijami zaradi nalezljivih bolezni pri starostnikih je sepsa na četrtem mestu in predstavlja 12,5 % vseh primerov. Kot vzrok smrti zaradi nalezljivih bolezni pa je s 33,7 % vseh smrti zaradi okužb na drugem mestu (4). Nevarnost

za razvoj sepse s starostjo narašča. V ZDA ocenjujejo, da je kar 64,9 % vseh primerov bolnikov s sepo starih 65 let in več. Kljub novostim pri zdravljenju smrtnost ostaja visoka, ocenjujejo jo na 20–40 % (4, 54–56). V primerjavi z mlajšo populacijo imajo preživeli slabši končni izid, kajti le 24 % se jih takoj vrne v domače okolje, 37 % jih potrebuje trajno nastanitev v domu za kronično nego, ostale pa premestijo v drugo bolnišnico (54).

Pri starostnikih iz domačega okolja predstavljajo glavni izvor sepse okužbe sečil, vnetna žarišča v trebuhu in pljučih. Pri oskrbovancih domov za kronično nego imajo pomembno vlogo poleg okužb sečil še okužbe kože in mehkih tkiv ter dihal (57). Vrsta povzročiteljev je odvisna od izvora. Klinična slika je lahko zabrisana: v ospredju sta šibkost in zmedenost, bolniki nimajo vročine, v krvni sliki ne zasledimo nevtrofilije (58).

Okužbe v trebuhu

Pri starejših se pogosteje pojavljajo divertikulitis, holecistitis ter ishemija in perforacija črevesa. Prevalenca divertikuloze strmo narašča s starostjo: pri 40 letih znaša 5 %, pri 65 letih pa poraste na 65 %. Približno 10–25 % ljudi z divertikulozo razvije tudi simptomatski divertikulitis (59, 60). Incidenca holecistitisa prav tako strmo narašča s starostjo. Vnetje slepiča je v tej starostni skupini sicer redkejše kot pri mlajših, vendar pa je smrtnost neprimerno večja (61). Prav okužbe v spodnjem delu trebuha se velikokrat kažejo z neznačilnimi simptomi in znaki ter jih neredko zamenjajo z drugimi bolezenskimi stanji (npr. cistitis).

Infekcijska driska

Predstavlja pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti starostnikov, ne glede na okolje bivanja. Starostniki so še posebej ogroženi zaradi zmanjšane kislosti želodca, zmanjšane motilitete črevesja, sočasno prisotnih drugih boleznih prebavil in pogostejše uporabe antibiotikov. Infekcijske driske, ki jih povzročajo *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, invazivna *E. coli*, *Vibrio parahaemolyticus* in *Yersinia enterocolitica* zdravimo z antibiotiki. V domovih za kronično nego se lahko pojavljajo epidemije z norovirusi ali rotavirusi,

pogoste so tudi okužbe s *Clostridium difficile*. Driska, povzročena s *C. difficile*, pri starostnikih predstavlja poseben problem. Prevalenca narašča, kolonizacijo prebavil pa lahko zabeležimo kar pri 20–40 % hospitaliziranih bolnikov ali starostnikov, nastanjenih v domovih za kronično nego (62). V raziskavah kot nevarnostni dejavnik za klostridijsko drisko poleg zdravljenja z antibiotiki ugotavljajo še pogoste hospitalizacije, kirurške posege, nastanitev v domovih za kronično nego in napredovalo starost (63).

Endokarditis

Pri starejših je večje tveganje za pojavnost infekcijskega endokarditisa zaradi vse večjega števila bolnikov z umetno srčno zaklopko, boljšega preživetja oseb s prirojeno ali pridobljeno okvaro srčnih zaklopk in vse večjega števila starostnikov, pri katerih opravljajo invazivne posege ali prejemajo intravensko terapijo (64–66). Incidenca endokarditisa na umetni zaklopki narašča, ocenjena je na 0,1–2,3 na bolnika letno, oziroma 1–5 % v prvem letu po operacijskem posegu in približno 1 % leto in več po posegu (67, 68). Pojavnost endokarditisa pri starostniku je neprimerno večja kot pri mlajših od 65 let, razmerje ocenjujejo na 8,8:1 (68). Smrtnost pri infekcijskem endokarditisu na umetni zaklopki je visoka (69). Pri starostniku so klinični znaki in simptomi pogosto neznačilni, kar vodi v zamik pri postavitvi diagnoze. Velikokrat se kaže z utrujenostjo, hujšanjem, bolečinami v sklepih, funkcijskim upadom, vročina je pogosto odsotna. Pogosti so tudi embolični dogodki, lahko možganska kap (69–71).

V tej starostni skupini se srečujemo z večjo raznovrstnostjo povzročiteljev kot pri mlajših. Najpogostejši povzročitelji so *S. aureus* in streptokoki, ki povzročajo približno 80 % endokarditisev. V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da se pri starostnikih pogosteje pojavljajo okužbe, povzročene z enterokoki ali po Gramu negativnimi bakterijami (71). Pri preprečevanju endokarditisa starostnikov ima pomembno vlogo ustrezna profilaksa z antibiotiki.

Bakterijski meningitis

Pri starostnikih ima posebej visoko smrtnost. Srečujemo se s povzročitelji, ki so pri zdravih

mlajših sicer redki (*Listeria monocytogenes*, streptokoki skupine B, po Gramu negativne bakterije). Klinična prepoznavna gnojnega meningitisa je lahko težka. Otrplost tilnika, ki je pomemben klinični znak bolezni, je lahko prisotna kar pri 34 % starostnikov brez meningitisa (npr. pri bolnikih po infarktu osrednjega živčevja, bolnikih z osteoartritisom vratne hrbtenice). Pomembna motnja zavesti pri starostniku je lahko tudi posledica okužbe izven osrednjega živčevja (72, 73).

Tuberkuloza

V našem postoru sodi dandanes med redke nalezljive bolezni. Vse pogosteje se pojavlja pri starejših, pri katerih je pojavnost v domačem okolju dvakrat, v domovih za kronično nego pa štirikrat večja kot med populacijo mlajših oseb. Večja pojavnost tuberkuloze gre najverjetneje na račun motene celične imunosti, pridruženih kroničnih bolezni (sladkorna bolezen, maligne bolezni, ledvična odpoved ipd.), zdravljenja, ki ga te bolezni zahtevajo, ter podhranjenosti. Navadno je posledica reaktivacije primarne okužbe z bacilom tuberkuloze. Postavitev diagnoze je v tej starostni skupini še posebno težka, zlasti v primerih, ko poteka bolezen neznačilno. Posebej moramo biti pozorni ob pojavu vročine, nepojasnjene izgube telesne teže, pljučne simptomatike, nepojasnjeno povečanih bezgavk ali spremenjene ledvične funkcije. Težavo predstavlja tudi zdravljenje, saj je pojavnost škodljivih stranskih učinkov protimikrobne terapije pri starostnikih večja kot pri mlajših odraslih (74).

Okužbe kosti in sklepov

Okužbe kosti pri starostnikih se ne pojavljajo pogosteje kot pri mlajši populaciji. Nastanejo hematogeno ali pa se okužba razširi iz bližnje preležanine. Po ocenah se osteomielitis razvije pri 17 % okuženih preležanin. Navadno je prizadeta že predhodno poškodovana kost, k okužbi dodatno prispevajo motena prekrvavitev in nevropatija ter kronične bolezni (sladkorna bolezen, imunska pomanjkljivost, kronična bolezen ledvic) (75).

Okužbe sklepov so pogoste, saj starost predstavlja nevarnostni dejavnik za pojav artritisa in slabši izid (76–78). Okužba, ki je

navadno hematogena, lahko izvira iz kože, ustne votline, dihal, srčne zaklopke, sečil ali prebavil. Pri starostnikih s septičnim artritisom pogosteje ugotavljamo prisotnost nekaterih kroničnih bolezni (sladkorna bolezen, motnje imunosti – posebej zdravljenje s kortikosteroidi in rak) ter predhodno poškodovane sklepe (obrabna sklepov, okvare v sklopu revmatoidnega artritisa) (76).

Osteomielitis in septični artritis pri starostniku najpogosteje povzročajo stafilokoki (52–66%), sledijo streptokoki (28–31%), odstop tek okužb, povzročenih s po Gramu negativnimi bakterijami, s skrajno starostjo še narašča (ocenjen je na 14–32 %) (76, 79–81). Okužba kosti, ki se razvije pod vneto preležanino, je pogosto polimikrobna.

Starostna meja se vztrajno viša tudi pri kandidatih za vstavev umetnega sklepa. S podaljšanjem življenjske dobe se večja število ljudi z osteoartrito, hkrati pa se postavlja novo načelo zdravljenja zloma kolka. V ZDA ocenjujejo, da je 60 % bolnikov, ki jim vstavijo kolčno protezo, starejših od 65 let, 5 % teh pa je starejših od 85 let. Poleg tega ima 17 % teh bolnikov tri ali več pridruženih kroničnih bolezni (srčno popuščanje, sladkorna bolezen ali kronično pljučno bolezen) (82). Kljub napredku pri preprečevanju in zdravljenju okužb umetnih sklepov, se število bolnikov s tovrstno okužbo vztrajno večja (83). Vnetje lahko nastane hematogeno ali do vnosa povzročitelja pride med samim operacijskim posegom. Približno polovico vnetij umetnih sklepov povzročajo stafilokoki (83–85). Okrog 90 % bolnikov navaja bolečino v prizadetem sklepu, drugi klinični pokazatelji niso značilni (84). Postavitev diagnoze je velikokrat težka, potrebne so številne slikovne preiskave. Povzročitelje lahko osamimo iz krvi, punktata sklepa ali materiala, dobljenega iz sklepa med operacijskim posegom. Okužba umetnega sklepa predstavlja težak zaplet, ki ima lahko za posledico dolgotrajno bolečino, nepokretnost, potrebe po ponovnih operacijah, izgubo proteze, v najslabšem primeru amputacijo ali smrt.

Virusne okužbe

Med virusnimi okužbami sta posebej pomembni gripa in pasavec. Gripa v primerjavi z otroki prizadene manjše število starostnikov,

vendar pa ima v tej starostni skupini bolezen težji potek. Smrtnost in število potrebnih hospitalizacij zaradi okužbe z virusom gripe strmo narašča s starostjo in s prisotnostjo pridruženih kroničnih bolezni. Sekundarne bakterijske okužbe spodnjih dihal so prav tako najpogostejše v višji starostni skupini. Čeprav je imunski odziv na cepivo pri starejših slabši, cepljenje pomembno zmanjša resnost bolezni in število hospitalizacij ter smrti, povezanih z gripo (86). Pasavec se pogosteje pojavlja pri starejših, ki imajo tudi veliko večje tveganje za razvoj postherpetične nevralgije – verjetnost pri mlajših od 50 let je 3–10%, pri starejših od 65 let pa kar 27–68% (87).

Domovi za kronično nego

Večina bolnikov, ki so nastanjeni v ustanovah za kronično nego, je starejših in so prizadeti zaradi različnih razlogov. Običajno imajo večje število pridruženih bolezni, telesno ali duševno motnjo, zaradi katere so slabše pokretni, odvisni so od tuje pomoči in nege, uhaja jim voda ali blato, imajo preležanine. Domovi za kronično nego predstavljajo dokaj zaprto okolje, kjer so oskrbovanci bolj izpostavljeni mikroorganizmom zaradi pogostega stika med osebjem in sooskrbovanci ter njihovega prostega gibanja po zgradbi (57). Med oskrbovanci in tudi negovalnim osebjem so pogostejši izbruhi nekaterih nalezljivih bolezni, npr. virusnega gastroenterokolitisa, gripe. V primerjavi s starostniki iz domačega okolja so oskrbovanci v tovrstnih ustanovah dvakrat bolj nagnjeni k pojavom okužb. Po različnih podatkih znaša pri njih pojavnost okužb 10–20 okužb na 100 oskrbovancev mesečno, ravno okužba pa je najpogostejši vzrok za napotitev in sprejem v bolnišnico (88, 89).

Oskrbovanci, ki pogosto potrebujejo zdravljenje v bolnišnicah, predstavljajo rezervoar za odporne bakterije. V domovih za kronično nego je nujno potrebno skrbno izvajati ukrepe za preprečevanje prenosa nalezljivih bolezni, priporočljivo pa je tudi cepljenje proti gripi in boleznim, ki jih povzročajo pnevmokoki (33).

Povzročitelji bolezni in proti antibiotikom odporne bakterije

Starostniki se razlikujejo od ostale populacije tudi glede povzročiteljev okužb. Razlika

nastane zaradi spremljajočih bolezni ali dejavnikov, povezanih s starostjo. Opažamo večjo raznovrstnost povzročiteljev določene vrste okužbe (12). Tako sta na primer najpogostejša povzročitelja okužb sečil pri mladih odraslih *E. coli* in *Staphylococcus saprophyticus*, pri starostnikih pa je odstotek okužb, povzročenih z *E. coli* manjši, bolj pogosti pa so *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. (14). Posebnost pri starostnikih predstavlja okužba osrednjega živčevja z *L. monocytogenes*, ki je pri sicer zdravih mladih odraslih silno redka (72). Vrsta povzročitelja vnetja je v veliki meri odvisna tudi od okolja, v katerem je bila okužba pridobljena: domače okolje, bolnišnično okolje, dom za kronično nego. Pri osebah, ki so nastanjene v domovih za kronično nego ali pa so dalj časa zdravljene v bolnišnici, opažamo več okužb, povzročenih s proti antibiotikom odpornimi bakterijami (MRSA, VRE, ESBL pozitivne enterobakterije, proti penicilinu odporen pnevmokok ipd.). Okužbe s tovrstnimi bakterijami potekajo hujše, začetno protimikrobno zdravljenje z antibiotiki prve izbire pa pogosto ni učinkovito (12).

Posebnosti protimikrobnega zdravljenja pri starostniku

S staranjem nastajajo v organizmu številne fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Pri starostniku se spremenijo absorpcija, distribucija in presnova nekaterih antibiotikov, ki se presnavljajo v jetrih. Najbolj pomembno je spremenjeno izločanje zdravil preko ledvic. Odmerke zdravil, ki se izločajo pretežno z ledvicami, je zato potrebno ustrezno zmanjšati. Ker je kreatinin produkt razgradnje mišičnega tkiva, so serumske vrednosti pri starostniku nižje kot pri mlajši populaciji. Orientacijske laboratorijske vrednosti so določene za splošno populacijo in so lahko zavajajoče, saj minimalno zvišane vrednosti kreatinina pri starostniku že lahko predstavljajo pomembno ledvično okvaro (90).

Zaradi pridruženih kroničnih bolezni starostniki praviloma prejemajo več zdravil, zato je pomembno upoštevati tudi interakcije med zdravili in neželene učinke zdravil. Kar 39% tistih, ki živijo v domačem okolju, redno prejema pet ali več vrst zdravil. Antibio-

tiki sodijo med najpogostejša zdravila, ki povzročajo stranske učinke (91). Raziskave kažejo, da je 22–89 % antibiotikov pri oskrbovancih domov za kronično nego predpisanih bodisi po nepotrebnem ali pa je predpisani antibiotik neustrezen, njihova prekomerna uporaba pa pripomore k razvoju bakterij, odpornih proti antibiotikom (92).

ZAKLJUČEK

V prihodnjih desetletjih se bomo zaradi staranja prebivalstva in napredka medicine srečevali z vse večjim številom starostnikov. Večina jih bo imela eno ali več pridruženih kroničnih bolezni, zaradi katerih bo potrebovala invazivne posege, zdravljenje v bolnišnici, vstavitve umetnih snovi ali nastanitve v domovih za kronično nego. Med to populacijo je pričakovati vse večji delež (hudih) okužb,

ki se bodo po pogostosti, klinični sliki, poteku in izidu v marsičem razlikovale od okužb pri mlajših odraslih. V prihodnosti bo potrebno usmeriti več pozornosti v populacijo starostnikov, in sicer glede preprečevanja okužb (cepljenja, higienski ukrepi v domovih za kronično nego, preprečevanje okužb pri bolnikih z umetnimi snovmi, okvarami zaklopk ipd.), njihove pravočasne prepoznave (kljub večkrat neznačilnim simptomom ali znakom) in ustreznega ter pravočasnega pričetka (protimikrobnega) zdravljenja. Predpisovanje protimikrobnih zdravil pa mora biti hkrati tudi kritično, saj njihova neustrezna raba posamezniku ne prinaša koristi, ampak potencialno škodo zaradi neugodnih stranskih učinkov, znatno finančno obremenjuje družbo in spodbuja pojav odpornosti mikroorganizmov proti protimikrobnim zdravilom.

LITERATURA

1. WHO. Definition of older or elderly person [internet]. Geneva: WHO; c2010 [citirano 2010 Mar 9]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder>
2. Ilič M, Žnidaršič T. Prvi oktober-mednarodni dan starejših [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2008 [citirano 2010 Mar 9]. Dosegljivo na: http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=2671
3. Bentley DW, Bradley S, High K, et al. Practice guidelines for evaluation of fever and infection in Long-Term Care Facilities. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 640–53.
4. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2514–20.
5. National Center for Health Statistics. Leading causes of death and number of deaths according to age: United States. 1980 and 1993. In: *Health United States, 1995*. Department of health and human services (DHHS) Publication No. (P.H.S.) 96–1232. Hyattsville. MD: DHHS; 1996.
6. Bender SB. Infectious disease risk in the elderly. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2003; 23: 57–64.
7. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 578–85.
8. Lord JM, Butcher S, Killampali V, et al. Neutrophil ageing and immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 2001; 122: 1521–35.
9. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, et al. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect*. 2001; 3: 851–7.
10. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol*. 2002; 37: 427–39.
11. Saurwein-Teissl M, Lung TL, Marx F, et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)/CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2002; 168: 5893–9.
12. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 931–3.
13. Incalzi RA, Maini Cl, Fuso L, et al. Effects of ageing on mucociliary clearance. *Compr Gerontol*. 1989; 3: 65–8.
14. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 167–75.
15. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44: 1235–41.
16. Lesourd BM, Mazari L, Ferry M. The role of nutrition in immunity in the aged. *Nutr Rev*. 1998; 56 (1 Pt 2): 113–25.
17. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA*. 1999; 281: 2013–9.
18. Chadra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14304–7.
19. Gavazzi G, Krause KH. Aging and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 659–66.

20. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991; 91 (3B): 289–93.
21. Norman DC, Toledo SD. Infections in elderly persons. An altered clinical presentation. *Clin Geriatr Med.* 1992; 8: 713–9.
22. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med.* 1996; 100: 65–70.
23. Rockwood K. Acute confusion in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 37: 150–4.
24. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 148–51.
25. Castle SC, Norman DC, Yeh M, et al. Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 853–7.
26. Bentley DV, Bradley S, High S, et al. Evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 640–53.
27. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 149–71.
28. Yoshikawa TT. Perspective. Aging and infectious diseases: past, present and future. *J Infect Dis.* 1997; 176: 1053–7.
29. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population based study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1642–50.
30. Quagliarello V, Ginter S, Han L, et al. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1–6.
31. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1141–54.
32. Ruiz M, Ewig S, Marcos M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: effect of age, comorbidity, and severity. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999; 160: 397–405.
33. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 518–27.
34. Hayes D Jr, Meyer KC. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2007; 24: 555–72.
35. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137 Suppl 3: S1–31.
36. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. IDSA guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 643–54.
37. Ribič H, Dermota U, Novak D, et al. Odpornost povzročiteljev okužb sečil v Sloveniji. In: Beovič B, Strle F, Čižman M, eds. *Infektološki simpozij 2006*. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani; 2006. p. 213–25.
38. Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25: 423–36.
39. Langemo DK, Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. *Adv Skin Wound Care.* 2006; 19: 206–11.
40. Bratton RL, Nesse RE. Anthony's fire: diagnosis and management of erysipelas. *Am Fam Physician.* 1995; 51: 401–4.
41. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 705–10.
42. Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA.* 2006; 296: 974–84.
43. Brandeis GH, Ooi WL, Hossain M, et al. The epidemiology and natural history of pressure ulcers in elderly nursing home residents. *JAMA.* 1990; 264: 2905–9.
44. Garcia AD, Thomas DR. Assessment and management of chronic pressure ulcers in the elderly. *Med Clin North Am.* 2006; 90: 925–44.
45. Nicolle LE, Orr P, Duckworth H, et al. Prospective study of decubitus ulcers in two long term facilities. *Can J Infect Control.* 1994; 9: 35–8.
46. Harris MI. Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1990; 6: 703–19.
47. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 990–6.
48. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, et al. Infections in patients diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1906–12.
49. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med.* 2004; 21: 710–5.
50. Lipsky BA, Berendt AR, Gunner Deery H, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 885–910.
51. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, et al. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA.* 1995; 274: 338–45.

52. Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, et al. Long-term survival following bacteremia and fungemia. *JAMA*. 1995; 274: 807-12.
53. McBean M, Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-97. *J Infect Dis*. 2001; 183: 596-603.
54. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 138: 1546-54.
55. Moss M, Martin GS. A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive care Med*. 2004; 30: 527-9.
56. Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52: 1-115.
57. Yates M, Horan MA, Clague JE, et al. A study of infection in elderly nursing/residential home and community-based residents. *J Hosp Infect*. 1999; 43: 123-9.
58. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, et al. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect*. 2003; 47: 300-6.
59. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975; 4: 53-69.
60. Alvarez JA, Baldonedo RF, Bear IG, et al. Presentation, management and outcome of acute sigmoid diverticulitis requiring hospitalization. *Dig Surg*. 2007; 24: 471-86.
61. Young YR, Chiu TF, Chen JC, et al. Acute appendicitis in octogenarians and beyond: a comparison with younger geriatric patients. *Am J Med Sci*. 2007; 4: 255-9.
62. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. *Clostridium difficile* in long-term care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 696-703.
63. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 758-64.
64. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, et al. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1165-8.
65. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, et al. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 933-5.
66. Cunha BA, Gill MV, Lazar JM. Acute infective endocarditis: diagnostic and therapeutic approach. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10: 811-34.
67. Tornos P. Management of prosthetic valve endocarditis: a clinical challenge. *Heart*. 2003; 89: 245-6.
68. Felder RS, Nardone D, Palac R. Prevalence of predisposing factors for endocarditis among an elderly institutionalized population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73: 30-4.
69. Wang JL, Hung CC, Hsieh SM, et al. Clinical features and outcome analysis of infective endocarditis in the elderly patients. *J Formos Med Assoc*. 2004; 103: 416-21.
70. Gantz NM. Geriatric endocarditis: avoiding the trend toward mismanagement. *Geriatrics*. 1991; 46: 66-8.
71. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart*. 1997; 77: 260-3.
72. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 1500-7.
73. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 46-52.
74. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19: 121-38.
75. Darouiche RO, Landon GC, Klima M, et al. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 753-8.
76. Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, et al. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1210-3.
77. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 11-21.
78. Kaandorp CJE, Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995; 238: 1819-25.
79. Vincent GM, Amirault JD. Arthritis in the elderly. *Clin Orthoped Relat Res*. 1990; 251: 241-5.
80. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, et al. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 267-79.
81. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 527-44.
82. Zhan C, Kaczmarek R, Loyo-Berrios N, et al. Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 526-33.
83. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-54.
84. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin N Am*. 2005; 19: 885-914.
85. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case control study. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1247-54.

86. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 645–50.
87. Schmader K. Postherpetic neuralgia in immunocompetent elderly people. *Vaccine.* 1998; 16: 1768–70.
88. Beck-Sague C, Villarino E, Giuliano D, et al. Infectious diseases and death among nursing home residents: results of surveillance in 13 nursing homes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15: 494–6.
89. Magaziner J, Tenney JH, DeForge B, et al. Prevalence and characteristics of nursing home-acquired infections in the aged. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 1071–8.
90. Sanaka M, Takano K, Shimakura K, et al. Serum albumin for estimating creatinine clearance in the elderly with muscle atrophy. *Nephron.* 1996; 73: 137–44.
91. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1629–34.
92. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, et al. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 1004–9.

Prispelo 20. 8. 2009

Andrej Hari¹, Igor Frangež², Dragica Maja Smrke³

Zlomi stopalnic

Metatarsal Fractures

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zlomi stopalnic, stresni zlom, konzervativno zdravljenje, notranja fiksacija, korektivna osteotomija

Zlomi stopalnic so relativno pogosti in mnogokrat vzrok bolečine ter deformacije stopala, če niso pravilno zaraščeni. Zlomi brez premika in zlomi druge, tretje in četrte stopalnice s premikom v vodoravni ravnini se lahko oskrbijo s konzervativnim zdravljenjem, kar vključuje namestitve dokolenskega hodilnega mavca s podporo za prste za 4–6 tednov. V večini zlomov s premikom odlomkov je za vzdrževanje položaja potrebna notranja učvrstitev. Perkutana osteosinteza s K-žicami je najbolj primerna za enostavnejše zlome. Zlomi, ki vključujejo sklepne površine, zlomi z več odlomki in odprti zlomi pogosto zahtevajo odprt pristop in utrditev s ploščicami. Prečni zlomi metafizno-diafiznega prehoda pete stopalnice (Jonesovi zlomi) potrebujejo individualno obravnavo glede na aktivnost poškodovanca in zmožnost celjenja. Avulzijski zlomi pete stopalnice se oskrbijo z odprtim pristopom in pritezno zanko ali kombinacijo priteznega spongioznega vijaka in K-žice, če so premiki odlomkov večji od 2 mm ali vključujejo več kot 30 % sklepne površine. Stopalnice so zelo pogosto mesto stresnih zlomov, ki se večinoma zdravijo konzervativno. Simptomatske popoškodbene deformacije potrebujejo ustrezno oskrbo, ki je večinoma korektivna osteotomija v predelu zloma.

ABSTRACT

KEY WORDS: metatarsal fractures, stress fractures, nonsurgical treatment, internal fixation, corrective osteotomy

Metatarsal fractures are relatively common and if malunited, they may be a frequent source of pain and disability. Nondisplaced fractures and fractures of the second to fourth metatarsal with displacement in the horizontal plane can be treated conservatively with protected weight bearing cast shoe for 4–6 weeks. In most displaced fractures, closed reduction can be achieved, but maintenance of the reduction needs internal fixation. Percutaneous pinning is suitable for most fractures of the lesser metatarsals. Intraarticular fractures, multiple fractures and open fractures frequently require open reduction and plate fixation. Transverse fractures at the metaphyseal-diaphyseal junction of the fifth metatarsal (Jones fractures) require an individual approach with respect to the level of activity and time to heal. Avulsion fractures of the fifth metatarsal bone are treated by open reduction and tension band wiring or screw fixation if displaced more than 2 mm or with more than 30% of the joint involved. The metatarsals are the most common site of stress fractures, most of which are treated conservatively. Symptomatic posttraumatic deformities need adequate correction, in most cases by osteotomy across the former fracture site.

¹ Andrej Hari, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; andrej.hari@gmail.com

² Asist. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Zlomi v predelu stopala so relativno pogosti, med najpogostejšimi s tega področja pa so zlomi stopalnic. Ti zlomi imajo ob pravilni obravnavi sicer dobro prognozo, vendar lahko vodijo v deformacijo stopala, kadar niso pravilno oskrbljeni. Cilji zdravljenja zato obsegajo obnovo pravilnega medsebojnega položaja stopalnic in položaja le-teh glede na ostale kosti stopala. S tem dosežemo izgradnjo pravega vzdolžnega in prečnega loka stopala, kar omogoči ugodno porazdelitev telesne teže na glavice stopalnic. Če ti cilji niso doseženi, sta pogosti posledici bolečina in invalidnost (1, 2).

Sprednji del stopala opravlja dve nalogi. Je podlaga stopala med obremenitvijo in odzivni predel, ki telo med gibom noge v gležnju porine naprej. Pri tem je pomemben premik v metatarzofalangealnih sklepkih (3).

Zlom baze pete stopalnice se pojavlja predvsem v aktivni populaciji in pri delavcih v industriji. V Johnsovi študiji zlomov stopalnic je bila peta stopalnica prizadeta v približno četrtini primerov (4). Stresni zlomi stopalnic so eno izmed najpogostejših mest zloma človeškega skeleta (prizadeta predvsem II., III. in IV. stopalnica) (2).

ANATOMIJA

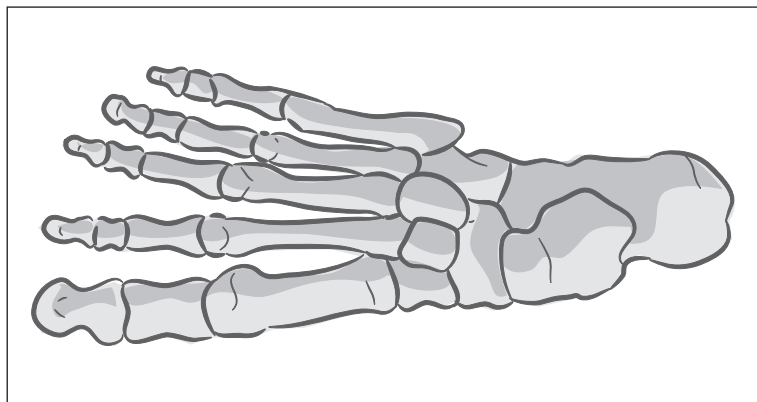
Stopalo je anatomsko sestavljeno dokaj zapleteno (slika 1). Sestavlja ga 26 kosti in dve seza-

moidni kosti, ki so med seboj povezane s čvrstimi vezmi, dodatno pa ga stabilizirajo mišice goleni in stopala.

Sestava sprednjega dela stopala je dokaj konstantna. Prva stopalnica je od preostalih stopalnic krajša in debelejša. Stabilizirana je z dvema močnima mišicama, ki se pripenjata na njeno bazo: *m. tibialis anterior* in *m. peroneus longus*. Gibljivost preostalih stopalnic narašča v smeri medialno-lateralno. Druga stopalnica je močno pritrjena v kompleksu s klinastimi kostmi (lat. *ossa cuneiformia*). Peta stopalnica je po drugi strani zelo gibljiva, edino zunanjo pritrđitev predstavlja narastišče mišice *peroneus brevis*.

Stopalnice so po obliki cevaste kosti, ki jih lahko delimo na bazo, deblo, vrat in glavico. Premer kosti se ustrezno manjša proti distalnemu koncu z najožjim premerom na vratu. Glavice stopalnic (razen med prvo in drugo stopalnico) so med seboj povezane z globoko prečno metatarzalno vezjo (lat. *lig. metatarsium transversum profundum*), ki je podaljšek plantarne aponevroze.

Stopalnice oblikujejo glede na odnos s sosednjimi kostmi stopala tri vzdolžne stolpiče, ki so pomembni v funkcionalni arhitekturi sprednjega dela stopala. Medialni stolpič sestavlja čolniček (lat. *os naviculare*) in prva stopalnica, srednjega medialna in lateralna klinasta kost (lat. *os cuneiforme med. et lat.*) ter druga in tretja stopalnica, lateralnega pa kocka (lat. *os cuboideum*) s četrto in peto stopalnico (3, 5).



Slika 1. Anatomija stopala.

BIOMEHANIKA STOPALA

Stopalo ima tri oporne točke: zadaj na petnici, spredaj medialno na glavici prve stopalnice in spredaj lateralno na glavici pete stopalnice.

Te točke so povezane z medialnim (od petnice na glavico prve stopalnice) in lateralnim (od petnice na glavico pete stopalnice) vzdolžnim lokom in prečnim lokom (med obema glavicama stopalnic). Notranji vzdolžni lok je višji kot zunanji. Pri oblikovanju lokov sodelujejo vse mišice goleni in stopala, od vezi pa *ligamentum calcaneonavicularare* in *ligamentum plantare longum*. Pri hoji se stopalni loki spreminjajo (krajšajo, daljšajo, napenjajo, popuščajo), tako da stopalo deluje kot elastična vzmet. Telesna teža se v mirovanju preko skočnega sklepa prenaša na skočnico (lat. *tallus*), od tu pa na glavne oporne točke stopala v razmerju 3 : 2 : 1 (petnica : glavica prve stopalnice : glavica pete stopalnice). Predel stopalnic tako ob normalni obremenitvi nosi okrog 40 % telesne teže. V fazi mirovanja sta pri tem še posebej pomembna prva stopalnica in palec (5–8).

MEHANIZEM POŠKODBE

Neposredna poškodba stopalnic je najpogostejše povzročena, če pade težek predmet na nogo.

Posredna poškodba nastane, kadar pride do upogiba noge in zadnjega dela stopala ob fiksiranem sprednjem delu stopala (»teniški zlom«). Pri tem na prenos sile in zlom verjetno vpliva lateralni del plantarne aponevroze. Drugi način nastanka je posledica ponavljajočih delujočih sil na stopalo (stresni zlom ali »marš zlom«) (2, 3, 9).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi

Najpogostejša simptoma sta stalna, močna bolečina v področju stopalnic, ki je hujša ob gibih v tem področju, in nezmožnost polaganja stopala. Ugotoviti je treba, kdaj in na kakšen način je prišlo do poškodbe. Pomembna je opredelitev bolečine (kdaj in kje se pojavi, ali se kam širi, ali se pojavi tudi v mirovanju) in sočasnih simptomov (motnje senzibilitete, občutek otekanja). Pomembno je izvedeti za

predhodne poškodbe, operativne posege in deformacije na področju stopala.

Znaki

Prednji del stopala je otekel in na otip boleč. Koža je nad področjem akutnega zloma topla in napeta. Tipljemo lahko krepitacije, večje deformacije stopala lahko vidimo ob hudih zlomih več stopalnic s premiki odlomkov. Ob večji poškodbi mehkih tkiv brez odprtega zloma je treba pravočasno izključiti nastanek utešnitvenega sindroma (2, 3).

Diagnostični postopki

Rentgenska diagnostika obsega slikanje stopala v treh standardnih projekcijah (AP, 45° poševna in lateralna). Za diagnozo preobremenitve stopalnic pri popoškodbenih deformacijah je koristno slikanje stopala med obremenitvijo. Zlomi v akutni fazi pogosto niso vidni na rentgenski sliki, zato je ob sumljivi klinični sliki slikanje smiselno ponoviti čez 10–14 dni, ko se pokaže resorbcijska kostnina ob robu zloma. Nestabilnost vezi preverimo s slikanjem stopala v abdukciji in addukciji (2, 10).

Magnetna resonanca ob akutnih zlomih ponavadi ni potrebna. Zelo uporabna pa je pri odkrivanju stresnih zlomov, poškodb hialinoga hrustanca in ovrednotenju poškodb mehkih tkiv (11).

CT daje dobro preglednost pri multiplih zlomih, prav tako lahko z veliko verjetnostjo izključimo zlome na preostalih delih stopala (2).

KLASIFIKACIJA

Zlome lahko delimo po obliki (prečne, poševne, spiralne, vklinjene ipd.), po področju na kosti (glavice, subkapitalne zlome, zlome diafize in zlome baze), po položaju kostnih odlomkov, glede na silo, ki deluje na kost, in glede na povezavo s površino kože in poškodbo okolnih tkiv (zaprti in odprti zlomi) (12).

AO-ICI-klasifikacija noge loči ekstraartikularne zlome (tip A), intraartikularne zlome (tip B) in zlome s premiki (tip C). Popolnoma premaknjene (dislocirane) uvršča v tip D.

Zlomi pete stopalnice (po Dameronu) se dodatno ločijo na cono 1 (avulzijski zlomi tuberozitas), cono 2 (zlomi metafizno-daifiznega

prehoda, Jonesova fraktura) in cono 3 (zlomi proksimalnega dela, stresni zlomi) (slika 4) (2, 3, 13).

ZDRAVLJENJE

Konzervativno zdravljenje

Za konzervativno zdravljenje se ponavadi odločimo, kadar gre za akutne zlome stopalnic, kjer ni prišlo do premika kostnih delov, ter zlome II.–IV. stopalnice, ki so premaknjeni le v frontalni ravnini brez prikrajšave. Prav tako zdravimo konzervativno akutne zlome baze pete stopalnice, kjer ni zajeta sklepna površina v več kot 30% in kjer ne gre za sklepne zlome s premaknitvijo za več kot 2 mm, ter stresne zlome, pri katerih ocenimo, da imajo dobro zmožnost celjenja.

Priporočena je imobilizacija stopala brez obremenitve za 4–6 tednov (od tega se prve 2–3 tedne lahko odločimo za dokolenski nehodilni mavec). Pri Jonesovih zlomih (zlomi metafizno-diafiznega prehoda pete stopalnice) prav tako uporabimo mavec za 6–8 tednov. Po treh tednih se lahko prične postopna obremenitev stopala do holecine (2).

Za imobilizacijo se lahko uporabijo različni postopki: dokolenski hodilni ali nehodilni mavec s podporo za prste, kratek nožni hodilni mavec, kompresijska obveza s podporno ortozo za stopalo, dokolenska nehodilna longeta ali elastični povoj (2).

Ob sumu na nestabilnost zloma je slikanje treba ponoviti čez 10 dni.

Operativno zdravljenje

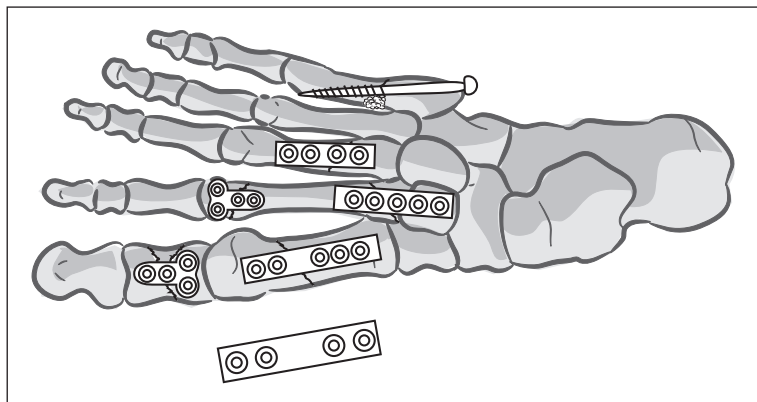
Za operativno zdravljenje se ponavadi odločimo, kadar gre za akutne zlome stopalnic, kjer je prišlo do premika kostnih delov za več kot 3–4 mm in nagiba kosti (angulacije) za več kot 10°, zlome prve in pete stopalnice, ki so premaknjeni v prečni (horizontalni ravnini), zlome vseh stopalnic, ki so premaknjeni v sagitalni ravnini, zlome baze pete stopalnice, kjer je bila zajeta sklepna površina v več kot 30% in kjer gre za zlome s premaknitvijo za več kot 2 mm, ter stresne zlome, pri katerih smo bili s konzervativnim zdravljenjem neuspešni (2, 3, 14).

Splošne smernice obsegajo uravnavanje (repozicijo), različne oblike učvrstitve (zunanje in minimalne notranje) in uporabo antibiotikov ob odprtih zlomih in pred operativnim posegom. Pri odprtih zlomih je nujno potrebna tudi oskrba kožnega pokrova. Večina zaprtih zlomov se sicer lahko namesti v ugoden položaj z uravnavanjem, vendar je zaradi nestabilnosti odlomkov ponavadi potrebna še učvrstitev.

Za notranjo učvrstitev se uporablja implantante, kot so K-žice, ploščice in vijake ter različne minifragmentarne sisteme (npr. AO, Leibinger, Mondeal) (slika 2).

Osteosinteza teoretično dovoljuje delno obremenitev stopala, vendar se mora stopalo razbremeniti vsaj med časom celjenja kosti (3–5 tednov) (3).

Pri oskrbi multiplih zlomov se pogosto držimo načela o dominantnih strukturah in



Slika 2. Posamezni načini notranje učvrstitve (ploščice in vijaki ter maleolarni vijak), ki se lahko uporabijo pri različnih zlomih stopalnic.

pri tem upoštevamo, da sta prva in peta stopalnica dominantni stopalnici, ki stabilizirata distalni del stopala, zato potrebujeta notranjo fiksacijo z vijaki ali z vijaki in s ploščicami. II., III. in IV. stopalnica so nedominantne, zato se lahko fiksirajo z intramedularnimi K-žicami (3).

Zlomi prve stopalnice

Izoliran zlom prve stopalnice je redek, a zaradi biomehanične pomembnosti ob nepravilni obravnavi vodi v najhujše funkcionalne deformacije. Zaradi tega se tovrstne zlome pogosto zdravi operativno.

Poskuša se lahko z uravnavanjem, vendar mišice stopala pogosto onemogočijo ohranitev odlomkov v pravilnem položaju, zato je velikokrat potrebna odprta uravnavna in notranja fiksacija (ORIF).

Zlomi diafize se lahko učvrstijo perkutano z dvema prekrizanimi K-žicama, pri čemer mehka tkiva le minimalno prizadenejo (13, 15).

Zlomi z več odlomki se najbolje učvrstijo s ploščicami preko stranskega pristopa.

Zlomi glavičice, subkapitalni zlomi in zlomi baze, ki vključujejo metatarzofalangealne

in tarzometatarzalne sklepe, se morajo natančno rekonstruirati z anatomsko oblikovanimi ploščicami, npr. minifragmentarnim sistemom, da se zmanjša pojavnost kasnejše artroze skleпов (13).

Pri obsežnih zlomih, izgubi kosti v določenem odseku ali odprtem zlomu se lahko izolirano ali s sočasno uporabo drugih metod naredi tudi zunanja učvrstitev.

Pooperativno je treba stopalo imobilizirati z nehodilnim mavcem za 6–8 tednov, da se obdrži ustrezen položaj v sagitalni ravnini. Nepravilna naravnavna zloma močno ovira funkcijo stopala, kar hitro vodi v okvaro prvega metatarzofalangealnega sklepa. Pri premikih v prečni ravnini pogosto nastane *hallux valgus* ali *varus*.

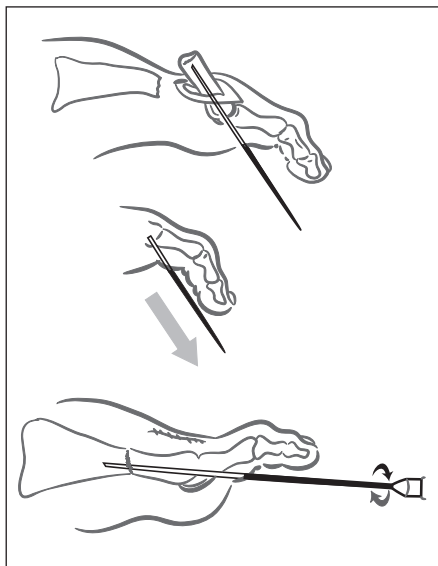
Zlomi II.–IV. stopalnice

Močne vezi med glavicami teh kosti nudijo zaščito pred premiki odlomkov, zato so zlomi z več odlomki in zlomi s premiki ponavadi posledica delovanja velikih sil. Notranje mišice stopala pogosto z vlekom skrajšajo prizadeti del.

Cilj zdravljenja je obnoviti dolžino in os stopalnice v sagitalni ravnini, manjša odstopanja v prečni ravnini pa se lahko dopustijo.



Slika 3. Zlom diafize prve stopalnice s premikom, zdravljen z odprto naravnavo in učvrstitvijo z mini ploščico.



Slika 4. Prikaz oskrbe odprtega zloma stopalnice s premaknitvijo odlomkov z retrogradno vstavitvijo K-žice.

V tej skupini so zelo pogosti odprti zlomi s premaknjenimi in nestabilnimi odlomki, zlomi z več odlomki in obsežnejše poškodbe mehkih tkiv. Zato je za oskrbo največkrat potrebna operativna naravnava in učvrstitev. Pri tem zlome fiksiramo z retrogradno vstavitvijo K-žic (slika 4, slika 5) ali z uporabo ploščic ali vijakov. Pri zlomih z majhnimi ali več odlomki uporabimo katerega izmed minifragmentarnih sistemov (2). Kožni pokrov oskrbimo s kožnim transplantatom.

Enostavni zlomi se učvrstijo perkutano s pomočjo K-žic (slika 4, slika 5) (2).

Zlomi pete stopalnice

Peta stopalnice je najbolj pogosto zlomljena stopalnice, prav tako je najbolj gibljiva in ima le rahle povezave z vezmi na četrto stopalnico.

Zlomi debla se morajo oskrbeti z notranjo učvrstitvijo, ker sicer pogosto prihaja do kasnejših premikov. Nekateri avtorji priporočajo uporabo ploščic, saj pri tem dosežemo boljšo učvrstitev kot z uporabo K-žic (2).

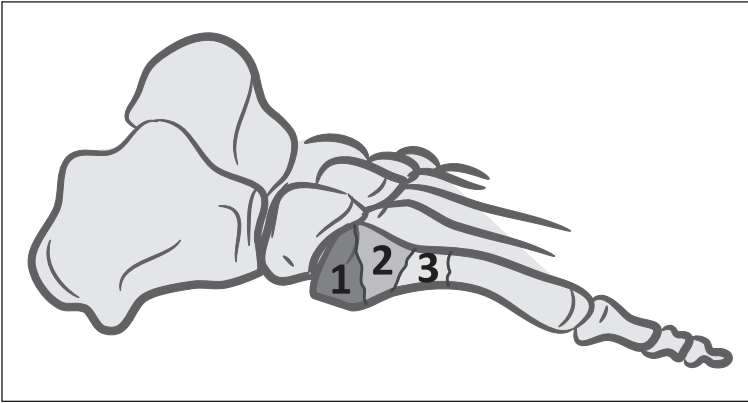
Zlome distalnega dela brez premika odlomkov lahko zdravimo konzervativno, ponavadi s hodilnim mavcem 4–6 tednov (2).

Zlomi proksimalnega dela

Zlom baze pete stopalnice (slika 6, slika 7) je lahko prečen in zajame proksimalno metafizo, včasih je intraartikularen. Na tem mestu se pripenja tetiva mišice *peroneus brevis*, ki ponavadi povzroči avulzijski zlom. Zdravimo jih večinoma konzervativno s hodilnim mavcem za 4–8 tednov. Premaknjen zlom baze se ponavadi učvrsti operativno, lahko s pritezno zanko ali kombinacijo priteznega spongioz-



Slika 5. Subkapitalni zlomi II.–IV. stopalnice s premikom III. in IV., zdravljeni z retrogradno vstavitvijo K-žice.



Slika 6. Anatomsko razdelitev zlomov proksimalnega dela pete stopalnice. 1 – avulzijski zlom tuberozitas, 2 – zlom metafizno-diafiznega prehoda, 3 – zlomi proksimalnega dela, stresni zlomi.

nega vijaka s perkutano K-žico), pri čemer je treba dobro oblikovati sklepno površino proti kocki (14, 15).

Zlom metafizno-diafiznega prehoda (slika 8) se tipično nahaja prečno med proksimalno metafizo in diafizo pete stopalnice brez premika odlomkov. Pogost je pri športnikih. Ima sloves slabega celjenja zaradi slabe prekrvavitve tega območja (slika 7) in nestabilnosti zloma. Ponavadi se zdravi z nehodilnim mavcem in imobilizacijo za 6–8 tednov. Kadar

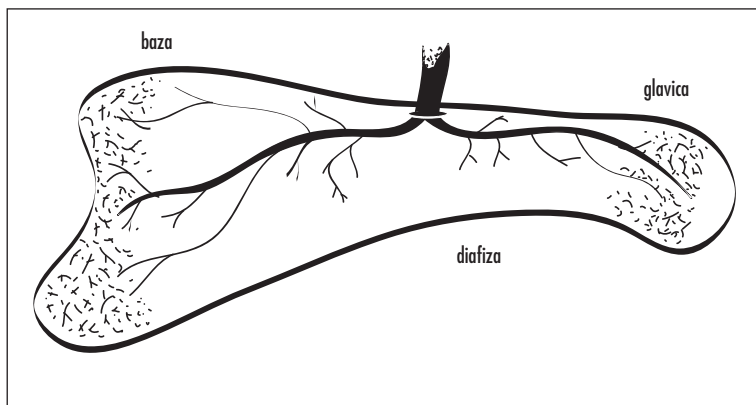
se zlom ne celi, je potrebno kirurško posredovanje z notranjo učvrstitvijo in lahko tudi s kostnimi presadki (14, 15).

Zapleti in njihovo zdravljenje

Zaplete zlomov stopalnic lahko delimo na akutne in kronične. Med akutne zaplete sodijo krvavitve (pogosteje ob obsežnih odprtih zlomih). Potrebno je nadomeščanje tekočine in vzpostavitev krvnega obtoka.



Slika 7. Intraartikularni zlom baze pete stopalnice, zdravljen z odprto naravnavo in učvrstitvijo s priteznim spongioznim vijakom in perkutano K-žico.



Slika 8. Specifičnost preskrbe s krvjo na področju proksimalnega dela pete stopalnice prikaže mejno področje med naključno razporejenimi metafiznimi perforantnimi žilami in končnimi vejami nutritivne arterije.

Ob namestitvi mavca, ki močno pritiska na edematozno kožo nad področjem zloma, lahko zaradi ishemije kože nastane bulozni edem in nekroza kože, čemur se lahko izognemo z uporabo longete.

Osteitis nastane kot posledica okužbe zaradi same poškodbe ali operacije. Znaki so topla in rdeča otekla koža okoli rane ter ključajoča bolečina. Na rentgenski sliki ni videti nobenih sprememb (akutni osteitis). Kadar je akutno obdobje spregledano, lahko vnetje napreduje v kronični osteitis, katerega znaki so ponavadi prikriti. Zanj so značilne fistule z iztekanjem gnoja. Na rentgenski sliki pogosto vidimo kostne sekvestre in znake razmajanja osteosinteze. V obeh primerih je potrebna odstranitev osteosintetskega materiala in nadomestitev z zunanjim fiksatorjem, nekrekotomija, lokalno in sistemsko ciljano antibiotično zdravljenje ter dobra oskrba kožno-mišičnega pokrova, lahko z ožiljenim prostim mišično-kožnim režnjem (12).

Zaradi povišanega tlaka v mišični loži stopala lahko pride do utesnitvenega sindroma. Stopalo je v tem primeru blede, otečeno, močno boleče s slabše tipnimi pulzi in z motnjami senzibilitete. Potrebna je kirurška razbremenitev z enim ali več vzdolžnim rezom kože in mišičnih ovojníc lože.

Med kronične zaplete uvrščamo psevdartrozo ali nepravi sklep, ki nastane med odlomki zaradi neustrezne imobilizacije ali dlje časa trajajoče okužbe. Prepoznamo jo z rentgenskim slikanjem. Treba je odpraviti

glavni razlog za njen nastanek, kar sestoji iz operativne učvrstitve, sanacije morebitne okužbe in presaditve spongioze pri atrofični psevdartrozi.

Nezaceljen ali slabo zaceljen zlom stopalnice privede do deformacije stopala. Če nastane deformacija v sagitalni ravnini ali če pride do podaljšanja dela stopala z učvrstitvijo v plantarni fleksiji, ima to za posledico preobremenitev prizadete stopalnice. Preobremenitev vseh stopalnic bo nastala, če bo zlomljena stopalnica skrajšana ali dorziflektirana. Premik v prečni ravnini se kaže v deformacijah palca (*hallux valgus, varus*). Izbira zdravljenja deformacije je korektivna osteotomija na mestu zloma, kar pa ne prinese vedno dobrih rezultatov.

Pogosto ostane na mestu zloma rahla bolečina, ki pa ne moti vsakodnevne aktivnosti bolnika. Pri majhnem odstotku prihaja do težav pri daljši hoji in hoji po neravnem terenu, kar pogosto spremlja nepopoln obseg gibljivosti v sklepkih stopala.

Resnejši zaplet je nastanek kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (refleksna simpatična distrofija, Sudeckova distrofija), ki je pogostejši ob dolgotrajni imobilizaciji. Pojav pogosto spremlja pretirano znojenje, atrofija kožnega pokrova in mišičja stopala, zavrtta gibljivost, osteopenija in slaba prehranjenost sklepnega hrustanca.

Popoškodbeno artroza s kroničnimi bolečinami je dolgoročen zaplet, ki nastane po več letih ali celo desetletjih od nastanka zloma.

Zaplet je pogostejši pri premaknjenih zlomih in pri zlomih, ki zajamejo več kot 30 % sklepnice površine.

Te zaplete zdravimo s fizioterapijo in različnimi načini protibolečinskega zdravljenja (oralno, blokada, transkutana električna nevrostimulacija (TENS)) (2, 9, 13).

ZAKLJUČEK

Zlomi stopalnic imajo dobro dolgoročno prognozo, vendar je kljub vsemu zelo pomembno pravilno prepoznavanje vrste zloma, pravilna odločitev glede konzervativne ali opera-

tivne oskrbe, dovolj dolga in ustrezna imobilizacija s pravočasnim obremenjevanjem stopala in ustrezna fizioterapija.

Z zgodnjim primarnim kirurškim zdravljenjem pri izbranih zlomih poteka celjenje brez večjih zapletov, čas rehabilitacije je skrajšan, rezultat zdravljenja pa predvidljiv in pretežno dober.

Ob ustrezni obravnavi se lahko v zadovoljstvo bolnika pričakuje dobra zacelitev zloma in dober funkcionalni rezultat ter preprečitev zapletov.

LITERATURA

1. Shereff MJ. Complex fractures of the metatarsals. *Orthopedics*. 1990; 13 (8): 875–82.
2. Rammelt S, Heineck J, Zwipp H. Metatarsal fractures. *Injury*. 2004; 35 Suppl 2: B77–B86.
3. Holmes J. Forefoot fractures. In: Holmes J, ed. *The traumatized foot*. New York: Raven press; 1995. p. 55–75.
4. Johnson VS. Treatment of fractures of the forefoot in industry. In: Batema JE, ed. *Foot Science*. Philadelphia: Saunders; 1976. p. 257–65.
5. Herman S. Ortopedija stopala. In: Antolič V, Herman S, Pavlovčič V, eds. *Srkarjeva ortopedija*. Ljubljana: samozaložba; 2004. p. 207–9.
6. Klauw K, Hansen ST, Masquelet AC. Clinical, quantitative assessment of first tarsometatarsal mobility in the sagittal plane and its relation to hallux valgus deformity. *Foot Ankle Int*. 1994; 15 (1): 9–13.
7. Alexander IJ, Chao EY, Johnson KA. The assessment of dynamic foot-to-ground contact forces and plantar pressure distribution: a review of the evolution of current techniques and clinical applications. *Foot Ankle*. 1990; 11 (3): 152–67.
8. Hughes J, Clark P, Klenerman L. The importance of the toes in walking. *J Bone Joint Surg Br*. 1990; 72 (2): 245–51.
9. Turchin DC, Schemitsch EH, McKee MD, et al. Do foot injuries significantly affect the functional outcome of multiply injured patients? *J Orthop Trauma*. 1999; 13 (1): 1–4.
10. Pavlov H. Imaging of the foot and ankle. *Radiol Clin North Am*. 1990; 28 (5): 991–1018.
11. Ferkel RD, Flannigan BD, Elkins BS. Magnetic resonance imaging of the foot and ankle: correlation of normal anatomy with pathologic conditions. *Foot Ankle*. 1991; 11 (5): 289–305.
12. Smrkolj V, Prinčič J. *Travmatologija*. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi; 1995. p. 630–8.
13. Gumann S. Metatarsal fractures. In: Gumann S, ed. *Deformities of the foot and ankle*. New York: Raven press; 1998. p. 277–289.
14. Mihaljevič S, Brilej D, Kosanović M, et al. Zlomi baze pete stopalnice. Rezultati zgodnjega operativnega zdravljenja zlomov s premaknitvijo. *Zdrav Vestn*. 2004; 73: 281–4.
15. Fetzter GB, Wright RW. Metatarsal shaft fractures and fractures of the proximal fifth metatarsal. *Clin Sports Med*. 2006; 25 (1): 139–50.

Prispelo 5.10.2009

Tomaž Šavli¹, Marjan Bilban²

Os: trening – avtonomno živčevje – srčnožilni sistem

Axis: Exercise – Autonomic Nerve System – Cardiovascular System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtonomni nadzor, obremenitev, oksitocinergični sistem, plastičnost živčevja, srčnožilni sistem, srce, vadba

V zadnjih letih je bilo objavljenih veliko člankov, ki opisujejo vpliv telesne aktivnosti na uravnavanje srčnožilnega sistema (oz. kardiovaskularnega sistema) ter posledične prilagoditve avtonomnega živčevja, ki predstavlja vezni člen. S pregledom nekaterih raziskav s tega področja smo poskusili v čimbolj zanimivi obliki strniti pomembna spoznanja zadnjih let. Med drugim smo se dotaknili dognanj o oksitocinergičnem sistemu kot centru nadzora delovanja srčnožilnega sistema ter spregovorili o analizi raznolikosti srčne frekvence kot ključu za raziskovanje avtonomnega živčevja.

ABSTRACT

KEY WORDS: autonomic controle, cardiovascular system, exercise, heart, nerve plasticity, oxytocinergic system, training

In the past few years, there have been many publications about physical activity in relation to autonomic control of the cardiovascular system and its adaptation. Some of the many articles on this subject are reviewed, with an attempt to extract and summarize the most interesting findings. Among other things, studies of the oxytocinergic system of the dorsal brain stem are discussed. How does it change with exercise, and how does it control the functioning of the cardiovascular system? The heart rate variability analyses are also discussed as the key factor in the research of the autonomic nervous system.

¹ Tomaž Šavli, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tomaz.savli@gmail.com

² Prim. prof. dr. Marjan Bilban, ZVD Zavod za varstvo pri delu d. d., Chengdujska cesta 25, 1000 Ljubljana

UVOD

Srčna frekvenca (angl. *heart rate*, HR) se že dalj časa uporablja pri oceni tveganja za nenadno srčno smrt in diabetično avtonomno nevropatijo. Z dejavniki, ki vplivajo na raznolikost srčne frekvenca (angl. *heart rate variability*, HRV), se v zadnjih letih vedno pogosteje ukvarjajo tudi strokovnjaki s področja treniranja oziroma športa. Merjenje HR predstavlja neinvaziven pristop za oceno sprememb v avtonomnem živčevju pri tako kratkoročnih kot dolgoročnih treningih vzdržljivosti, pri vrhunskih in rekreativnih športnikih. Že dolgo je znano, da se redna aerobna vadba izrazi z izboljšanjem HRV. Spremembe, kot je znižanje HR v mirovanju in med obremenitvijo pod vrhom, so odraz povišane avtonomne eferentne vagusne aktivnosti (1). Spoznanje o tem, da vadba niža krvni tlak je novejši, dokazi za to pa se kopičijo sploh v zadnjih letih (2–10).

Že uveljavljeno je tudi spoznanje, da je plastičnost lastnost ne le razvijajočih se, temveč tudi že odraslih možganov. Izboljšanje spomina, spoznavnih sposobnosti, ne nazadnje nevroprotektivnost, so le nekateri od ugodnih učinkov vadbe. Pomembna komponenta teh je nevroplastičnost (t. j. lastnost nevronov in njihovih povezav, da prilagodijo svoje delovanje glede na nova izkustva) (11, 12). Ali imajo tudi prilagoditvene spremembe srčnožilnega sistema, ki so potrebne za zadostno prekrvljenost tkiv med naporom, nevroplastično komponento? Vedno več je dokazov, da pri kompleksnih prilagoditvah kardiovaskularnega sistema (KVS) na vadbo sodelujejo poleg somatosenzornih aferentnih nevronov tudi projekcije centralnih nevronov v možganskem deblu (11, 13–18).

AVTONOMNI NADZOR SRČNE FREKVENCE MED IN PO NAPORU

Epidemiološke študije dokazujejo tesno povezavo med visoko srčno frekvenco in obolevnostjo ter smrtjo zaradi srčnožilnih vzrokov. Zveza je močnejša pri moški kot pri ženski populaciji, primerjamo pa jo lahko z višjim tveganjem zaradi povišanega krvnega tlaka. Povišanje HR za 10 udarcev v minuti poviša verjetnost srčne smrti za 20 %, kar je primer-

ljivo s povišanjem sistolnega krvnega tlaka za 10 mmHg (19).

Znano je, da trening vzdržljivosti zniža srčno frekvenco v mirovanju in srčno frekvenco pod vrhom (angl. *submaximal HR*) ter skrajša čas normalizacije srčne frekvenca po končanem naporu. Na maksimalno srčno frekvenco nima vpliva, oziroma je vpliv nanjo le minimalen. Preko katerih dejavnikov, ki vplivajo na prilagajanje srčne frekvenca, vse deluje trening vzdržljivosti, iz dosedanjih raziskav ni moč zaključiti, saj se študije razlikujejo tako v programih treningov kot tudi v metodologiji analize podatkov. Vsekakor je srčna frekvenca po naporu odvisna od uravnotežene reaktivacije parasimpatikusa in hkratnega zmanjšanja tonusa simpatikusa. Kako pomembno je ravnotežje med obema sistemoma nam pove podatek, da je zapoznela normalizacija srčne frekvenca dokazano povezana z višjo smrtnostjo. Premajhen tonus parasimpatičnega srčnega nadzora lahko ob hkratni povišani aktivaciji srčnega simpatičnega živčevja na primer vodi v nastanek malignega prekatnega plahutanja (20, 21).

HRV KOT KLJUČ V PREISKOVANJU AVTONOMNEGA NADZORA SRČNOŽILNEGA SISTEMA

Kot smo že zapisali, je delovanje obtočil uravnavano z natančno uravnoteženim sočasnim učinkom simpatičnega in parasimpatičnega živčevja. Že s testiranjem ob naporu (angl. *exercise stress testing*) si lahko s pomočjo parametrov profila HRV (HR ob mirovanju, maksimalna HR, upadanje HR po končanem naporu – angl. *heart rate recovery* itd.) pridobimo pomembne podatke o delovanju avtonomnega živčevja (21, 22). Zvezo avtonomni nadzor – KVS lahko preiskujemo z analizo ritmičnosti. Metode se med seboj razlikujejo v občutljivosti za različna območja spektra HRV. Gre za t. i. linearni pristop (angl. *linear approach*). Analiza spektra varianca srčnožilnega signala, predvsem RR dobe, je široko razširjen postopek preiskovanja avtonomnega živčnega nadzora KVS. Varianca HR je v povezavi z dihalnim ciklom, baroreceptorsko občutljivostjo, dnevno-nočnim ciklom in spremembami v vegetativnem

tonusu kot posledicami fizične aktivnosti. Profil spektra HRV (kot tudi arterijskega tlaka) ima značilno nihajoč vzorec (angl. *oscillatory pattern*), ki je sestavljen iz dveh glavnih komponent: nizke (0,04–0,15 Hz) in visoke frekvence (sinhrono s frekvenco dihanja). Tonus vagusa se odraža v visokofrekvenčnem območju, medtem ko se s povečano simpatično aktivnostjo obogati nizkofrekvenčno območje variacij trajanja srčnega cikla. Na ta način lahko ovrednotimo simpatiko-parasimpatično aktivnost, ki uravnava delovanje sinusnega vozla (23–26).

Spremembe v ravnotežju navadno dokazujemo v bazalnih pogojih, najpogosteje kot zmanjšano odzivnost na vzburjevalni dražljaj (angl. *excitatory stimulus*), lahko pa tudi kot zabrisanje nihajočega vzorca. Tovrstne spremembe govorijo o spremenjenem delovanju in predstavljajo zanimiv prognostičen znak (23).

Slaba lastnost linearnih metod se pokaže v primerih, ko je raznolikost skrajno zmanjšana (npr. zelo hud napor), ob hitro prehajajočih spremembah ali istočasni aktivaciji dveh vej avtonomnega živčnega sistema. Prihodnost v preiskovanju živčnega nadzora KVS tako predstavljajo nelinearni pristopi (angl. *non-linear approach*), na primer entropija vzorca (angl. *sample entropy*) (23, 27).

POMEMBEN VPLIV VADBE NA AVTONOMNI ŽIVČNI NADZOR SRCA

Kako pomembno vlogo ima vadba v preoblikovanju avtonomnega živčnega nadzora srca, nam pokažejo na primer raziskave o vplivu izometrične vadbe z »utrjevalcem dlani in podlakti« (angl. *isometric handgrip exercise*, IHG). Naj poudarimo, da govorimo o vplivu stiskanja pesti na avtonomni živčni nadzor srca. Millar je s sodelavci preučil učinek IHG vadbe na nelinearno dinamiko srčne frekvence z ugotavljanjem vzorčne entropije ter vagusne aktivnosti v srcu s pomočjo štirisekundnega vadbenega testa in izračunom srčno-vagusnega razmerja (angl. *cardiovagal index*). Uspeli so dokazati, da vadba, daljša od 6 tednov, zniža arterijski krvni tlak, hkrati pa bi rezultati lahko kazali na izboljšanje avtonomnega nadzora že po enem samem trenin-

gu, torej povsem akutno (2). Objavljeni so tudi dokazi, da obojestranska IHG vadba zniža arterijski krvni pritisk pri hipertoničnih na farmakološki terapiji ter da nima vpliva pri populaciji z normalnim krvnim tlakom (3, 4). Morda ob že navedenem ne bo presenetljivo spoznanje, da intenziteta vadbe ne vpliva na padec krvnega tlaka. Cornelissen s sodelavci je ugotavljal razliko med odzivom HR in krvnega tlaka na vadbo, in sicer v povezavi z intenzivnostjo treningov. Pišejo namreč, da so ob vzdržljivostni vadbi ugotavljali znižanje krvnega tlaka v enaki meri ne glede na to, kako intenzivna je bila vadba. Nasprotno je vpliv vzdržljivostne vadbe na prilagoditev (oz. znižanje) srčne frekvence večji, čim intenzivnejša je vadba (5, 6). Zanimivo je tudi dognanje, da se HRV izboljša v večji meri, če kombiniramo vzdržljivostni trening s treningom moči, kot samo z vzdržljivostnim treningom. Samostojen trening moči pa nima vpliva na HRV. Raziskava je bila opravljena na prejetreniranih moških, starih 40–67 let (28).

OKSITOCINERGIČNI DEL MOŽGANSKEGA DEBLA IN AVTONOMNI NADZOR KVS (ŽIVALSKI MODEL)

V avtonomni nadzor KVS je z oksitocinergičnimi projekcijami vpleteno možgansko deblo. Prva odkritja na tem področju so že leta 2000 objavili znanstveniki z Univerze Sao Paulo (16). Izšlo je več člankov, ki se dopolnjujejo in opisujejo študije lastnosti oksitocinergičnega sistema pri podganah (13–17). V prvi študiji so dokazali, da ob vadbi pride do vzdruženja oksitocinergičnih projekcij možganskega debla v zadajšnjem motoričnem jedru vagusa (angl. *dorsal motoric nucleus of vagus*, DMV) in *nucleus tractus solitarius* (NTS). Oksitocin, ki se je sproščal, naj bi z vezavo na receptorje deloval kot zaviralec z vadbo sprožene tahikardije (17).

V naslednji objavi Michelini piše o povečani količini oksitocina v področju NTS/DMV pri treniranih podganah. Z vnosom antagonista oksitocina v predel NTS/DMV so dosegli pomembno zvišanje z vadbo sprožene tahikardije, ob tem pa ni prišlo do sprememb v odzivu tlaka. Ta fenomen so opazili le pri treniranih, ne pa tudi pri netreniranih podganah.

Hkrati so dokazali, da z vnosom eksogenega oksitocina v ta področja povzročijo otopel odziv HR na vadbo, enako brez vpliva na krvni tlak. Rezultati tako kažejo, da oksitocinski učinek na NTS/DMV z omejevanjem tahikardije med vadbo pri treniranih posameznikih doprinaša k manjšemu odzivu HR po vadbi ter brez ogrožanja prilagoditve minutnega volumna in zahtev obtoka med vadbo (15).

Objavili so tudi študijo, v kateri so primerjali učinek hipertenzije in treninga na oksitocinski sistem v *nucleus paraventricularis* hipotalamusa (PVN) in projekcijska področja v zadajšnjem možganskem deblu. Uporabili so samčke vrste *Wistar-Kyoto* (WKY) in t. i. spontano hipertenzivnih podgan (angl. *spontaneously hypertensive rat*, SHR). Preiskovana skupina je bila aktivna (trimesečni trening, 55 % maksimalne zmogljivosti), kontrolna pa neaktivna. S študijo so prišli do štirih pomembnih opažanj. Znižanje osnovne HR (pomembne prilagoditve na trening) spremlja povečana količina oksitocina in povečano izražanje mRNA oksitocina v NTS. Gostota oksitocinskih receptorjev v NTS je občutno manjša pri SHR glede na WKY in se ne spreminja z vadbo. Pri hipertenzivnih podganah je manjše izražanje mRNA oksitocina v biosintetskem področju, zvišano pa je izražanje v tarčnem področju – zadajšnjem možganskem deblu. S treningom se je učinkovito povečalo izražanje mRNA oksitocina v PVN in zadajšnjem možganskem deblu tako pri SHR kot WKY, čeprav izdatneje pri WKY. Vidimo torej, da te najdbe pričajo o drugačni vlogi tega živčnega sistema pri hipertenziji kot pri treningu (18).

Cilj naslednje raziskave je bil ugotoviti prilagoditve oksitocineričnega sistema, in sicer ob nadzoru HR pri hipertenziji in vadbi. Spremembe sistema so preiskovali s pomočjo blokade oksitocinskih receptorjev v NTS ter izražanja oksitocina in oksitocinskih receptorjev v NTS. Uporabili so SHR in WKY. Podgane so razdelili v aktivno skupino (vadba s 55 % maksimalne zmogljivosti) na samotežnem mlinu (angl. *treadmill*) in neaktivno skupino. Pri SHR so izmerili visok srednji arterijski tlak in HR. Ugotovili so, da se je z aktivnostjo predstava na mlinu izboljšala, bazalna HR se je z vadbo znižala pri obeh skupinah (v povprečju za 11 %), vendar pa ni prišlo do padca sred-

njega arterijskega tlaka. Z blokado NTS oksitocinskih receptorjev so opažali višjo tahikardijo ob naporu samo pri aktivnih podganah ter v večji meri pri zdravih – WKY. Nadalje so ugotovili, da je hipertenzija specifično znižala gostoto mRNA oksitocinskih receptorjev NTS (SHR proti WKY, -46 %), pri čemer s treningom sicer ni prišlo do spremembe gostote oksitocinskih receptorjev, je pa prišlo do znatnega povečanja izražanja mRNA oksitocina. Dokazali so torej, da prihaja tako pri hipertenziji kot vadbi do plastičnih (peptid, receptor) in funkcionalnih (HR) sprememb oksitocineričnega živčevja možganskega debla, ki botrujejo znižanju HR v skupini SHR podgan in znižanju HR pri aktivnih podganah (v mirovanju in ob vadbi) (13).

Najdbe teh študij dokazujejo ugodne učinke vadbe na živčnih mehanizmih, ki uravnava delovanje KVS, ter širijo znanje o možnostih izboljšanja nadzora krvnega tlaka pri hipertenzivnih in normotenzivnih posameznikih. Avtorji izpostavljajo, da trening sicer ne popravi manjšega izražanja oksitocinskih receptorjev, vendar izboljša nadzor KVS preko povečanega izražanja in večje količine peptida v kontrolnih področjih (18).

Z AEROBNO VADBO LAHKO PRI STAREJŠIH IZBOLJŠAMO VAGUSNI NADZOR SRCA (PREKO ARTERIJSKE BAROREFLEKSNE ZANKE)

Občutljivost barorefleksne zanke predstavlja sposobnost odzivanja KVS ob spremembi dražljaja (npr. začetek vadbe, vstajanje). Ohranjanje dobrega delovanja parasimpatičnega nadzora srca s staranjem je ključno za zdravje KVS. Znižan tonus vagusa in znižana občutljivost barorefleksa se pokažeta s padcem krvnega tlaka ob vstajanju in s povišano pojavnostjo srčnih dogodkov s starostjo, zato je pomembna stalna vadba. Ta deluje kot zaščitni dejavnik srca, saj zmanjša dovzetnost posameznika za prekatno plahutanje (angl. *ventricular fibrillation*, VF) in pomaga kljubovati razvoju ortostatske hipotenzije v starosti (7, 29, 30).

Deley je s sodelavci poskušal razjasniti dosedaj dvoumne najdbe na tem področju. Na skupini (5 žensk in 7 moških, starosti od 55 do

71 let) so ugotavljali učinek šestmesečnega aerobnega treninga na barorefleksno zanko, pri čemer so preučevali tako mehansko kot živčno komponento. Za ugotavljanje napredka (angl. *gain*) zanke so uporabljali farmakološko ustvarjene spremembe tlaka (z nitroprusidom in fenilefrinom). Ugotavljali so integriran napredek (Δ RR doba/ Δ sistolni pritisk), mehanični napredek (Δ premer/ Δ pritisk) in živčni napredek (Δ RR doba/ Δ premer), pri čemer Δ premera predstavlja spremembo premera karotidne arterije. Dokazali so statistično pomembno izboljšanje barorefleksa za 26%, ki je bil v direktni zvezi s količino vadbe, doseženo v večini zaradi napredka živčne komponente ($P < 0,05$). Ugotavljali so tudi spremembe v mehanski komponenti, vendar te niso bile v direktni zvezi s količino vadbe, v nasprotju z integriranim napredkom in živčno komponento. Rezultati torej kažejo, da ima vadba močan vpliv na delovanje vagusnega barorefleksa, vendar pa avtorji poudarjajo, da je potreben zadosten dražljaj. Izpostavljajo še, da je prilagoditev vagusnega barorefleksnega nadzora srca verjetno ključna za izboljšanje arterijske barorefleksne kontrole (30).

VADBA NIŽA POVIŠAN KRVNI TLAK

Nezdravljena hipertenzija poviša tveganje srčnožilnih dogodkov od 2- do 3-krat, vodi v resne zaplete, kot so prekatna hipertrofija, možganska kap, ishemična bolezen srca, miokardni infarkt, žilne in ledvične bolezni in ne nazadnje smrt. Več gibanja je eden prvih ukrepov pri zdravljenju povišanega krvnega tlaka (7, 31).

Že prej omenjene študije vadbe z IHG namigujejo, kako zelo močan učinek na krvni tlak ima vadba. Hua L. je s sodelavci na primer ugotavljal učinek 12-tedenskega programa vadbe nizke intenzitete na sistolni in diastolni tlak, srčno frekvenco in avtonomno prilagajanje srčne frekvence pri moških in ženskah s povišanim krvnim tlakom. Vzorec 20 moških in žensk z blago povišanim krvnim tlakom, vključenih v program hoje, so primerjali s kontrolno skupino neaktivnih bolnikov. Pri preiskovanem vzorcu so statistično in klinično ugotavljali znižanje sistolnega in diastolnega krvnega tlaka, skrajšanje RR intervala ter zvišanje barorefleksne občutljivosti (7).

Pri zdravljenju povišanega krvnega tlaka ni vseeno, kakšen tip vadbe izberemo. Učinski vzdržljivostne vadbe so namreč v nadrejenem položaju glede na učinke vadbe moči (angl. *resistance exercise*). Odgovor na to vprašanje je iskal Collier s sodelavci. Vzorec 29 blago hipertenzivnih bolnikov so naključno razporedili v 4-tedenski program vadbe moči ali aerobne vzdržljivostne vadbe. Dokazali so, da z vadbo moči ne dosegamo sprememb v tonusu avtonomnega nadzora, niti ni sprememb v občutljivosti barorefleksa. Nasprotno aerobna vadba zviša tonus vagusa, s tem zniža simpatiko-parasimpatično razmerje in poveča občutljivost barorefleksa (8, 9).

V patofiziologiji primarne hipertenzije pa enega od temeljev predstavlja tudi togost žilja in vloga vadbe pri zdravljenju hipertenzije očitno ni le v nadzoru srčne funkcije preko barorefleksne zanke (10, 31). Objavljena je študija, pri kateri so raziskovali učinke treninga vzdržljivosti na samo žilje. Pred in po vadbi so merili porabo kisika, togost arterij, prevodnost žilja meč in HRV. Ugotovili so, da lahko dosežemo zmanjšanje togosti arterij pri mladih moških že s šestdnevnim intenzivnim treningom vzdržljivosti, neodvisno od sprememb HRV in prevodnosti žilja (10).

MEDSEBOJNI VPLIV SISTEMOV V TELESU IN NADZOR KVS

Sistemi človeškega telesa so med seboj povezani, njihovo delovanje je prepleteno, njihov nadzor pa usklajen, zato vplivajo drug na drugega. Mimo vpliva dihal tako ne moremo, ko govorimo o mehanizmih uravnavanja KVS. Oskrba celic telesa s kisikom je skupna naloga obeh sistemov, na nivoju nadzora pa je usklajeno tudi njuno delovanje. Mreža nevronov, sestavljena predvsem iz avtonomnega živčevja, je ključna pri interakcijah sistemov obtočil in dihal. Tesna povezanost obeh sistemov se pokaže dobesedno ob vsakem utripu srca (sinusna aritmija) (32–34).

Omenjamo dve raziskavi o vplivu dihanja na srčno frekvenco in krvni tlak, ki izhajata iz predpostavke, da joga in druge vrste meditacije lahko vplivajo na avtonomno živčevje. Pramanik s sodelavci je raziskoval takojšnji učinek 5-minutnega počasnega dihanja (*bhastrika pranayama*, frekvenca dihanja 6/min)

ob blokadi parasimpatičnega živčevja z Buscopanom (hyoscine-N-butylbromide). V skupini, ki spazmolitika ni prejela, so zaznali pomemben padec sistolnega in diastolnega tlaka ter manjši padec srčne frekvenca. Nasprotno v skupini, ki je pred vajo prejela Buscopan, teh sprememb niso zaznali. Vzrok za vpliv dihanja na KVS pripisujejo vagusnemu oživčenju pljuč in srca, in sicer naj bi sprememba v eni veji imela učinek tudi na drugo vejo. Predvidevajo, da pride tudi do znižanja simpatičnega tonusa v žilju, posledične vazodilatacije, padca perifernega upora in znižanja krvnega tlaka (kot pri Hering-Bauerjevem refleksu zaradi aktivacije pljučnih receptorjev na nateg). Zaključujejo, da vaja počasnega dihanja kaže močan vpliv na avtonomni živčni sistem preko zvišane aktivacije parasimpatičnega sistema, pomembno pa je z vajo povečana tudi občutljivost barorefleksa (33).

Mourya se je s sodelavci posvetil vplivu vaj hitrega in počasnega dihanja na bolnike s primarno hipertenzijo v 1. stadiju. Vzorec 60 moških in žensk starosti 20–60 let so naključno razvrstili v 2 skupini. Prva skupina je tri mesece izvajala vaje počasnega, druga pa vaje hitrega dihanja. Spremljali so krvni tlak in teste avtonomne funkcije, kot so razmerje stanje – ležanje (angl. *standing-to-lying ratio*), srčna frekvenca takoj po vstajanju – razmerje 30:15, razmerje Valsalve, razmerje HRV z dihanjem, test stiskanja pesti (angl. *hand-grip test*) in odziv na zviševanje pritiska v mrazu (angl. *cold pressor response*). Ugotovili so, da je bil učinek vaj počasnega dihanja močnejši. Krvni tlak se je v treh mesecih zniževal pri obeh skupinah, testi avtonomne funkcije pa so pokazali pomembne spremembe le v skupini z vajami počasnega dihanja. Mehanizem boljšega učinka pri vajah počasnega dihanja bi lahko bil v izboljšanju reaktivnosti tako simpatičnega kot parasimpatičnega živčevja (34).

UČINEK VZDRŽLJIVOSTNE VADBE NA SPREMINJANJE AVTONOMNEGA NADZORA SRCA IN NA DOVZETNOST ZA NENADNO SRČNO SMRT

Nenadna srčna smrt zaradi VF predstavlja vodilni vzrok smrti v razvitih državah. Srčni

miokardni infarkt (MI) lahko povzroči zmanjšanje srčnega parasimpatičnega vpliva, povečano izražanje in občutljivost β -2-adrenoceptorjev, to pa lahko vodi v moten nadzor nad znotrajceličnim kalcijem ter v aritmije. Tako MI sproži preoblikovanje srčnega avtonomnega nadzora, potrebnega za ohranitev normalnega delovanja srčne črpalke. Če torej avtonomni nadzor srca igra pomembno vlogo v razvoju življenjsko nevarnih aritmij, lahko predvidevamo, da bi s povečanjem parasimpatične in/ali zmanjšanjem simpatične aktivnosti mogli preprečevati razvoj VF, piše Billman. Navaja, da so zadnje raziskave na psih pokazale, da vzdržljivostni trening lahko obrne proces preoblikovanja avtonomnega živčevja, ki ga sproži MI. S povečanjem parasimpatične aktivnosti se, ob ponovni vzpostavitvi normalnega ravnotežja adrenoceptorjev, ojača električna stabilnost srca in deluje zaščitno pred VF. Vadba tako niža verjetnost nenadne srčne smrti pri posameznikih s povečanim tveganjem (21).

ZAKLJUČEK

Vadba oziroma gibanje je močan dejavnik, ki vpliva na delovanje KVS. Poleg tega, da se telo na redno aerobno vadbo odzove s prilagoditvijo oz. z izboljšanjem HRV, vadba tudi znižuje povišan krvni tlak, saj ima med drugim močan vpliv na delovanje vagusnega barorefleksa, vendar je za to potreben zadosten dražljaj (1, 2–10, 30). Študije na živalih dokazujejo tudi ugodne učinke vadbe celo na centralnem živčevju, vpletenem v uravnavanje delovanja KVS. Vadba sicer ne popravi sprememb živčevja, nastalih kot posledica hipertenzije, temveč izboljša nadzor KVS preko povečanega izražanja in količine živčnega prenašalca (angl. *neurotransmitter*) v kontrolnih področjih (18). Tudi miokardni infarkt sproži preoblikovanje srčnega avtonomnega nadzora, vendar pa lahko (po dokazih na psih) vzdržljivostni trening ta proces obrne (21).

LITERATURA

1. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. Heart rate variability and physical exercise. Current status. *Herz*. 2006; 31 (6): 544–52.
2. Millar PJ, Macdonald MJ, Bray SR, et al. Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 107 (5): 509–15.
3. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99 (3): 227–34.
4. McGowan CL, Levy AS, McCartney N, et al. Isometric handgrip training does not improve flow-mediated dilation in subjects with normal blood pressure. *Clin Sci*. 2007; 112 (7): 403–9.
5. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, et al. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (3): 175–82.
6. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, et al. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens*. 2009; 27 (4): 753–62.
7. Hua L, Brown CA, Hains S, et al. Effects of Low-Intensity Exercise Conditioning on Blood Pressure, Heart Rate, and Autonomic Modulation of Heart Rate in Men and Women with Hypertension. *Biol Res Nurs*. 2009; 11 (2): 129–43.
8. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 195 (3): 339–48.
9. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, et al. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2008; 22 (10): 678–86.
10. Currie KD, Thomas SG, Goodman JM. Effects of short-term endurance exercise training on vascular function in young males. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 107 (2): 211–8.
11. Michelini LC, Stern JE. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 2009; 94 (9): 947–60.
12. DeFelipe J. Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (10): 811–7.
13. Higa-Taniguchi KT, Felix JV, Michelini LC. Brain stem oxytocinergic modulation of heart rate control: effects of hypertension and exercise training. *Exp Physiol*. 2009; 94 (11): 1103–13.
14. Michelini LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep*. 2007; 9 (3): 214–21.
15. Michelini LC. Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 940: 206–20.
16. Michelini LC. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34 (4): 369–76.
17. Braga DC, Mori E, Higa KT, et al. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278 (6): 1474–82.
18. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, et al. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension*. 2005; 46 (4): 1004–9.
19. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52 (1): 6–10.
20. Borresen J, Lambert MI. Autonomic control of heart rate during and after exercise: measurements and implications for monitoring training status. *Sports Med*. 2008; 38 (8): 633–46.
21. Billman GE. Cardiac Autonomic Neural «Remodeling» and Susceptibility to Sudden Cardiac Death: Effect of Endurance Exercise Training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (4): H1171–93.
22. Cay S. Heart rate recovery after exercise: An important prognostic criterion. *Int J Cardiol*. 2009; 137 (3): 187–8.
23. Montano N, Porta A, Cogliati C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33 (2): 71–80.
24. Mendonca GV, Fernhall B, Heffernan KS, et al. Spectral methods of heart rate variability analysis during dynamic exercise. *Clin Auton Res*. 2009; (4): 237–45.
25. Ng J, Sundaram S, Kadish AH, et al. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (4): H1421–8.
26. Apor P, Petrekanich M, Számadó J. Heart rate variability analysis in sports. *Orv Hetil*. 2009; 150 (18): 847–53.
27. Heffernan KS, Jae SY, Vieira VJ et al. C-reactive protein and cardiac vagal activity following resistance exercise training in young African-American and white men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296 (4): 1098–105.
28. Karavirta L, Tulppo MP, Laaksonen DE, et al. Heart rate dynamics after combined endurance and strength training in older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41 (7): 1436–43.
29. Ueno LM, Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 89 (2): 109–14.
30. Deley G, Picard G, Taylor JA. Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*. 2009; 53 (5): 826–32.
31. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna Medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005.*

32. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004; 125 (2): 683–90.
33. Pramanik T, Sharma HO, Mishra S, et al. Immediate effect of slow pace bhastrika pranayama on blood pressure and heart rate. *J Altern Complement Med*. 2009; 15 (3): 293–5.
34. Mourya M, Mahajan AS, Singh NP, et al. Effect of slow- and fast-breathing exercises on autonomic functions in patients with essential hypertension. *J Altern Complement Med*. 2009; 15 (7): 711–7.

Prispelo 8. 11. 2009

Luka Klemen¹, Katja Prokšelj²

Šestminutni test hoje

6-minute Walk Test

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: 6-minutni test hoje, funkcijski status, indikacije

Šestminutni test hoje je test, pri katerem merimo razdaljo, ki jo bolnik prehodi v šestih minutah. Uporabljamo ga pri bolnikih z zmernimi in hudimi srčnimi ali pljučnimi boleznimi, ki bolnike omejujejo pri vsakodnevnih aktivnostih in ki zato bolj zahtevnih testov za oceno funkcijske zmogljivosti ne bi bili sposobni opraviti. Prehojena razdalja v šestih minutah je dober pokazatelj submaksimalne funkcijske telesne zmogljivosti bolnikov, ki odraža nivo vsakodnevne telesne aktivnosti. Test se najpogosteje uporablja pred uvedbo zdravljenja in po njej, da ocenimo, ali in koliko je bilo zdravljenje uspešno. Test je varen, enostaven, hitro izvedljiv, ne zahteva drage opreme, ob izvedbi v skladu s smernicami pa je tudi ponovljivost testa odlična.

ABSTRACT

KEY WORDS: 6-minute walk test, functional status, indications

The six-minute walk test is performed to measure the total distance walked by a patient in six minutes. It is used in patients with moderate to severe heart or lung diseases that limit their everyday activities and prevent them from performing other more demanding cardiopulmonary exercise tests. The six-minute walk distance assesses the submaximal level of functional capacity that reflects the functional exercise level for everyday activities. This test is most frequently used before and after therapeutic interventions in order to assess the effect of treatment. The six-minute walk test is safe and simple. It does not require expensive equipment and, if performed in line with the guidelines, it has an excellent reproducibility.

¹ Luka Klemen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Asist. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; katja.prokselj@mf.uni-lj.si

UVOD

Testi hoje so se prvič pojavili po letu 1960, ko so za oceno telesne zmogljivosti pri bolnikih s kroničnim bronhitisom uporabili 12-minutni test hoje (1). Test so razvili iz 12-minutnega testa teka (t. i. Cooperjev test), ki so ga uporabljali za oceno telesne pripravljenosti pri zdravih mladih moških (2). Uporabnost 12-minutnega testa hoje je bila zaradi slabše telesne zmogljivosti pri bolnikih s srčnimi in pljučnimi boleznimi omejena, zato so test prilagodili in skrajšali. Izkazalo se je, da je 6-minutni test hoje bolj primeren za bolnike, a še vedno dober za oceno telesne zmogljivosti (3). Tako se je v zadnjih letih 6-minutni test hoje uveljavil v klinični praksi za oceno funkcijske telesne zmogljivosti predvsem pri bolnikih s srčnimi in pljučnimi boleznimi. S testom merimo razdaljo, ki jo bolnik prehodi v šestih minutah po ravnem hodniku. Na ta način ocenimo submaksimalno telesno zmogljivost bolnikov, ki odraža telesno aktivnost pri vsakodnevnih opravilih. Test je enostaven, hitro izvedljiv, poceni in ne zahteva drage ali zahtevne opreme. Primeren je tudi za starejše, bolj oslabele in slabše telesno zmogljive bolnike, ki niso zmožni standardnega obremenitvenega testiranja na tekoči preprogi ali kolesu. Leta 2003 je Ameriško torakalno združenje izdalo smernice za 6-minutni test hoje (4).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Šestminutni test hoje uporabljamo predvsem za spremljanje učinka zdravljenja pri bolnikih z zmerno in hudo srčno ali pljučno boleznijo, lahko pa ga uporabimo tudi za enkratno oceno funkcijskega statusa bolnika. Prehrojena razdalja pri 6-minutnem testu hoje je obenem tudi kazalnik obolevnosti in umrljivosti bolnikov z boleznimi srca in pljuč.

Indikacije za 6-minutni test hoje so (4):

1. Primerjava pred in po zdravljenju:

- presaditev pljuč,
- resekcija pljuč,
- kirurško zmanjšanje pljučnega volumna,
- respiratorna rehabilitacija,
- kronične pljučne obstruktivne bolezni,
- pljučna hipertenzija in
- srčno popuščanje.

2. Funkcijski status (ena meritev):

- kronične pljučne obstruktivne bolezni,
- cistična fibroza,
- srčno popuščanje,
- periferna žilna bolezen,
- fibromialgija in
- starejši pacienti.

3. Napovedni dejavnik obolevnosti in umrljivosti:

- srčno popuščanje,
- kronične pljučne obstruktivne bolezni in
- idiopatska pljučna arterijska hipertenzija.

Test je varen in stanja, pri katerih izvajanje testa ni priporočljivo, so redka. Absolutni kontraindikaciji za test sta nestabilna angina pectoris ali akutni miokardni infarkt v zadnjem mesecu. Relativne kontraindikacije so: frekvenca srca v mirovanju več kot 120 udarcev na minuto, sistolični arterijski tlak več kot 180 mmHg in diastolični arterijski tlak več kot 100 mmHg (4).

Pri bolnikih s kontraindikacijami je možen nastanek motenj srčnega ritma in poslabšanje hemodinamskega stanja med testom, čeprav to ni dokazano s študijami, temveč gre za splošna priporočila o varnosti (4, 5). V večjih študijah neželenih dogodkov namreč niso beležili (6). Priporočljivo je, da bolnike s kontraindikacijami pred izvedbo 6-minutnega testa hoje pregleda zdravnik, ki je test odredil, in odloči, ali naj se test opravi (4).

Šestminutni test hoje takoj prekinemo, če se pri bolniku pojavi prsna bolečina, huda dispneja, mišični krči, izrazita izčrpanost, vrtoглаvica, slabost ali prekomerno znojenje (4, 5).

IZVEDBA TESTA

Test izvajamo v zaprtem prostoru, na več kot 30 m dolgem, ravnem hodniku s trdo podlago, kjer ni gneče, da lahko bolnik med testom neovirano hodi (slika 1). Proga naj bo dolga 30 metrov. Z lepilnim trakom označimo začetek in nato vsake 3 metre proge, na obračališča postavimo stožca. Test se izvaja na kraju, kjer je mogoče takojšnje ukrepanje v primeru nujnih stanj (4).

Za izvedbo testa potrebujemo štoparico, števec krogov, list s protokolom za izvedbo 6-minutnega testa hoje (slika 2), 2 stožca za označbo obračališč, merilec krvnega tlaka,



Slika 1. Izvedba 6-minutnega testa hoje. Test izvajamo na ravnem hodniku, da lahko bolnik nemoteno hodi. Začetek in konec proge (obračaljšča) označimo s stožcema. Bolnika med testom nadzorujemo in merimo čas do konca testa ter število krogov. Med testom ne smemo hoditi ob bolniku, pred njim ali za njim, da ne vplivamo na tempo njegove hoje.

pulzni oksimeter, stol, vir kisika, avtomatski defibrilator in telefon (4).

Bolnik naj bo primerno oblečen in obut za hojo. Če za vsakodnevne aktivnosti uporablja pripomočke (palica ali bergle), jih mora uporabljati tudi med testom. Prav tako prejme svojo redno terapijo. Pred testom naj vsaj 2 uri ne bo težje telesno aktiven, 10 minut pred testom naj sedi. Če ima bolnik predpisano trajno zdravljenje s kisikom na domu, naj ima kisik tudi med testom. Voziček s kisikom mora med testom premikati sam. Pred pričetkom mu razložimo potek testa in mu ga pokažemo, tako da sami prehodimo en krog. Med 6-minutnim testom hoje ne hodimo z bolnikom, vsako minuto pa mu povemo, koliko je do konca testa, in ga vzpodbudimo s predpisanimi stavki. Drugi načini spodbujanja niso dovoljeni. Če se bolnik prekomerno utruji, se lahko med testom ustavi in počije. Če ne zmore nadaljevati, test prekine mo ter zabeležimo prehojen čas, prehojeno razdaljo in vzrok prekinitve testa (4).

Pred začetkom testa bolnik oceni izhodiščno počutje (stopnjo dispneje in splošne utrujenosti) po Borgovi lestvici (tabela 1), izmerimo mu srčno frekvenco, krvni tlak in oksigenacijo s pulznim oksimetrom. Bolnik nato šest minut neovirano hodi po hodniku okrog obeh stožcev. Po šestih minutah test zaključimo, bolnik sede, zabeležimo prehojeno razdaljo in bolnik ponovno oceni počutje (stopnjo dispneje in splošne utrujenosti) po Borgovi lestvici, izmerimo krvni tlak, srčno frekvenco in oksigenacijo s pulznim oksimetrom (4). Razdalja, ki jo je bolnik prehodil v šestih minutah, je glavni rezultat testa. Ostali pomembni podatki pa so stopnja dispneje in splošne utrujenosti ter sprememba oksigenacije, ki jo merimo s pulznim oksimetrom (4, 5). Izvedba testa je podrobno opisana v smernicah Ameriškega torakalnega združenja (4).

Tabela 1. Borgova lestvica za oceno dispneje in splošne utrujenosti.

Stopnja	Prisotnost dispneje in splošne utrujenosti
0	Nič
0,5	Zelo, zelo blaga (komaj zaznavna)
1	Zelo blaga
2	Blaga
3	Zmerna
4	Že skoraj huda
5	Huda
6	
7	Zelo huda
8	
9	
10	Zelo, zelo huda (maksimalna)

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA REZULTAT TESTA

Šestminutnega testa hoje ne izvajamo na tekoči preprogi, na krožni ali ovalni stezi. Med testom uporabljamo le standardne fraze, saj lahko pretirano spodbujanje bolnika do 30 % spremeni rezultat testa (4).

Poznamo nekatere dejavnike, ki vplivajo na rezultate testa. Prehojena razdalja je daljša pri višjih bolnikih, pri moških, pri bolnikih, ki so bolj motivirani, pri tistih, ki so že v preteklosti opravljali test, če vzamejo specifična

Ime in priimek: _____		Datum rojstva: _____		Starost: _____	
Spol: M	Ž	Višina: _____ cm	Teža: _____ kg	RR: _____ / _____	mm Hg
1. Zdravila, ki jih bolnik prejema:					
Zdravilo/odmerek/čas, ko ga je prejel: _____					
2. Dodatek kisika med testom:					
NE	DA	pretok: _____ L/min, vrsta: _____			
3. Vitalni znaki:					
Pred testom:			Po testu:		
Ura: _____			Ura: _____		
Srčna frekvenca: _____			Srčna frekvenca: _____		
Dispneja: _____ (po Borgovi lestvici)			Dispneja: _____ (po Borgovi lestvici)		
Utrujenost: _____ (po Borgovi lestvici)			Utrujenost: _____ (po Borgovi lestvici)		
SpO ₂ : _____ %			SpO ₂ : _____ %		
4. Zaustavitev ali prekinitvev pred predvidenim koncem testa (manj kot 6 minut):					
NE	DA	razlog: _____			
5. Drugi simptomi na koncu testa:					
<input type="checkbox"/> prsna bolečina		<input type="checkbox"/> omotica		<input type="checkbox"/> bolečine v kolkih, stegnih ali mečih	
6. Rezultat:					
Število krogov: _____ × 60 metrov = _____ metrov					
+ zadnji delni krog: _____ = _____ metrov					
skupna prehojena razdalja v 6 minutah = _____ metrov					
Predvidena razdalja: _____ metrov Delež predvidene razdalje: _____ %					

Slika 2. Protokol za izvedbo 6-minutnega testa hoje.

zdravila (npr. bronhodilatatorje) neposredno pred testom in če bolniki z obremenitveno hipoksemijo med testom prejema kisik (4).

Prehojena razdalja je krajša pri bolnikih, ki so nižje rasti, pri debelih, starejših, pri ženskah, pri bolnikih s slabšimi kognitivnimi sposobnostmi, kadar je hodnik krajši (več obratov), pri bolnikih z boleznimi dihal (KOPB, astma, cistična fibroza, intersticijske bolezni pljuč), srčno-žilnimi boleznimi (angina pectoris, preboleli miokardni infarkt, srčno popušč-

anje, možganska kap ali tranzytoma ishemična ataka (TIA) in mišično-skeletnimi boleznimi (artritis, poškodbe velikih sklepov nog ali atrofija mišic) (4, 5).

VREDNOTENJE REZULTATOV

Glavni rezultat 6-minutnega testa hoje je razdalja, ki jo bolnik prehoji v šestih minutah. Prehojeno razdaljo izrazimo kot absolutno vrednost. Pri zdravih preiskovancih znaša

med 400 do 700 m (6, 7). Šestminutni test hoje najpogosteje izvajamo za oceno uspešnosti zdravljenja. Razlika v prehojeni razdalji pred zdravljenjem in po njem nam pove, ali je pri bolniku prišlo do klinično pomembnega izboljšanja. Če ugotovimo povečanje prehojene razdalje za vsaj 70 m, lahko govorimo o pomembnem izboljšanju funkcijskega stanja (8). Če test izvajamo po smernicah, je kratkoročna ponovljivost testa odlična.

ZAKLJUČEK

Šestminutni test hoje je test, pri katerem merimo razdaljo, ki jo bolnik prehodi v šestih

minutah. Uporaben je za oceno funkcijske zmogljivosti pri bolnikih z zmernimi in hudimi srčnimi ali pljučnimi boleznimi. Test se najpogosteje uporablja za oceno uspešnosti zdravljenja (medikamentnega ali kirurškega) pri bolnikih z boleznimi srca ali pljuč. Glede na spremembo prehojene razdalje v šestih minutah pred uvedbo zdravljenja in po njem lahko ocenimo, ali je pri bolniku prišlo do kliničnega izboljšanja. Šestminutni test hoje je enostaven, hitro izvedljiv, poceni in ne zahteva drage opreme. Ob pravilni izvedbi v skladu s smernicami je tudi ponovljivost testa odlična.

LITERATURA

1. McGavin, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976; 1: 822-3.
2. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen uptake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA.* 1968; 203: 201-4.
3. Butland RJA, Pang J, Gross ER, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J.* 1982; 284: 1607-8.
4. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7.
5. Enright PL. The six-minute walk test. *Resp Care.* 2003; 48: 783-5.
6. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-minute walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest.* 2003; 123: 387-98.
7. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care.* 1998; 158: 1384-7.
8. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1278-82.

Prispelo 23. 10. 2009

Mitja Letonja¹

Ali je alkoholna kardiomiopatija lahko reverzibilna?

Can Alcoholic Cardiomyopathy be Reversible?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alkohol pitje, kardiomiopatija alkoholna, reverzibilnost, remodelacija

Dolgoletna zloraba alkohola je v zahodnem svetu najpogostejši vzrok za nastanek neishemične dilatativne kardiomiopatije oz. alkoholne kardiomiopatije. Prikazujemo bolnika, pri katerem je dolgoletna zloraba alkohola povzročila popuščanje srca. Z ultrazvočno preiskavo srca (ehokardiografijo) smo ugotovili dilatativno kardiomiopatijo z močno znižanim iztisnim deležem levega prekata in z razširitvijo levega prekata. Spremembe srčne funkcije in znaki popuščanja srca so se pri prikazanem bolniku izboljšale z vzdržnostjo od alkohola, s farmakološkim zdravljenjem popuščanja srca ter s pomočjo tiamina. Takšna reverzibilnost kardiovaskularnih sprememb je v klinični praksi redka in je možna le, če še ni prišlo do brazgotinjenja oz. morfološko ireverzibilnih sprememb miokarda.

ABSTRACT

KEY WORDS: alcohol drinking, cardiomyopathy alcoholic, reverse remodeling

Long-term alcohol consumption is the leading cause of a nonischemic, dilated cardiomyopathy or alcoholic cardiomyopathy in western world. We presented a patient with heart failure after long term alcohol abuse. Echocardiography revealed dilatative cardiomyopathy with reduced ejection fraction and dilatation of left ventricle. Changes in ventricular function and symptoms of heart failure were reversible in our patient after the patient had stopped consuming alcohol and was treated with specific heart failure pharmacotherapy and thiamine. Such reverse remodelling of cardiovascular changes is rare in clinical practice and can be observed only if there is no fibrosis and irreversible changes in myocardial structure.

¹ Doc. dr. Mitja Letonja, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva 23–25, 2250 Ptuj; mitja.letonja@mf.uni-lj.si

UVOD

Alkoholno dilatativno kardiomiopatijo (AKMP) označuje razširitev (dilatacija) enega ali obeh prekatov, ki ji je pridružena sistolna in diastolna disfunkcija srca, obenem pa je izključena motnja v polnitvi prekatov in koronarna bolezen (1, 2). Klinični potek dilatativne kardiomiopatije (DKMP) je nepredvidljiv in je odvisen od številnih napovednih dejavnikov, med katerimi sta najpomembnejša funkcijski razred po NYHA (angl. *New York Heart Association*) in iztisni delež levega prekata (3–6). Prikazujem primer bolnika z AKMP, pri katerem je po letu dni prenehanja pitja alkoholnih pijač ob zdravljenju popuščanja srca ter tiaminu prišlo do izboljšanja simptomov popuščanja srca s funkcionalnega razreda NYHA IV v funkcionalni razred NYHA I do II. Prav tako se je normaliziral iztisni delež levega prekata ter premer prekata, ne glede na sprva prisotno razširitev prekata in močno znižan iztisni delež levega prekata.

OPIS PRIMERA

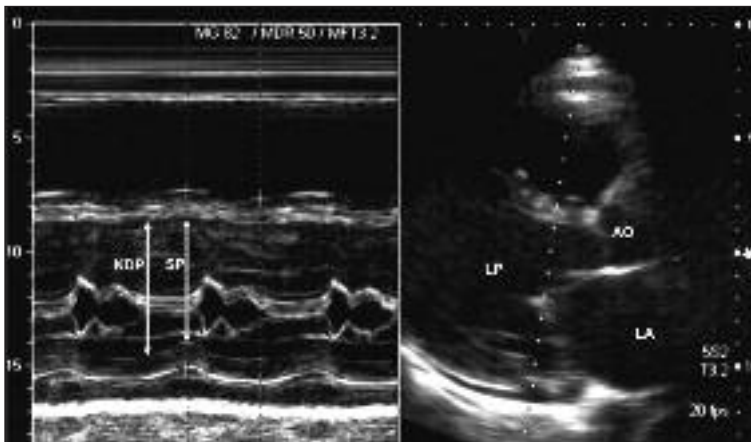
43-letni bolnik, ki se je štiri leta neredno zdravil zaradi povišanega krvnega tlaka, je osem mesecev pred sprejemom opazil postopno pešanje fizične zmogljivosti. Dober teden pred sprejemom so se pojavile blage otekline nog in dispneja med vsakodneвно aktivnostjo. Dispneja se je v zadnjih dnevih pred napotitvijo na bolnišnično zdravljenje stopnjevala, saj se je pojavila tudi v mirovanju in takrat je lahko spal le z dvignjenim vzglavjem. Ponoči se je zbujal zaradi težke sape, ki je trajala pol ure. Bolnik je zaradi hudih težav obiskal osebnega zdravnika, ki ga je z napotno diagnozo popuščanje srca in neurejena arterijska hipertenzija napotil na bolnišnično zdravljenje. Bolnik je nekadilec, anamnestični podatki o uživanju alkohola pa so bili sprva nezanesljivi. Ob sprejemu je bil tahikarden s frekvenco 110, tahipnoičen, RR 185/140 mmHg, s prekomerno polnimi vratnimi venami, z zastojnimi poki nad pljuči, srčna konica je bila pomaknjena v levo in navzdol, jetra so bila povečana s prisotnim hepatojugularnim ref-

luksom in prisotni so bili pretibialni edemi ter hladne okončine. Laboratorijske preiskave so razen blago povečanega povprečnega korpuskularnega volumna (MCV) eritrocitov prikazale normalen hemogram, normalne plazemske vrednosti dušikovih retentov in elektrolitov; blago patološke jetrne teste in teste strjevanja krvi (celokupni bilirubin 42 μ mol/L, direktni bilirubin 22 μ mol/L, serumska asparatna aminotransferaza – sAST 0,61 μ kat/L, serumska alanin aminotransferaza – sALT 0,47 μ kat/L, gama glutamil transferaza – γ GT 1,14 μ kat/L, alkalna fosfataza 1,59 μ kat/L, INR 1,28); encimi srčno-mišičnega razpada niso bili povišani; proteinogram in imunoelektroforeza nista prikazali monoklonalnega zobca ali albuminoglobulinske inverzije; plazemska koncentracija N-konca predoblike možganskega natriuretičnega peptida – NTproBNP¹ je bila močno povišana 5382 μ g/L; tirotropin – TSH je bil v mejah normale. Z reakcijo vezave komplementa (RVK) nismo prikazali povišanih titrov virusov Coxackie in Echo. Titri za lymsko boreliozo so bili negativni. EKG je pokazal sinusno tahikardijo, povečanje levega preddvora, odsotnost progresije R-zobcev V1–V4 in tranzicijsko cono v V6. Holter monitorizacija ni pokazala motenj srčnega ritma in pozni prekatni potenciali so bili negativni. Rentgenska slika pljuč in srca je prikazala difuzno povečano srce in intersticijski edem pljuč (slika 1). Z ultrazvočno preiskavo srca (ehokardiografijo) smo prikazali zmerno povečanje obeh preddvorov, povečan končni diastolni premer levega prekata (60 mm), zelo znižan iztisni delež levega prekata (14%), brez segmentnih motenj krčljivosti (slika 2). Diastolna funkcija je bila patološka s psevdonormalizacijskim vzorcem. Ehokardiografski kriteriji so govorili za povišan polnitveni pritisk levega prekata in tudi ocenjeni sistolni pritisk v desnem prekatu je bil povišan. Bolniku smo v bolnišnici postopoma uvedli terapijo za srčno popuščanje, tj. furosemid (diuretik), ramipril (zaviralec angiotenzin konvertaze ACE) 2 \times 5 mg, karvedilol (zaviralec receptorjev β) 2 \times 12,5 mg in Aspirin 100. Z navedenim zdravljenjem je bolnik izgubil 8 kg teže. Odpuščen

¹ Z upoštevanjem starosti bolnika so koncentracije NTproBNP, kjer je prisotna srčna dispneja, pri mlajših od 50 let nad 450 pg/ml, v starosti od 50 do 75 let nad 900 pg/ml in pri starejših od 75 let nad 1800 pg/ml.



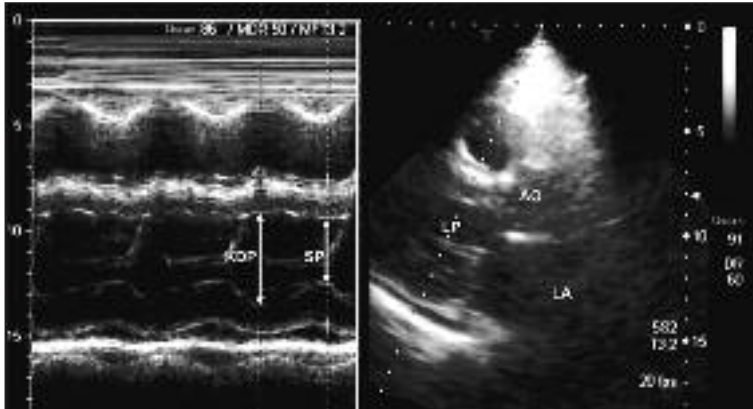
Slika 1. Radiogram pljuč in srca kaže hudo povečano srčno senco in intersticijski edem pljuč.



Slika 2. Ehokardiografija kaže povečan končni diastolni premer (KDP) levega prekata (60 mm) in povečan sistolni premer (SP) levega prekata (56 mm) ter hudo zmanjšan iztisni delež levega prekata (Teichholtz) = 14,6 %.

je bil v funkcionalnem razredu NYHA III brez znakov zastoja tekočine. Ambulantno smo k zdravljenju dodali candesartan (sartan), ki smo ga postopoma zvišali do 32 mg in furosemid postopno nadomestili s torasemidom. Bolnik je nato med spremljanjem v ambulanti povedal, da je predhodno najmanj 10 let užival večje količine alkohola, ki smo jih ocenili vsaj na 15 enot alkohola tedensko (ena enota alkohola je približno 10 do 15 gramov etanola, kar je prisotno v kozarcu vina ali 3 dL piva), kar pa je sedaj popolnoma opustil. Po letu dni vzdržnosti in zdravljenja srčnega popuščanja

je bil bolnik v funkcionalnem razredu NYHA I do II. Ehokardiogram po letu dni zdravljenja je odkrival normalizacijo končnega diastolnega premera levega prekata (44 mm) in iztisnega deleža levega prekata (60%) ter izboljšanje diastolne funkcije v tip motene relaksacije (slika 3). Tudi rentgenska slika pljuč in srca je pokazala normalizacijo velikosti srca in odsotnost intersticijskega edema pljuč (slika 4). Med ambulantnim zdravljenjem smo opravili koronarografijo, ki ni pokazala patoloških sprememb na koronarnih arterijah.



Slika 3. Ehokardiografija kaže: normalen končni diastolni premer (KDP) levega prekata (43 mm) in normalen sistolni premer (SP) levega prekata (31 mm) ter normalen iztisni delež levega prekata (Teichholtz) = 55,6 %.



Slika 4. Radiogram pljuč in srca kaže le blago povečano srčno senco, medtem ko v pljučni cirkulaciji edem ni več prisoten.

RAZPRAVA

Pri našem bolniku smo sprva z anamnezo ugotovili utrujenost in dispnejo ter paroksizmalno nočno dispnejo, kar so simptomi popuščanja srca. Dispneja med naporom je senzitivni simptom za srčno popuščanje, vendar zelo nespecifičen, medtem ko je paroksizmalna nočna dispneja zelo nesenzitivna, vendar je mnogo bolj specifična. Tahikardija in hladne okončine so znaki zmanjša-

nega minutnega volumna srca. Periferni edemi, prekomerno polne vratne vene in povečana jetra so značilni znaki sistemskega venskega zastoja (kongestije). Poki nad pljuči so pri bolniku posledica pljučnega zastoja, kar smo potrdili z rentgensko sliko pljuč in srca. Z rentgensko sliko smo tudi izključili patologijo parenhima pljuč ter bolezni plevre. Na osnovi tega bi diferencialno diagnostično pri znakih zastoja tekočine prišla v poštev še akutna ledvična odpoved, ki pa smo jo izključili

z odsotnostjo hematurije, proteinurije in oligurije in z normalnimi vrednostmi dušikovih retentov. Tudi pri cirozi jeter je prisoten zastoj, vendar je pogosto prisoten ikterus, znaki hemoragične diateze ter ascites, ki pa ga pri našem bolniku nismo opažali, in tudi proteinogram ni kazal albuminoglobulinske inverzije. Z anamnezo tudi nismo ugotavljali bolezni, ki so povezane z intestinalno izgubo beljakovin, in tudi v proteinogramu nismo zasledili hipoalbuminemije. Bolnik je imel patološki elektrokardiogram, kar je značilno za bolnike s srčnim popuščanjem, in ob povsem normalnem EKG je malo verjetno, da bi šlo za srčno popuščanje. V nadaljnji obravnavi smo določili plazemsko koncentracijo N-konca predoblike možganskega natriuretičnega peptida – NTpro-BNP, katerega močno povišana vrednost nam je potrdila srčni vzrok dispneje in izključila respiratorni vzrok dispneje (astmo, KOPB, bolezni parenhima pljuč in plevre). V klinični praksi imata koncentraciji možganskega natriuretičnega peptida (BNP) in NTpro-BNP mesto izključitvenih testov, s katerima pri bolnikih z dispnejo izključujemo v primarni zdravstveni oskrbi in v urgentnih oddelkih na sekundarni ravni pomembno srčno bolezen (7). Tudi ostali vzroki dispneje, kot so anemija, hipertiroza in hiperventilacijski sindrom, so bili izključeni z anamnezo in kliničnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami (Hb, TSH in plinsko analizo arterijske krvi). Ehokardiografija je metoda izbora za potrditev srčne disfunkcije. Z ehokardiografijo smo prikazali povečanje srčnih votlin in zelo znižan iztisni delež levega prekata, kar so značilnosti dilatativne kardiomiopatije (1, 2). Z ehokardiografijo tudi ločimo dilatativno kardiomiopatijo (slika 2) od hipertrofične kardiomiopatije, ki jo označuje hipertrofija prekata in diastolna disfunkcija, in od restriktivne kardiomiopatije, za katero je značilna predvsem diastolna disfunkcija in povečanje predvorov. Po tem, ko smo ugotovili dilatativno kardiomiopatijo, je treba ugotoviti, kaj je vzrok zanjo. Koronarna bolezen in posledična ishemična kardiomiopatija kot najpogostejši vzrok DKMP je bila dokončno izključena s koronarografijo, vendar tudi spremembe v EKG niso bile značilne za ishemično bolezen srca (odsotnost patoloških zobcev Q). Prav tako z ehokardiografijo in ventrikulografijo nismo

opazovali segmentnih motenj krčljivosti prekata, ki so značilne za preboleli miokardni infarkt. Infekcijski vzrok DKMP smo izključili z anamnezo počasnega nastanka simptomov, odsotnostjo predhodnega infekcijskega obolenja in laboratorijskimi preiskavami (parametri akutne faze vnetja, proteinogram, reakcija vezave komplemента na kardiotropne viruse in negativni titri lymške boreliozе). Sistemske vezivnotkivne bolezni in endokrine disfunkcije so bile prav tako izključene z anamnezo in z laboratorijskimi preiskavami (ANA, ENA, anti-dsDNA, TSH in elektroliti). Podedovana DKMP je bila malo verjetna glede na reverzibilnost sprememb in odsotnost obolenja v družini. Po izključitvi prej navedenih vzrokov DKMP je ostal najverjetnejši vzrok nastanka DKMP zloraba alkohola. Za zlorabo alkohola so govorili številni laboratorijski parametri (povišan MCV, povišana γ GT, povišan bilirubin, podaljšan INR). Med zdravljenjem je bolnik priznal zlorabo alkohola in s tem potrdil vzrok kardiomiopatije. Znano je, da je AKMP vzrok za najmanj tretjino primerov DKMP ter je hkrati glavni vzrok neishemične DKMP v zahodnem svetu (8). Z biopsijo endomiokarda le v 10% odkrijemo specifičnega povzročitelja pri posameznem bolniku, zaradi tega je ponavadi rutinsko ne uporabljamo (9). O nujnosti morebitnih invazivnih kardioloških preiskav (koronarografije, biopsije endomiokarda) odloča hitrost nastanka simptomov, potek obolenja oziroma izboljšanje ali poslabšanje klinične slike po zdravljenju ter verjetna etiologija DKMP.

Smatra se, da je mehanizem remodelacije prekata, ki je prisoten pri AKMP, po miokardnem infarktu, pri tlačni in volumski obremenitvi prekata ter pri vnetnih boleznih srčne mišice, podoben. V remodelacijo prekata so vpleteni tako miociti kot intersticijski fibroblasti. Temeljna hipoteza predpostavlja, da glede na naravo stimulusa miocit preživi in ugodno hipertrofira ali pa zapade v apoptozo, ki dovede do celične smrti in razširitve prekata ter srčnega popuščanja. Še vedno niso natančno znani vsi mehanizmi, ki so vpleteni v remodelacijo prekata, vendar predstavljamo enega izmed pomembnejših mehanizmov. Po poškodbi miokarda se poviša tako lokalna kot sistemska koncentracija noradrenalina, angiotenzina II in endotelina. Angiotenzin II

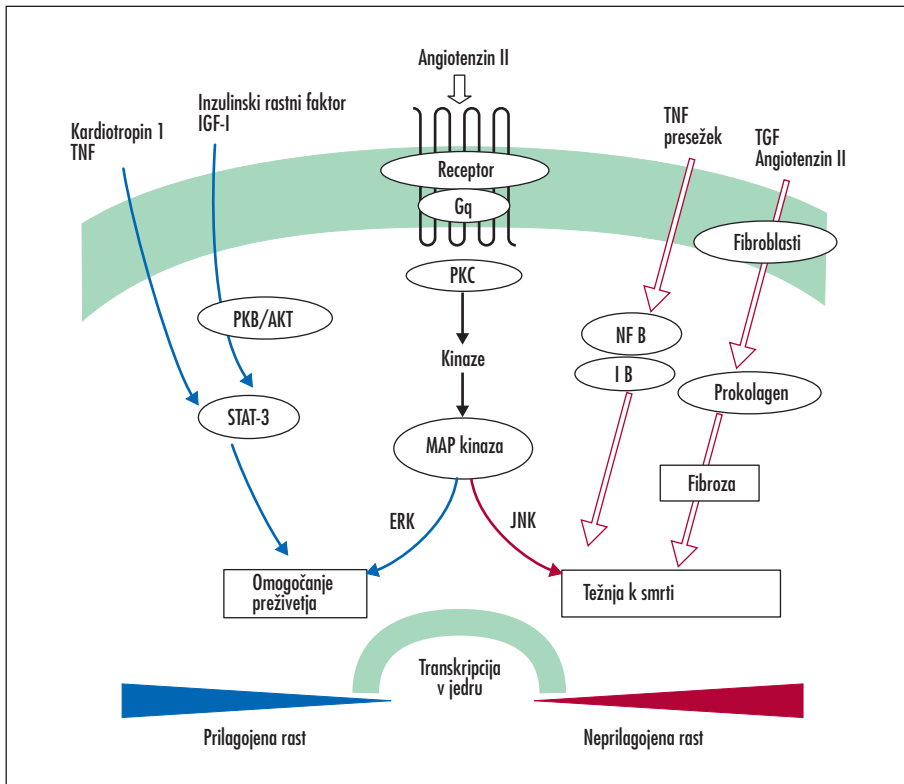
po vezavi na receptor aktivira protein G v protein Gq in potem ϵ izoformo proteinske kinaze C, ki aktivira mitogen aktivirano proteinsko (MAP) kinazo. Nekateri deli MAP-kinaze omogočajo signalno pot, ki vodi v preživetje miocita, medtem ko drugi deli stimulirajo apoptozo in zmanjšajo preživetje celic. Povečana apoptoza lahko neposredno povzroči tudi disfunkcijo kontraktilnih proteinov. Druga signalna pot vodi v fibrozo zaradi aktivacije angiotenzina II in aldosterona preko transformirajočega rastnega dejavnika β . Tudi citokini kot dejavnik tumorske nekroze (TNF) α imajo dvosmerne učinke, saj so v nizkih koncentracijah zaščitni, v visokih pa vodijo do apoptoze (10, 11). Prav tako je znana signalna pot, ki vodi v preživetje miocita z aktivacijo inzulinu podobnega rastnega dejavnika (IGF) I, ki aktivira rast stimulirajoči encim proteinsko kinazo B (PKB) (slika 5). Pri

remodelaciji prekata imajo pomembno vlogo tudi metaloproteinaze in oksidativni stres (12).

Najpomembnejši sprožilni dejavnik v nastanku AKMP je trajanje in količina zaužitega alkohola (13, 14). Pomemben dejavnik pri nastanku AKMP je tudi prehrana, saj so nekateri izmed prvih zapisov AKMP opisani prav pri bolnikih z okrnjeno prehrano, pri čemer je ključno pomanjkanje tiamina, ki se porablja v razgradnji alkohola (15, 16). V nastanek AKMP so vpleteni tudi genetski dejavniki, saj le tretjina alkoholikov razvije AKMP. Zaenkrat je znano, da je genotip delecija/delecija (DD) polimorfizma angiotenzinske konvertaze povezan z nastankom AKMP (17). Znano je, da ženske razvijejo AKMP pri manjšem odmerku zaužitega alkohola (8).

Sposobnost srca, ki popušča, da vsaj delno izboljša funkcijo, je bila ugotovljena na živalskih modelih DKMP, ki so jo povzročili

198



Slika 5. Poti, ki pretežno vodijo v preživetje miocita, so na levi strani slike, poti na desni strani slike pa vodijo v smrt celice z apoptozo in s fibrozo. MAP-kinaza – mitogen aktivirana proteinska kinaza, TNF – dejavnik tumorske nekroze α , IGF-I – inzulinu podoben rastni dejavnik, PKB – proteinska kinaza B.

s tahikardijo. Spremembe hemodinamske, nevrohormonalne in presnovne funkcije miocitov so se povrnilo v prvotno stanje nekaj tednov po prenehanju električne stimulacije srca (18, 19). Prvi je reverzibilnost AKMP opisal Walshe že leta 1873. Opisal je dva bolnika, pri katerih je le s prenehanjem pitja alkohola izzvenelo akutno srčno popuščanje. Normalizacija iztisnega deleža levega prekata in zmanjšanje končnega diastolnega premera prekata pol leta po prenehanju uživanja alkohola je v literaturi sicer opisana, vendar pa je reverzibilnost sprememb, kot so opisane pri našem bolniku, v klinični praksi zelo redka (20). Menimo, da je imelo na reverzibilnost remodelacije miokarda najpomembnejši vpliv prenehanje zlorabe alkohola in zmanj-

šanje nevrohormonalne aktivacije, ki smo jo dosegli z uvedbo zaviralca ACE, sartana in zaviralca receptorjev β . Pri večini bolnikov ne pride do izboljšanja ne glede na vzdržnost od alkohola in zdravljenje srčnega popuščanja in mnenje je, da postanejo spremembe v poteku bolezni od določene točke dalje nepovratne (ireverzibilne) zaradi brazgotinjenja in strukturnih sprememb miokarda (10–12).

ZAKLJUČEK

Potek AKMP je nepredvidljiv, vendar z vzdržnostjo od alkohola in z zdravljenjem srčnega popuščanja dosežemo izboljšanje prognoze AKMP tako zaradi popuščanja srca kot nenadne smrti.

LITERATURA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29: 270–6.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841–2.
3. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a wealth of variables. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 571–2.
4. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Predictors of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1987; 58: 393–9.
5. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in a American Cancer Society Prospective Study. *Epidemiology*. 1990; 1: 342–8.
6. Wannamethee G, Shaper A. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J*. 1992; 68: 443–8.
7. Keber I, Lainščak M, Medvešček NR, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. *Slov Kardiol*. 2007; Suppl 1: 3–26.
8. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandes-Sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995; 274: 149–54.
9. Arbustini E, Gavazzi A, Dal Bello B, et al. Ten-year experience with endomyocardial biopsy in myocarditis presenting with congestive heart failure: Frequency, pathologic characteristics, treatment and follow-up. *G Ital Cardiol*. 1997; 27: 209–23.
10. Davis RD, Erlich JH. Cardiac tissue factor: roles in physiology and fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35: 342–8.
11. Jing L, Li WM, Zhou LJ, et al. Expression of renin-angiotensin system and peroxisome proliferator-activated receptors in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008; 32: 1999–2007.
12. Opie LH, Commerford PJ, Gersh B, et al. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006; 367: 356–67.
13. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and history features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1993; 125: 808–17.
14. Letonja M, Petrovič D. Complete atrioventricular block induced by alcohol abuse. *Pacing ClinElectrophysiol*. 2003; 26: 2192–3.
15. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, et al. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J*. 1993; 69: 197–200.
16. Aalsmeer WC, Wenckebach KF. The heart and circulatory system in beriberi. *Am Heart J*. 1929; 4: 630.
17. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 321–6.

18. Howard RJ, Stopps TP, Moe GW, et al. Recovery from heart failure: structural and functional analysis in a canine model. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988; 66: 1505–12.
19. Qanud K, Mamdani M, Pepe M, et al. Reverse changes in cardiac substrate oxidation in dogs recovering from heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295: 2098–105.
20. Masani F, Kato H, Sasagawa Y. An echocardiographic study of alcoholic cardiomyopathy after total abstinence. *J Cardiol.* 1990; 20: 627–34.

Prispelo 1. 7. 2009

Irena Hočevar Boltežar¹

Vozličiči na glasilkah

Vocal Fold Nodules

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glasovne motnje, vozličiči glasilk, etiopatogeneza, diagnostični postopki, zdravljenje

Funkcionalna glasovna motnja je najpogostejši vzrok za hripav glas. Vozličiči na glasilkah so posledica funkcionalne glasovne motnje, in sicer napačne glasovne tehnike, prekomerne glasovne obremenitve in/ali glasovne zlorabe. V diagnostiki vozličičev na glasilkah ima osrednjo vlogo otorinolaringolog, po možnosti foniatere, vključena pa sta tudi klinični logoped in klinični psiholog. Vsi trije strokovnjaki sodelujejo tudi pri zdravljenju, glavno vlogo pa ima logoped. Kirurško zdravljenje pride v poštev šele takrat, ko glasovna terapija ni uspešna. Preventivni programi v času šolanja za poklice z glasovno obremenitvijo bi lahko zmanjšali pojavnost glasovnih težav pri opravljanju takih poklicev.

ABSTRACT

KEY WORDS: voice disorders, vocal fold nodules, etiopathogenesis, diagnostics, therapy

Functional voice disorder is the commonest cause of dysphonia as it leads to the development of vocal fold nodules. They develop because of voice misuse, overuse and/or abuse. An otorhinolaryngologist (a phoniatician – if possible), a clinical speech and language therapist, and a clinical psychologist should be involved in the diagnostics of vocal fold nodules. All three professionals also cooperate during their treatment, but the speech and language therapist has the principal role. Surgical treatment is taken into consideration only when voice therapy has been unsuccessful. Preventive programs that are included in educational curricula for occupations involving voice strain may decrease the incidence of voice problems among voice professionals.

¹ Izr. prof. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana; irena.hocevar@kclj.si

NASTANEK GLASU

Za dober glas je potreben zdrav vokalni aparat in ravnotežje med glasovnimi zmogljivostmi in glasovnimi obremenitvami. K vokalnemu aparatu štejemo dihala z mišično-kostnimi strukturami, ki sodelujejo pri dihanju, grlo, odzvočno cev (žrelo, ustno votlino, nosno in obnosno votline) in artikulatorje (ustnici, jezik, čeljustni greben, zobe, trdo, mehko nebo in žrelo). Dihala so generator sile (zračnega toka) za nastanek glasu. Grlo je generator zvoka, odzvočno cev, ki jo oblikujejo artikulatorji, pa imenujemo resonator. Za pravilno delovanje so pomembni tudi kontrolni mehanizmi na periferiji (sluh, receptorji v sluznici, mišicah, kitah, sklepnih grla, dihal, odzvočne cevi ter artikulacijskih organov, vid), ustrezni periferni živci ter normalno delujoči predeli v centralnem živčevju, ki uravnavajo razumevanje govora in govorno izvedbo (1, 2).

Pri fonaciji glasilki zanihata zaradi povišanega subglotisnega tlaka, ki nastane zaradi pritekanja zračnega toka iz pljuč do primaknjenih glasilk. Ko postane subglotisni tlak večji od upornosti, ki jo zračnemu toku predstavlja primaknjeni, rahlo napeti glasilki, se glasilki uvihata navzgor. Zračni tok steče skozi tako nastalo špranjo med glasilkama. Upornost glasilk in podtlak, ki zaradi hitrega toka zraka skozi grlo nastane pod glasilkama, sta vzrok, da glasilki zanihata navzdol v prvotno lego. Poseben pomen za čist glas ima sluznični val, ki nastane ob prehodu zraka skozi grlo zaradi rahlo pripetega epitela in zgornje plasti lamine proprije sluznice na vokalni ligament in vokalno mišico. Hripavost nastane, če pri fonaciji nastane nepopoln stik med glasilkama pri nihanju, če glasilki nepravilno nihata in je moten sluznični val, ali se pojavi jo nepravilnosti v odzvočni cevi nad glasilkama (npr. stiskanje ventrikularnih gub) (3, 4).

GLASOVNE MOTNJE

Definicija

Glasovno motnjo predstavlja vsaka neugodna sprememba v glasu, ki jo zaznamo s sluhom. Delovna skupina pri Evropskem laringološkem združenju (*European Laryngological Society*), zadolžena za foniatrijo, je predlagala,

da se pojem »disfonija« uporabljaja za vse vrste glasovnih motenj: odstopanja višine, glasnosti, kakovosti glasu, ritma ali prozodičnih elementov. Izraz »hripavost« naj bo omejen na odstopanja v kakovosti glasu in naj ne vključuje motenj višine, glasnosti in ritma (5).

Incidenca

Incidenca glasovnih motenj v populaciji je dokaj visoka. V strokovni literaturi najdemo podatke o pojavljanju glasovnih motenj v 1–28,8 % med odraslimi (6, 7). Pri osebah, ki opravljajo poklic z veliko glasovno obremenitvijo, lahko pričakujemo še višjo incidenco. Tako poročajo o incidenci glasovnih motenj med učitelji kar v 19–89 % (8–12). Glasovne motnje se pogosteje pojavljajo pri ženskah, pri starejših od 40 let in pri osebah z alergijo (7, 9, 12).

Delitev

Glasovne motnje običajno delimo na organske in funkcionalne. Pri organskih glasovnih motnjah lahko pri otorinolaringološkem pregledu odkrijemo strukturno okvaro, ki je vzrok hripavosti. Glasovno motnjo imenujemo funkcionalno takrat, če jo povzroča prekomerna ali napačna raba ali celo zloraba na videz normalnega vokalnega aparata (2). Taka tradicionalna razdelitev glasovnih motenj ne upošteva vzroka za nastanek glasovne motnje.

Nekateri avtorji so predlagali drugačne razdelitve, ki bi temeljile na vzroku nastanka motnje. Razdelitev, ki jo predlaga Mathieson, natančneje opredeljuje izvor glasovnih težav (tabela 1) (1).

Funkcionalna glasovna motnja je najpogostejši vzrok za hripavost (1).

VOZLIČI NA GLASILKAH

Vozličje je prvi opisal Türck leta 1866 (13). Vozličji na glasilkah so najpogostejša posledica funkcionalne glasovne motnje – MTD – in ena najpogostejših zamejenih hiperplastičnih sluzničnih sprememb v grlu (14). Nastanejo na tipičnem mestu glasilke, to je na meji med sprednjo in srednjo tretjino glasilke (v sredini membranoznega dela glasilke). Praktično vedno jih najdemo na obeh glasilkah, včasih voz-

Tabela 1. Etiološka razdelitev glasovnih motenj po Mathiesonu (1).

Funkcionalne glasovne motnje v ožjem smislu (t. i. <i>behavioural</i>)	
Hiperfunkcionalne	<ul style="list-style-type: none"> • mišično-tenzijska disfonija (MTD) brez opaznih sprememb na sluznici glasilk (t. i. glasovno napenjanje ali napačna raba glasu) • MTD s sluzničnimi spremembami na glasilkah (t. i. glasovna zloraba): vozlič, oteklina, granulom, polipi, krvavitev v glasilko, kontaktna razjeda, kronični laringitis
Psihogene	<ul style="list-style-type: none"> • stanja zaskrbljenosti, bojazni • konverzivna afonija/disfonija • zakasnela mutacijska sprememba glasu (t. i. puberofonija, mutacijski falset) • transseksualni konflikt
Organske glasovne motnje	
Strukturne	<ul style="list-style-type: none"> • prirojene (npr. jadrasta opna v sprednji komisuri glasilk, (angl. <i>sulcus vocalis</i>) • pridobljene (npr. poškodba, zožitev vokalnega trakta, starostne spremembe grla)
Neurogene	<ul style="list-style-type: none"> • pareza ali paraliza povratnega grnlega živca, psevdobulbarna pareza ali paraliza, cerebelarna ataksija, benigni esencijalni tremor, parkinsonizem, horea, atetoz, dispraksija, grlna fokalna distonija, posledice CVI • multiple okvare: bolezen motoričnega nevrona, multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, Wilsonova bolezen
Endokrinološke	<ul style="list-style-type: none"> • tireotoksikoza, miksedem, moška spolna retardacija, virilizem pri ženskah, nezaželeni sopojavi zdravi
Bolezni grla	<ul style="list-style-type: none"> • benigne in maligne novotvorbe
Druge bolezni grla	<ul style="list-style-type: none"> • papilomatoza, ciste
Vnetja	<ul style="list-style-type: none"> • akutno in kronično vnetje grla, avtoimunske bolezni, revmatoidni artritis krikoidnega sklepa, gastroezofagealni refluks, sifilis, glivične okužbe, tuberkuloza

liča nista enake velikosti (15). 95 % odraslih bolnikov z vozličji je ženskega spola (14, 16). Vzrok za to je v precej višji frekvenci nihanja glasilk pri ženskah (srednja govorna lega 196–233 Hz) v primerjavi z moškimi (srednja govorna lega 110–131 Hz), v drugačni obliki grla ter v količini hialuronske kisline v povrhnjem sloju lamine proprije sluznice, ki deluje kot dušilec mehanskih sil in je večja pri moških (17–19). Vozličji so pogosti tudi pri otrocih obeh spolov, ki imajo še višjo frekvenco nihanja glasilk kot ženske in še nedozorelo grlo (20, 21).

Zaradi mehanskih sil, ko nihajoči glasilki pri fonaciji udarjata druga ob drugo, ter strižnih sil v sluznici med nihanjem, nastane na zamejenem tipičnem mestu glasilke najprej oteklina, ki se kaže kot vretenasta zadebelitev glasilke (16, 18). Poškodovan je epitel, večino poškodbe pa predstavlja oteklina pod bazalno membrano v povrhnjem delu lamine proprije sluznice (SLP). Že vretenasta oteklina je lahko vzrok, da pri fonaciji stik med glasilkama ni več popoln, med glasilkama ostaja špranja v obliki osmice. Če se nepravilna in/ali prevelika raba glasu nadaljuje, mehanska poškodba sluznice gla-

silke pa stopnjuje, oteklina lahko prične brazgotiniti, mehka oteklina brez jasnih robov postane trši fibroziran vozlič. Taki vozličji so praviloma ploščati, veliki 2–5 mm, belkaste barve, čeprav pri operaciji in nato histopatološkem pregledu odstranjenega vozličja velikokrat vidimo, da so poleg vezivnega brazgotinskega tkiva v vozličju tudi razširjene žilice (1, 20, 21).

Akutni znaki poškodbe glasilk – začetni vozličji, ki so posledica edema v zgornjem delu SLP, se lahko pojavijo ob glasovnem naporu ob sočasnem vnetju glasilk ali najpogosteje ob velikem glasovnem naporu (dolgem in glasnem govorjenju, kričanju, petju). V obeh primerih gre za preveliko glasovno obremenitev glede na glasovne zmogljivosti govorca, ki so ob vnetju zgornjih dihal (infektivnem ali neinfektivnem) zmanjšane (1, 4, 20, 21).

Po teoriji, da so določene osebnostne značilnosti povezane z določenimi glasovnimi motnjami, sta za bolnike z MTD s spremembami na sluznici na glasilkah – vozličji – značilni introvertiranost in povečana nevrotičnost (čustveno nestabilne, zaskrbljene, vase zaprte osebe, ki hitro in burno odgovarjajo na dražljaje iz okolice) (22).

Nekateri avtorji opisujejo, da vozlički nastanejo v povezavi z nepravilnim nihanjem glasilk zaradi majhne jadraste opne v sprednji komisuri, ki je največkrat dobro vidna šele med mikrolaringoskopijo v splošni anesteziji (23).

Diagnostični postopki

Bolnik z vozlički je hripav, njegova srednja govorna lega pogosto ni ustrezna, glas se lomi. Pogosto navaja glasovno utrudljivost in ima ob govoru občutek tujka, lahko celo bolečine v predelu grla. Ob glasovnem počitku se mu glas lahko izboljša, vendar ne normalizira. Ob glasovni obremenitvi se mu glas poslabša, zato ima najslabši glas zvečer ali po delu z glasovno obremenitvijo. Lahko ima tudi težave z glasnostjo, govori preglasno ali pa ne more več tako glasno govoriti kot poprej. Pri poskusu glasnega govorjenja se mu glas prelomi ali mu ga zmanjka. Včasih imajo tudi drugi člani družine glasovne motnje (1, 14, 16, 20).

Na vozličke posumimo na podlagi anamneze, vidimo pa ju pri posredni laringoskopiji z zrcalcem. Še bolj natančno si ju prikažemo s pomočjo videoendostroboskopije, ki hkrati pokaže tudi nihanje glasilk in sluznični val na njih. Sprememba je jasno vidna, saj vozliča motita popoln stik med glasilkama v zaprti fazi nihanja, spremeni pa se tudi sluznični val. Med glasilkama ostaja špranja v obliki osmice oziroma dobi odprtina grla obliko peščene ure (1, 15, 20, 21).

Zdravljenje

V zdravljenje vozličev na glasilkah so vključeni otorinolaringolog – foniaterski logoped in psiholog. Zdravljenje mora biti vedno etiološko usmerjeno. Neugodne dejavnike (npr. okužbo zgornjih dihal, alergijo, gastroezofagealni refluks), ki so privedli ali prispevali k razvoju MTD in posledično vozličev na glasilkah, moramo odpraviti ali vsaj omiliti. Pri vseh funkcionalnih glasovnih motnjah najdemo nenormalno, praviloma preveliko aktivnost (napetost) grlnih mišic, ki so med seboj tudi slabo usklajene (agonisti – antagonisti). Pogosto je motena koordinacija med dihanjem, položajem in napetostjo glasilk.

Glasovna terapija, ki jo vodi posebej usposobljen logoped (klinični logoped), je usmer-

jena predvsem v pridobivanje znanja o glasovni higieni (glasovna higiena = skrb za glas), izboljšanje bolnikove glasovne tehnike z različnimi pristopi (npr. zaupni glas, grlna masaža, vaje za mehak nastavek fonacije itd.), odpravljanje neprimernih govornih navad (glasno govorjenje, kričanje) ter svetovanje glede uskladitve njegovih glasovnih zmogljivosti z njegovimi glasovnimi obremenitvami. Pomembna je pravilna drža telesa ter uskladitev dihanja s fonacijo in artikulacijo. Ker sta včasih med dejavniki za nastanek vozličev na glasilkah tudi preveč napeta ali motena artikulacija ali neprimeren govorni tempo, logoped pomaga bolniku odpraviti ali zmanjšati tudi te motnje. Pri pridobivanju pravilne fonacijske tehnike se je mora bolnik najprej naučiti, nato pa ta način utrditi, po možnosti avtomatizirati. Največji problem predstavlja vedno prenos naučenega v vsakdanje življenje. Bolnik mora biti pri tem zelo vztrajen in aktivno sodelovati.

Klinični psiholog poskuša z bolnikom poskati primerno sprostitevno tehniko, če jo ta potrebuje, njegove konflikte, ki so soprispevali k nastanku vozličev, pa rešuje s kognitivno terapijo (1, 4, 15, 20, 21).

Na splošno velja, da pride kirurško zdravljenje vozličev na glasilkah v poštev takrat, ko glasovna terapija ni uspešna. Holmberg s sodelavci ugotavlja, da 4–6-mesečna glasovna terapija vsem bolnikom pomaga izboljšati glas in pri večini bolnikov se velikost vozličev zmanjša (24). Dokler sta vozliča še posledica otekline sluznice, ob zmanjšanju glasovnega napora ter izboljšanju fonacijske tehnike enostavno izgineta. Če pa nastanejo v vozličih fibrozne spremembe pod zadebeljeno bazalno membrano, pride v poštev kirurški poseg (mikrolaringoskopija) za odstranitev teh sprememb. Kirurška odstranitev vozličev pod kontrolo laringomikroskopa v splošni anesteziji je možna s pomočjo mikrokirurških instrumentov ali CO₂-laserja. Končna ugotovitev strokovnjakov, ki so primerjali obe kirurški tehniki, je, da sta obe tehniki glede rezultatov zdravljenja primerljivi, najpomembnejša pa je operaterjeva kirurška spretnost (25).

Po vsakem posegu na glasilkah je nujen glasovni počitek od 7 do 14 dni, saj se na ta način rane na glasilkah lepše in hitreje zacelijo. Tudi po operaciji potrebuje bolnik glasovno

terapijo, da si pridobi pravilno tehniko v novih anatomskih pogojih brez vozličev (1, 15, 20, 21, 26).

PRIKAZ BOLNICE

27-letna vzgojiteljica ima zadnji dve leti glasovne težave, odkar je pričela delati v vrtcu. Prvo leto je bila pripravnica in vedno skupaj z drugo vzgojiteljico, glas se ji je spremenil šele proti koncu tedna in se preko vikenda povsem normaliziral. Zadnje leto ima svojo skupino 3- do 4-letnikov, pomaga ji starejša pomočnica, ki pa je pogosto odsotna zaradi bolezni. Hujše težave so se začele po okužbi zgornjih dihal, ki jo je prebolela na delovnem mestu. Zdaj postane opazno hripava že po nekaj urah dela, na koncu delavnika ima občutek tujka v grlu, poskuša se odkašljati, vendar se glas ne izboljšuje. Popolnoma je izčrpana in se boji naslednjega dne. V zadnjih mesecih ima težave pri petju, glas se ji zlomi in ne more peti v višino. Preko vikenda se ji glas nekoliko izboljša, ni pa več nikoli normalen. Doma so opazili, da se ji močno napenjajo »žile« na vratu, kadar govori.

Kot otrok je bila vedno hripava, kadar je kričala ali preveč prepevala. Kadila je od 19. leta dalje po 5–10 cigaret dnevno, vendar je zadnje 4 mesece kajenje opustila v upanju, da se ji bo glas izboljšal.

Doslej ni bila resneje bolna, razen operacije slepiča pri 15 letih. Alergije pri sebi doslej ni opazila. S hrbtenico, pljuči ni imela težav. Bila je že pregledovana zaradi rahlo povečane ščitnice, vendar je bil nivo ščitničnih hormonov v serumu normalen.

Osební zdravnik je bolnici najprej predpisal antibiotik, vendar ni bil glas nič boljši. Tudi antihistaminik, ki si ga je sama kupila v lekarni in jemala 10 dni, ji ni pomagal. Nato jo je osebni zdravnik napotil k otorinolaringologu, ki je pri posredni laringoskopiji z zrcalcem videl vozliča na glasilkah. Glede na to, da je bolnica poklicno glasovno obremenjena in da je otorinolaringolog odkril funkcionalno glasovno motnjo – MTD s sluzničnimi spremembami na glasilkah, jo je napotil k foniatru, subspecialistu otorinolaringologu, ki se ukvarja z motnjami glasu, govora in požiranja. Videoendostroboskopija je pokazala belkasti vretenasti zadebelitvi na tipičnih mestih



Slika 1. Vozliča na glasilkah – med mikrolaringoskopijo.

obeh glasilk (na meji med sprednjo in srednjo tretjino glasilk), ki sta ovirali pravilno nihanje glasilk. Glasilki sta bili bledi, vendar rahlo otečeni, nihali sta z majhnimi amplitudami, stik med glasilkama je bil v zaprti fazi nihanja popoln le na mestu vozličev, sicer je bila med glasilkama špranja v obliki osmice. Sluznični val se je zmanjšal na mestu vozličev, včasih tudi popolnoma ustavil. Vidno je bilo napenjanje in rahlo približevanje ventrikularnih gub med fonacijo.

Foniatier je bolnico napotil k specialistu klinične logopedije za glasovno terapijo. Po 4 mesecih terapije se je bolnici glas izboljšal, vozliča sta se zmanjšala, vendar nista izgini-la, zato se je foniatier odločil za mikrolaringoskopijo in odstranitev vozličev. Po operaciji je bolnica še nekajkrat prišla v obravnavo k logopedu. Glas se ji je normaliziral, poslabšal pa le še takrat, kadar se je spozabila in bila glasna pri delu ali izven dela.

RAZPRAVA

Pri bolnikih z MTD je anamneza dokaj tipična – bolniki imajo pogosto neprimerne govorne navade že od mladosti dalje, glasovne težave pa se pojavijo tudi lahko že v otroštvu. Če si take osebe izberejo poklic z glasovno obremenitvijo, nastanejo glasovne težave takrat, ko glasovne obremenitve presežejo glasovne zmogljivosti. To je velikokrat že na začetku poklicne poti, včasih tudi že med šolanjem (27). Za pravilno diagnozo in zdravljenje je potrebna posredna laringoskopija z zrcalcem in nato usmeritev k ustreznim strokovnjakom.

Hripavost najpogosteje nastane v povezavi z virusno okužbo zgornjih dihal kot posledica zadebeljene sluznice grla, glasilk ter porušenega motoričnega vzorca fonacije. Dodatno obremenitev za glasilki predstavlja tudi kašelj. Taka hripavost izgine v najkasneje 2 do 3 tednih. Če je bolnik sočasno tudi glasovno obremenjen, prekomerno napenja fonatorne mišice, da bi izboljšal hripavi glas. Ta napačni motorični vzorec se lahko ohrani tudi še po tem, ko vnetje v zgornjih dihalih izzveni – nastane funkcionalna glasovna motnja, MTD. Zato osebam z glasovno obremenitvijo pri delu vedno svetujemo glasovni počitek ob prebolevanju okužbe zgornjih dihal in sočasni hripavosti (1). Pri naši bolnici se je nepravilni glasovni vzorec utiril prav po glasovni obremenitvi med prebolevanjem okužbe zgornjih dihal.

Funkcionalna glasovna motnja z nepravilno aktivnostjo fonatornih mišic vedno nastane ob organski spremembi v grlu. Epitelijska lezija na prostem robu glasilk onemogoča popoln stik med glasilkama pri nihanju in je vzrok za hripav glas. Bolnik poskuša glas izboljšati z večjim napenjanjem fonatornih mišic, pri indirektni laringoskopiji včasih vidimo približevanje ventrikularnih gub. Tudi naša bolnica se je zaradi vozličev na glasilkah, ki sta onemogočala normalno nihanje glasilk, pričela pri govoru še dodatno močno napenjati. Ko smo kirurško vozliča odstranili, so v grlu nastale razmere, ki so spet omogočale normalno delovanje grla. Potrebovala pa je še glasovno terapijo, da je s pomočjo logopeda ponovno vzpostavila pravilno glasovno tehniko brez prevelike aktivacije fonacijskih mišic.

Sluznica na glasilkah se lahko zadebeli tudi zaradi neinfektivnih vzrokov: kajenja, alergije, gastroezofagealnega refluksa, izpostavljenosti dražejim snovem v okolju, zato jih v procesu zdravljenja glasovnih motenj poskušamo odstraniti ali vsaj omiliti (21). Pri naši bolnici takih neugodnih dejavnikov nismo našli, saj je kajenje že sama opustila. Vozličiči na glasilkah so vedno posledica funkcionalne glasovne motnje. Zdravljenje je

uspešno samo v primeru, če jih zdravimo etiološko. Najprej ugotovimo, ali je napačna glasovna tehnika, ali je glasovna obremenitev prevelika, ali ima bolnik nepravilne govorne navade ali celo zlorablja glas. Če z glasovno terapijo vozličiči izginejo pri 70 % bolnikov in kirurško zdravljenje ni več potrebno (28). Za kirurško zdravljenje se odločimo, če glasovna terapija ne pomaga in predvsem takrat, kadar sta vozličiča že fibrozirana, kar se vidi pri videoendostroboskopiji (15). Naša bolnica je imela glasovne težave že v mladosti, kadar je bila preglasna, oziroma so njene glasovne obremenitve presegle njene zmogljivosti. Glas se ji je po glasovnem počitku vedno izboljšal. Tudi prvo leto dela, ko je bila pripravnica in vedno skupaj še z drugo vzgojiteljico (na ta način manj glasovno obremenjena), se ji je glas med vikendom popravil. Sklepamo, da je občasno nastala edematozna vretenasta oteklina na prostem robu glasilk zaradi prevelike glasovne obremenitve, vendar je med vikendom, ko je bila njena glasovna obremenitev bistveno manjša, oteklina izginila. Ko pa je morala med delovnim časom ves čas sama govoriti, peti (glasovna obremenitev je bila bistveno večja od njenih zmogljivosti), so nastale na glasilkah take spremembe, da niso več izginile med vikendom. Vozličiča sta se fibrozno spremenila, zato je bila poleg glasovne terapije potrebna tudi operacija glasilk. Glasovno terapijo pa je nujno potrebovala, da se je naučila pravilnega načina govorjenja, fonacije in izvedela, kaj vse škoduje njenemu glasu.

Glasovne zmogljivosti posameznikov so različne. Da bi bilo glasovnih težav ob opravljanju poklicev z glasovno obremenitvijo čim manj, bi bil zelo dobrodošel pregled pri otorinolaringologu pred pričetkom študija na šolah, ki izobražujejo za take poklice. Tako bi odkrili tiste, pri katerih obstaja večja možnost za pojav glasovnih motenj ob delu z glasovno obremenitvijo. Študenti bi že v času študija morali dobiti tudi informacije o pravilni glasovni in govorni tehniki. S preventivnimi programi bi torej lahko zmanjšali pojavljanje glasovnih težav med glasovnimi profesionalci.

LITERATURA

1. Mathieson L. Greene and Mathieson's The voice and its disorders. 6th ed. London and Philadelphia: Whurr Publishers; 2001.
2. Koufman JA, Isaacson G. The spectrum of vocal dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991; 24 (5): 985-8.
3. Tietze IR. Principles of voice production. Engelwood Cliffs (NJ): Prentice Hall; 1994.
4. Hočevcar Boltežar I. Mišično tenzijska disfonija. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (7-8): 605-9.
5. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258 (2): 77-82.
6. Smith E, Lemke J, Taylor M, et al. Frequency of voice problems among teachers and other occupations. *J Voice* 1998; 12 (4): 480-8.
7. Roy N, Merrill RM, Thibeault S, et al. Prevalence of voice disorders in teachers and the general population. *J Speech Lang Hear Res.* 2004; 47 (2): 281-93.
8. Titze IR, Lemke J, Montequin D. Populations in the U.S. workforce who rely on voice as a primary tool of trade: a preliminary report. *J Voice.* 1997; 11 (3): 254-9.
9. Russell A, Oates J, Greenwood KM. Prevalence of voice problems in teachers. *J Voice.* 1998; 12 (4): 467-79.
10. Smith E, Lemke J, Taylor M, et al. Frequency of voice problems among teachers and other occupations. *J Voice.* 1998; 12 (4): 480-8.
11. de Jong FI, Kooijman PG, Thomas G, et al. Epidemiology of voice problems in Dutch teachers. *Folia Phoniater Logop.* 2006; 58 (3): 186-98.
12. Soklič T, Hočevcar-Boltežar I. Voice disorders among teachers in Slovenia: prevalence and some risk factors. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (6): 493-7.
13. Türck L. Klinik der Krankheiten des Kehlkopfes und der Luftröhre. Wien: Braumüller; 1866.
14. Nagata K, Kurita S, Yasumoto S, et al. Vocal fold polyps and nodules. A 10-year review of 1,156 patients. *Auris Nasus Larynx.* 1983; 10 Suppl: S27-35.
15. Johns MM. Update on the etiology, diagnosis and treatment of vocal fold nodules, polyps and cysts. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11 (6): 456-61.
16. Dejonckere P, Lebacqz J, Laloyaux P, et al. Etiopathogénie des nodules vocaux. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 1994; 115: 267-76.
17. Hirano M. Clinical examination of voice. Wien: Springer; 1981.
18. Dejonckere PH, Kob M. Pathogenesis of vocal fold nodules: new insights from a modelling approach. *Folia Phoniater Logop.* 2009; 61 (3): 171-9.
19. Hammond TH, Zhou R, Hammond EH, et al. The intermediate layer: a morphologic study of the elastin and hyalurinic acid constituents of normal vocal folds. *J Voice.* 1997; 11 (1): 59-66.
20. Wirth G. Sprachstörungen, Sprechstörungen, Kindliche Hörstörungen. Lehrbuch für Ärzte, Logopäden und Sprachheilpädagogen. 4th ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1994.
21. Sataloff RT. Treatment of voice disorders. San Diego: Plural Publishing; 2005.
22. Roy N, Bless DM, Heisey D. Personality and voice disorders: a superfactor trait analysis. *J Speech Lang Hear Res.* 2000; 43 (3): 749-68.
23. Ford CN, Bless DM, Campos G, et al. Anterior commissure microwebs associated with vocal fold nodules: detection, prevalence, and significance. *Laryngoscope.* 1994; 104 (11 Pt 1): 1369-75.
24. Holmberg EB, Hillman RE, Hammarberg B, et al. Efficacy of a behaviorally based voice therapy protocol for vocal nodules. *J Voice.* 2000; 15 (3): 395-412.
25. Thekdi AA, Rosen CA. Surgical treatment of benign vocal fold lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 10: 492-6.
26. Behrman A, Sulica L. Voice rest after microlaryngoscopy: current opinion and practice. *Laryngoscope.* 2003; 113 (12): 2182-6.
27. Kooijman PG, de Jong FI, Thomas G, et al. Risk factors for voice problems in teachers. *Folia Phoniater Logop.* 2006; 58 (3): 159-74.
28. McCrory E. Voice therapy outcome in vocal fold nodules: a retrospective audit. *Int J Lang Commun Disord.* 2001; 36 Suppl: 19-24.

Prispelo 6.10.2009

Lijana Zaletel - Kragelj¹, Maja Bresjanac², Anton Grad³, Fajko Bajrovič⁴

Izkušnje ocenjevalcev pri ocenjevanju del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado

*Experience of Reviewers of Student Research Works
at the Ljubljana Faculty of Medicine*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: študentsko raziskovanje, raziskovalno delo, struktura, stil, ocenjevanje

Namen študentskega raziskovanja je pridobivanje tehničnih veščin na področju znanstveno-raziskovalnega dela. Pridobivanje le-teh je že od nekdaj privlačilo del študentov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Vsako leto zato nastane veliko raziskovalnih del. Ocenjevalci le-teh smo pri svojem delu v zadnjih nekaj letih naleteli na nekatere probleme. Ker svoje delo jemljemo resno, smo se odločili, da študentom in njihovim mentorjem posredujemo svoje izkušnje in opažanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: student research, research work, structure, style, evaluation

The purpose of student research is to acquire technical skills in the field of scientific research. Becoming familiar with research techniques has always attracted students at the Faculty of Medicine, University of Ljubljana. Each year, many research works are therefore proposed for evaluation. However, the reviewers have encountered certain specific problems during their work and they have decided to present their experience and observations to the students and their advisors.

¹ Doc. dr. Lijana Zaletel - Kragelj, dr. med., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana; lijana.kragelj@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Maja Bresjanac, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Anton Grad, dr. med., Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Fajko Bajrovič, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana

UVOD

Raziskovalno delo je že od nekdaj privlačilo del študentov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (MF UL). To je ob sila napor-nem programu študija medicine oziroma dentalne medicine vredno vsega občudova-nja. Pregled števila del, ki so bila v zadnjih letih predložena v oceno, kaže, da se za nabi-ranje izkušenj na raziskovalnem področju odloči vsako leto približno desetina študen-tov MF UL obeh študijskih smeri.

Namen študentskega raziskovanja ni pris-pevanje k napredku spoznanj na področjih, na katerih študentje raziskujejo, temveč prvenstveno pridobivanje veščin (tehničnih) na področju znanstveno-raziskovalnega dela. Pri tem igra ključno vlogo mentor, saj je nje-govo poslanstvo, da nauči študente prvih korakov v znanstveno-raziskovalnem delu, njegova odgovornost pa je zato še večja. Proces je do neke mere podoben procesu v izobraževa-nju na ravni osnovne šole. Prvo leto šolanja namreč pusti na vsakem otroku neizbrisen pečat, ki se odraža tudi v nadaljevanju nje-govega izobraževanja. Učiti mlade ljudi je izjemno odgovorno delo. Za to si je treba vzeti dovolj časa, potrebno pa je imeti tudi dovolj pedagoških izkušenj. Če se mentorji tega ne držimo, je razočaranje pri študentih lahko izjemno veliko. Da smo to trditev zapisali v prvi osebi množine ni naključje ali napaka, saj smo učitelji, ki smo se v zadnjih nekaj letih znašli v vlogi ocenjevalcev ali članov komisi-je, tudi mentorji.

V zadnjih nekaj letih smo ocenjevalci nalog pri svojem delu naleteli na nekatere probleme. Ker svoje delo jemljemo ali smo ga jemali skrajno resno, smo se odločili, da posredujemo svoje izkušnje in opažanja Komisi-siji za študijske zadeve, pa tudi študentom in njihovim mentorjem. Posredujemo pa tudi svoje predloge, na kaj moramo biti v proce-su študentskega raziskovanja pozorni in kako bi ocenjevalni postopek lahko izboljšali.

POSTOPEK OCENJEVANJA

Vsako leto ocenjujejo za Prešernovo nagrado predložene naloge trije ocenjevalci, ki prihaja-jajo praviloma s treh različnih področij medi-

cine. V zadnjih treh letih so bili to strokov-njaki s treh zelo različnih ključnih področij medicine: predklinične, klinične in javno-zdravstvene medicine. Ocenjevalci smo pri svojem delu neodvisni.

Vsako v oceno predloženo študentsko raziskovalno delo ocenjevalci ocenjujemo po Navodilih MF za študentske naloge za Prešer-novo nagrado (1). Vsako od del ob predložitvi dobi svoj Ocenjevalni list, ki vsebuje prvine ocenjevanja, ki jih prikazuje tabela 1.

Vsako prvine ocenjevalec oceni z najmanj 0 in največ 5 točkami. Pomembnost dela, zani-mivost dela in obseg dela se pri tem ne oce-njujejo.

Kriteriji niso absolutni, zato se je v zad-njih letih izoblikoval poseben postopek izra-čunavanja končne ocene nalog za posamezno leto. Glede na izkušnje, pridobljene z anali-zo rezultatov ocenjevanja Prešernovih nalog v letih 2005 in 2006, smo sumarne rezulta-te za končno porazdelitev nalog pridobili po naslednjem postopku:

1. ocene, ki jih oddajo ocenjevalci, se standar-dizira preko vseh ocenjenih nalog za vsa-ko kategorijo posebej;
2. surove ocene na lestvici od 0 do 5 se nato pretvori v standardizirane ocene z aritme-tično sredino 0 in standardno deviacijo 1;
3. v naslednjem koraku se za vsako nalogo izračuna povprečje za vsako ocenjevano kategorijo preko vseh treh ocenjevalcev ter skupno povprečno oceno za celotno nalogo;
4. na koncu se naloge razvrsti od tiste z najvišjo do tiste z najnižjo standardizirano oceno.

S pomočjo opisanega postopka se izognemo vplivu razlik v višini in razponu podanih ocen med različnimi ocenjevalci ter med katego-rijami. Brez uporabe standardizacije bi v konč-ni oceni lahko nesorazmerno prevladoval vpliv tistega ocenjevalca, ki je uporabljal naj-širši razpon ocen. S standardizacijo vsake kate-gorije ocenjevanja posebej na tak način izenačimo tudi vpliv ocen pri različnih oce-njevanih kategorijah.

Ocenjevalna komisija je vsako leto neko-liko spremenjena. Vsak ocenjevalec ima tri-letni mandat ocenjevanja, vsako leto pa se zamenja eden od ocenjevalcev.

Tabela 1. *Prvine ocenjevanja, ki jih vsebuje Ocenjevalni list postopka ocenjevanja del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado.*

Poglavje	Prvina ocenjevanja
Uvod	Utemeljitev načrtovane raziskave Oblikovanje delovne hipoteze (implicitne ali eksplicitne)
Metode	Ustreznost izbrane metode Razumljivost izbrane metode Primernost izbranega števila poskusnih živali ali preiskovancev
Rezultati	Prikaz rezultatov Uporaba ustrezne statistične metode
Razpravljanje	Avtorjeva kritičnost do lastnih rezultatov Avtorjeva kritičnost do rezultatov drugih avtorjev Razlaga lastnih rezultatov
Povzetek	Dolžina povzetka Informativnost povzetka Struktura povzetka (izhodišče, namen in hipoteze itd.) Razumljivost povzetka širšemu krogu bralcev
Splošna ocena naloge	Primernost dolžine besedila Kvaliteta slovenskega jezika
Literatura	Sistem citiranja
Tveganost delovne hipoteze	Tveganost delovne hipoteze

OPAŽANJA OCENJEVALCEV V POSTOPKU OCENJEVANJA PO PREDPISANEM PROTOKOLU

Splošna načela

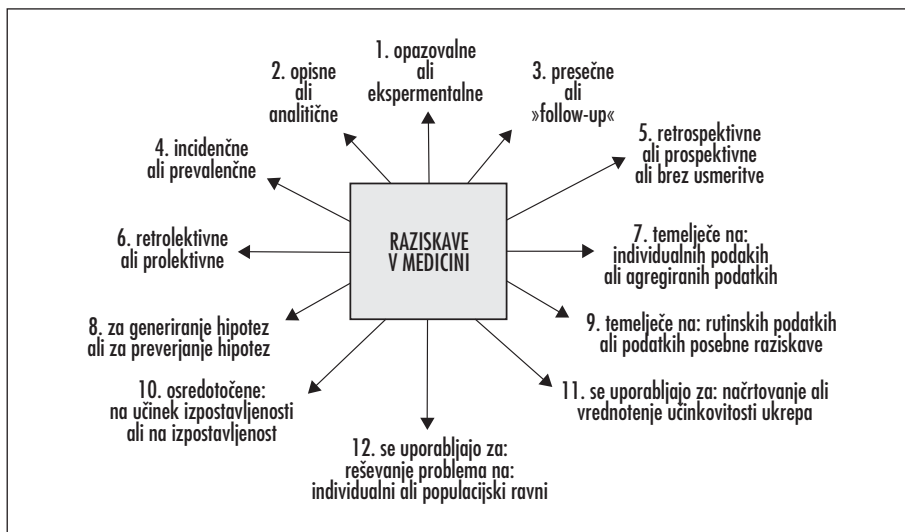
V Merilih za ocenjevanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado (v nadaljevanju Merila za ocenjevanje del), je prvo napotilo, da preverimo, ali je delo napisano v skladu s splošnimi načeli in pravili, ki jih določata tako Medicinska fakulteta kot tudi Univerza v Ljubljani (2). Pri tem se upoštevajo naslednji dokumenti (3–5):

- Pravilnik o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom Univerze v Ljubljani;
- dokument Mentorstvo in avtorstvo del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado;
- dokument Navodila za pisanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado.

Študentsko raziskovalno delo, predloženo v oceno, mora po teh pravilih biti raziskava, njen končni rezultat pa bodisi novo, doslej še

neznano spoznanje, bodisi pomemben prispevek k doslej še ne dovolj utemeljenemu spoznanju. Tu pripominjamo, da je pri doktorskih nalogah popolnoma utemeljeno slediti temu načelu, pri študentskih nalogah pa je ocenjevanje, ali raziskava, ki jo je izvedel študent (ali več študentov), sledi temu načelu, prepuščeno mentorju. Glede na to, da gre pri študentskem raziskovanju prvenstveno za pridobivanje veščin (tehničnih) na področju znanstveno-raziskovalnega dela, mislimo, da temu načelu ni potrebno slediti v polni meri.

Splošna načela dopuščajo, da je študija lahko prospektivna ali retrospektivna, vendar pa je pri obeh oblikah potrebno paziti na metodološko ali statistično ustrezen pristop, ki bo omogočal verodostojno interpretacijo rezultatov. Še zlasti je treba to upoštevati pri retrospektivnih študijah, ki so bile v tem pogledu doslej najbolj pomanjkljive. Poglobljeno razmišljanje o metodoloških vidikih študentskih raziskav bomo podali v nadaljevanju svojih opažanj, na tem mestu pa bi radi opozorili na to, da premalo razmišljamo o tem, da je razvrstitev raziskav na prospektivne in retrospektivne le ena izmed možnih razvrsti-



Slika 1. Različne razvrstitve raziskav v medicini.

tev, še posebej če upoštevamo širino medicinskih raziskav v vsej njeni razsežnosti, ki zajema tako predkliniko in kliniko kot tudi javno zdravje. Vsako od teh področij ima svoje posebnosti. Če jih ne upoštevamo, lahko pri ocenjevanju študentom, ki so vložili v raziskovalno delo ob napornem študiju veliko naporov. Slika 1 povzema nekatere značilnosti medicinskih raziskav in s tem razvrstitve, ki jih poleg omenjene še poznamo (6–14). Zdi se nam smiselno, da opozorimo na ta problem, saj so se v preteklosti ocenjevalci znašli v precepu, kako sploh oceniti nalogo, ki ni tipična predklinična (eksperimentalna, v pogojih laboratorijskega raziskovanja, za preverjanje hipotez), še posebej težavno pa je bilo ocenjevanje sicer maloštevilnih javnozdravstvenih raziskav oziroma raziskav, ki so vsebovale tako elemente kliničnega kot tudi javnozdravstvenega raziskovanja.

Različne zasnove (angl. *designs*) so skuppek različnih, na sliki 1 predstavljenih značilnosti medicinskih raziskav. Nabor teh zasnov bomo predstavili pri poglavju Metode.

Zadnja postavka v splošnih navodilih za ocenjevanje je, da bi moral raziskovalni problem biti tak, da je z veliko verjetnostjo moč pričakovati tudi objavo v strokovnih časopisih. Te ocene ocenjevalci v luči drugega navodila, namreč tistega, ki pravi, da ne ocenjujemo pomembnosti, zanimivosti in obsega dela, ne

moremo podati. Naša naloga torej ni, da vrednotimo, ali je delo tako dobro izdelano in tako zanimivo, da bi bilo zanimivo za objavo v strokovnem časopisu. Predlagamo, da se ta postavka izloči iz navodil za ocenjevanje, ostane pa naj kot priporočilo mentorjem.

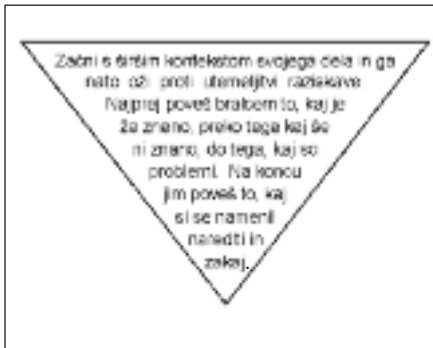
UVOD

Ocenjevalci imamo pri poglavju Uvod običajno največ pomislekov zaradi preobširnosti. Pogosto je tudi preveč učbeniško teoretično napisan. Zavedamo se, da študent želi predstaviti vse svoje znanje, ki ga je v času raziskovanja pridobil v zvezi z vsebino svojega raziskovalnega dela, vendar to ne pomeni, da mora vse to znanje preleti na papir v Uvodu. Nasprotno, Uvod mora biti čim krajši. Znanje seveda študent uporabi, in to kasneje, v pravzaprav najpomembnejšem poglavju svojega raziskovalnega dela – Razpravi, v katerem »razpre svoja krila« in pokaže vse svoje znanje, ko razpravlja o teoretičnih in praktičnih vidikih svoje raziskave in primerja rezultate svoje raziskave z rezultati drugih podobnih raziskav. Kako naj oblikujemo poglavje Uvod, nam morda najbolj nazorno pokažejo navodila avtorjem medicinske znanstveno-raziskovalne revije *Croatian Medical Journal* (CMJ) (15). Ta navodila smo izbrali kot primer, ker so zelo nazorna, saj je politika te revije mlade razi-

skovalce usmerjati pri pisanju znanstveno-raziskovalnih člankov in jim pri tem pomagati, seveda če gre za dobro vsebino. Podlaga tem navodilom je visokošolski učbenik, katerega glavni avtor je glavni urednik te revije, ki v svetu postaja vedno bolj prepoznavna (16, 17). Revija je poleg tega tudi splošna, kar pomeni, da v njej objavljajo članke tako s področja predklinike kot tudi klinike in javnega zdravja. Dodatno pa imajo tudi t. i. »Student-CMJ« rubriko časopisa, ki je namenjena publikiranju študentskih raziskovalnih del. V skladu s prakso pomoči manj izkušenim avtorjem se zainteresiranim študentom v okviru tega nudi pomoč in vodenje skozi vse faze znanstvenoraziskovalnega procesa: od ideje preko razvoja hipoteze in zasnove raziskave, zbiranja podatkov, statistične analize, skiciranja članka, vse do korekcije končne verzije članka glede na zahteve recenzenta (18). V okviru tega so izdali tudi že študentske tematske številke (19). Z dovoljenjem glavnega urednika revije CMJ na sliki 2 vizualno predstavljamo, kako naj bi bilo stilistično oblikovano to poglavje.

Uvod začnemo s širšim kontekstom svojega dela in ga nato »ožimo« proti utemeljitvi, zakaj smo se lotili raziskovanja.

Študent se mora pri pisanju Uvoda zavedati še, da v svoji nalogi (ne glede na to, ali gre za študentsko raziskovalno delo ali za doktorsko nalogo) nagovarja izobražene bralce, ki jim je potrebno predstaviti specifikko raziskovanega problema.



Slika 2. Stilistična struktura poglavja Uvod. Povzeto in prirejeno po Guidelines for authors revije Croatian Medical Journal z dovoljenjem glavnega urednika (15).

Glede na Merila za ocenjevanje del bi morali v okviru Uvoda ocenjevati tudi, ali se morda vidi, kako je avtor načrtoval raziskavo, ker pa ta postavka smiselno bolj sodi v poglavje Metode, se bomo tega problema podrobneje lotili kasneje (2).

Utemeljitev načrtovane raziskave

V skladu s tem, kar smo pravkar razložili, se mora poglavje Uvod končati z utemeljitvijo načrtovane raziskave. Ocenjevalci to pogrešamo v številnih študentskih raziskovalnih nalogah. Včasih je ta del nato dodan naslednjemu poglavju naloge Namen in hipoteze, ki pa bi moral biti rezerviran prav za to – opis/predstavitev namena (in ciljev) raziskovanja in hipotez (če gre za raziskavo, ki je namenjena testiranju hipotez).

Na tem mestu moramo poudariti, da nam manjka postavka, pri kateri bi ocenili namen in cilje raziskave. Prav pri tem delu nalog imamo ponavadi velike probleme, saj je pogosto napisan precej zmeden. Namen in cilj morata biti jasno zastavljena. Morda je lahko v oporo pri njunem oblikovanju naslednji namig:

- namen raziskave je tisto, za kar si bomo v raziskavi prizadevali;
- cilj raziskave je tisto, kar moramo med raziskavo doseči, da bi prizadevanja v čim večji meri uresničili.

Oblikovanje delovne hipoteze (implicitne ali eksplisitne)

Hipoteza ali domneva je naš predlog za razumevanje pojavov in procesov (naše mnenje o povezanosti med pojavi, ki jih raziskujemo). Lahko je ena sama, ali pa jih je več. Njeno oblikovanje načeloma temelji na predhodnih opazovanjih (raziskavah za postavljanje hipoteze), ali pa so razširitev že obstoječih znanstvenih teorij. Pri eksperimentalnih raziskavah moramo hipotezo vedno imeti, pri nekaterih opazovalnih raziskavah pa ni nujno, saj so nekatere raziskave namenjene postavljanju, ne pa preverjanju hipotez. Pri tem takšne raziskave niso manj vredne, temveč so drugačne (njihov namen je drugačen). Primer takšnih raziskav so na primer študije primerov ali skupin primerov.

METODE

Pri poglavju Metode ocenjevalci po sedanjem protokolu ocenjevanja ocenjujemo tri postavke: ustreznost izbrane metode, razumljivost izbrane metode in primernost izbranega števila poskusnih živali ali preiskovancev. V nadaljevanju se bomo podrobneje lotili razumljivosti izbrane metode in primernosti izbranega števila enot opazovanja, ustreznost izbrane metode pa težko ocenjujemo, saj bi morali biti strokovnjaki s posameznega področja, da bi lahko to korektno ocenili.

Preden predstavimo svoje izkušnje pri teh dveh postavkah, moramo opozoriti, da na samem začetku poglavja Metode pogosto pogrešamo preprost opis časovnih okvirov raziskave (kdaj se je začela in kdaj končala). Nekateri študentje raziskavo opravijo v enem šolskem letu, druge raziskave pa lahko potekajo več šolskih let.

Poleg tega na samem začetku tega poglavja pri večini nalog manjka še opredelitev zasnove raziskave. Res je, da je veliko raziskav (velika večina predkliničnih) eksperimentalnih, natančneje laboratorijskih poskusov, pri kliničnih in javnozdravstvenih raziskavah pa so zasnove lahko tudi drugačne. Nabor večine možnih zasnov raziskav je predstavljen na sliki 3.

Pri uvodnem opisovanju metod svetujemo, da študentje, ki opravljajo svojo raziskavo v okviru večjih raziskovalnih projektov/programov svojih mentorjev, to uvodoma napišejo in osnovni projekt/program v nekaj stavkih predstavijo.

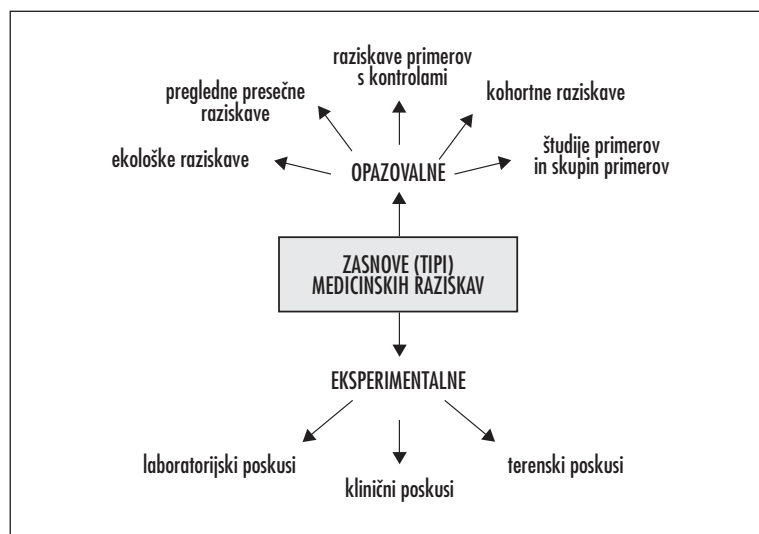
Posebno pozornost pa bomo na koncu namenili še enemu vidiku, ki v sedanjem protokolu ocenjevanja še ni poseben element, po našem mnenju pa bi ga bilo v prihodnosti smiselno posebej umestiti v ocenjevanje – etičnemu vidiku raziskave.

Razumljivost izbrane metode

Pri ocenjevanju razumljivosti izbrane metode ponavadi ni velikih problemov, saj v tem delu poglavja Metode študentje ponavadi skrbno opišejo, kako so raziskavo izvedli.

Primernost izbranega števila poskusnih živali ali preiskovancev

Prav tako tudi pri ocenjevanju števila enot opazovanja (npr. poskusnih živali pri laboratorijskih eksperimentalnih raziskavah, preiskovancev/pacientov pri kliničnih raziskavah in opazovancev pri javnozdravstvenih raziskavah) ponavadi ni velikih problemov, saj je to število največkrat jasno prikazano, vendar pa svetujemo, da bi bilo vsaj pri bolj zapletenih



Slika 3. Nabor večine možnih zasnov raziskav pri raziskovanju v medicini.

zasnovah raziskav (običajno pri kliničnih in javnozdravstvenih raziskavah) smiselno dodati diagram poteka izbire enot za analizo (angl. *flowchart*).

Na tem mestu bi radi še enkrat opozorili na problem, na katerega večkrat opozarjamo – na različnost raziskovanja v predkliniki, kliniki ali javnem zdravju. V Navodilih za pisanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predlože za Prešernovo nagrado, je namreč pri navodilih za poglavje Metode pri statistični analizi napisano, da je najmanjše priporočeno število vzorcev v vsaki skupini 5 ($n = 5$) (5). To nikakor ne more veljati za klinične raziskave, sploh pa ne za javnozdravstvene. Pri obojih je potrebno veliko večje število enot opazovanja.

Etični vidiki raziskave

V preteklosti smo se ocenjevalci srečevali s problemom, da nekatere študentske raziskave niso imele privoljenja Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije, kadar so bile enote opazovanja ljudje, oziroma Veterinarske etične komisije, kadar so bile opazovane enote poskusne živali, pa čeprav bi to bilo potrebno. V zvezi s tem svetujemo, da študentje in njihovi mentorji vložijo prošnjo za privolitev pri ustrezni etični komisiji še pred začetkom raziskave. To velja tudi za javnozdravstvene raziskave. Tudi pri raziskavah, ki so del večjih raziskovalnih projektov/programov mentorjev, svetujemo, da se vloži prošnja. To je smiselno vsaj zaradi tega, da je raziskava uvedena pri ustrezni etični komisiji za vsak primer, če bi se pojavile kdaj kasneje kakšne nejasnosti. Še posebej to velja za raziskave na ljudeh. To svetujemo tudi pri raziskavah, pri katerih študentje pregledujejo popise bolezni v preteklosti. Tudi pri tovrstnih raziskavah se je treba zavedati problema varovanja osebnih podatkov. Morda bi bilo v Navodila MF za študentske naloge za Prešernovo nagrado smiselno dopisati, da je za vsako raziskavo, kjer se opazuje ljudi in poskusne živali, treba imeti privoljenje ustrezne etične komisije, ter v Navodila za pisanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predlože za Prešernovo nagrado, da morajo študentje v poglavju Priloge obvezno priložiti kopijo privoljenja ustrezne etične komisije.

REZULTATI

Pri poglavju Metode ocenjevalci po sedanjem protokolu ocenjujejo prikaz rezultatov in uporabo statističnih metod.

Glede na Merila za ocenjevanje del bi morali v okviru Rezultatov ocenjevati tudi, ali je jasno, da so bile vse meritve dovolj natančne, in ali je pri prikazu upoštevana natančnost meritev (2). Ti dve postavki ocenjevalec, ki prihaja z drugega področja, kot je posamezna naloga, ki jo ocenjuje, ocenjuje relativno težko. V pomoč bi mu bilo, če bi študent v poglavju Razprava v posebnem podpoglavju, v katerem bi razpravjal o dobrih in slabih straneh svoje raziskave, razpravjal tudi o natančnosti svojih meritev.

Prikaz rezultatov

V tem poglavju se ne bomo spuščali v pripombe glede prikazovanja rezultatov, ki je specifično za posamezna raziskovalna področja, pač pa podajamo zgolj splošne pripombe.

Tako pri prikazovanju tabel (pravih tabel in preglednic) kot tudi pri prikazovanju slik (diagramov, shem, fotografij) smo prepogosto naleteli na to, da študentje ne upoštevajo enega izmed najpreprostejših osnovnih pravil, čeprav jim ga vcepljajo že od samega začetka študija: vsaka tabela oziroma slika mora biti samo-pojasnjevalna (15). To pomeni, da mora biti njeno sporočilo popolnoma jasno, ne da bi brali besedilo, v katerega je umeščena. Upoštevati je potrebno tudi drugo osnovno pravilo – prikazi rezultatov se ne smejo podvojevati.

Pri tem se zastavlja vprašanje, kdaj uporabiti kakšen prikaz.

Tabelo ali preglednico (običajno povzete več tabel v enem tabelaričnem prikazu) uporabimo takrat, kadar želimo predstaviti natančne vrednosti rezultatov, ki jih ne moremo povzeti v nekaj stavkih vezanega besedila. Tabelarični prikaz uporabimo tudi takrat, kadar želimo predstaviti primere v študijah primerov (15).

Pri tabelah se nam zdi smiselno poudariti še to, da mora vsaka tabela/preglednica imeti ustrezen naslov, ki je običajno umeščen nad tabelo/preglednico (nasprotno je pri slikah običajno umeščena pod sliko). Sicer pa

bodo študentom morda dobrodošli naslednji namigi:

- izogibajte se besedam, ki se ponavljajo; v tem primeru jih zakodirajte, kodo/kode pa pojasnite v legendi (legenda je običajno umeščena pod tabelo);
- elementi tabele naj bi bili organizirani tako, da se sorodni elementi berejo navpično po stolpcu in ne vodoravno po vrstici;
- vsak stolpec, ki prikazuje numerične podatke, mora v naslovu imeti mersko enoto, ki se nanaša na vse podatke v tem stolpcu (15).

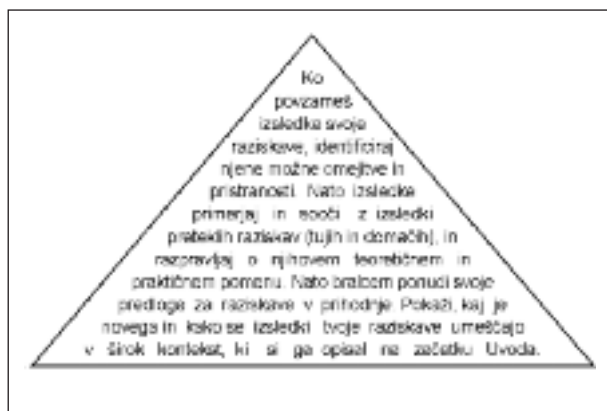
Uporaba ustrezne statistične metode

Pri uporabi statističnih metod smo zasledili trend, da se pri študentskih raziskovalnih nalogah vedno pogosteje uporabljajo statistične metode, ki močno presegajo raven dodiplomskega znanja. Naše mnenje je, naj študentje dodiplomskega študija uporabljajo le metode, ki se jih na tej ravni naučijo interpretirati. Uporaba različnih multivariantnih metod (multipla linearna ali logistična regresija, Coxova regresija) ali analize preživetja in analize ROC (od *Receiver Operating Characteristics*) krivulj je težko sprejemljiva, saj je izven obsega znanja te skupine študentov. Če uporabijo takšno metodo v svoji nalogi, jim jo je izvedel nekdo drug in seveda tudi interpretiral, to pa ni namen študentskega razisko-

valnega dela. Sprejemljiva bi bila le v primeru, da študent raziskavo izvaja na podatkih, ki se rutinsko spremljajo, zaradi česar nima dela z zbiranjem podatkov, zato se lahko posveti učenju poglobljenih statističnih metod in njihove interpretacije in težo svojega raziskovalnega dela prenese na spoznavanje te metodologije. Za takšne primere bi bilo smiselno proučiti, ali bi bilo potrebno, da bi mentor to vnaprej utemeljil (npr. pri prijavi teme).

Pri opisovanju statističnih metod v poglavju Metode pogrešamo natančen seznam uporabljenih statističnih metod, pri čemer naj bi bilo pri posamezni postavki seznama opisano tudi, v katerem primeru je bila uporabljena določena metoda. Pri tem zelo natančen opis ni potreben, saj je statistična metoda, ki jo uporabi študent, orodje pri njegovem raziskovalnem delu in ne njegov smisel (15). Ravni statistične značilnosti (p-vrednosti) morajo biti vedno predstavljene tako v besedilu kot tudi v tabeli ali na sliki. Že več kot desetletje med medicinskimi statistiki velja, da naj bi bile prikazane natančne p-vrednosti, in to na tri decimalna mesta natančno.

Na koncu dodajamo še to, da se nam zdi smiselno, da bi postavko Uporaba ustrezne statistične metode predstavili v poglavju Metode, saj ocenjevanje uporabe ustreznosti izbrane/izbranih statističnih metod smiselno sodi tja.



Slika 4. Stilistična struktura poglavja Razprava. Povzeto in prirejeno po *Guidelines for authors* revije *Croatian Medical Journal* z dovoljenjem glavnega urednika (15).

RAZPRAVLJANJE

Pri metodah ocenjevalci po sedanjem protokolu ocenjevanja ocenjujemo tri postavke: avtorjevo kritičnost do lastnih rezultatov, avtorjevo kritičnost do rezultatov drugih avtorjev in razlago lastnih rezultatov.

Pri svojem delu smo ocenjevalci opazili, da študentje posvetijo pozornost predvsem razlagi svojih rezultatov, veliko manj primerjavi rezultatov svoje raziskave z rezultati podobnih raziskav doma in v tujini, še manj ali celo nič pozornosti pa ne posvetijo kritičnosti do svoje raziskave. To je zelo narobe, saj ni raziskave, ki bi imela le dobre strani, pač pa ima vsaka raziskava svoje slabe strani in omejitve. Teh se mora mladi raziskovalec v času svojega zorenja zavedati in jih v svoji nalogi tudi zapisati.

Za izboljšanje strukture tega poglavja raziskovalnih nalog ponovno uporabljamo slikovno predstavitev stilistične oblike, kot jo predlaga revija CMJ (slika 4).

Avtorjeva kritičnost do lastnih rezultatov

V tem delu razprave študent jasno poda svoje videnje slabih strani in omejitev svoje raziskave in ali se je zavedal morebitnih artefaktov. To naj bi po navodilih sicer ocenjevali v okviru poglavja Metode, vendar smiselno bolj sodi v poglavje Razprava (2).

Glede na Merila za ocenjevanje del bi morali ocenjevati tudi, ali je avtor morda preveč kritičen do rezultatov (2). Menimo, da prevelika kritičnost ni vprašljiva. Študentje se morajo na samem začetku raziskovalne poti naučiti, da je kritičnost do rezultatov svojih raziskav pomemben del razprave, saj bralce seznaniti s pomembnimi omejitvami raziskav, bralcem pa s tem vpliva tudi več zaupanja vanje. Veliko večji problem je, da pri velikem številu nalog ta del razprave manjka, včasih je raztresen po celotnem poglavju Razprava, v nekaterih primerih pa ga najdemo celo v poglavjih Uvod ali Metode.

Preden začnemo razglablјati o treh glavnih postavkah ocenjevanja, moramo pripomniti še to, da v Razpravi pogosto manjkata dva njena zelo pomembna dela. Prvi je del, v katerem študentje razpravljajo o pomenu in uporabnosti svojih rezultatov. Vsako raziskovanje

v medicini, ne glede na to, ali gre za predklinično, klinično ali javnozdravstveno, mora imeti svoj pomen in svojo uporabnost (aplikativnost), sicer je samo sebi namen. Drugi je del, ki kaže na zasnovo za avtorjevo nadaljnje raziskovalno delo.

Avtorjeva kritičnost do rezultatov drugih avtorjev

Pri tej postavki je predvsem pomembno, in to tudi ocenjujemo, da študent razpravlja z rezultati podobnih raziskav. Na tej stopnji poznavanja in veščosti raziskovanja se pri tem pričakuje, da študentje predvsem primerjajo svoje rezultate z rezultati drugih raziskav. Menimo, da za poglobljeno kritičnost do rezultatov drugih avtorjev večina študentov še nima dovolj obsežnega znanja, da bi lahko razpravljali na ta način.

Razlaga lastnih rezultatov

Razlaga lastnih rezultatov je najpomembnejši del razprave in tu se študentje najbolj trudijo. Problem nastane, kadar so bile uporabljene neprimerne statistične metode, tedaj je ta del razprave izjemno težko ocenjevati. Da bi se izognili takim problemom, bi verjetno morali bolj korenito poseči v sistem študentskega raziskovanja, na primer s tem, da bi v novem kurikulumu denimo v tretjem letniku ponudili izbirni predmet, pri katerem bi se študentje, ki nameravajo med študijem raziskovati, dodatno poučili o statističnih metodah. Druga možnost je, da ustanovi MF posebno telo, ki bi ocenilo primernost statističnih metod še pred njihovo uporabo v posameznem primeru.

POVZETEK

Pri povzetku ocenjujemo dolžino, informativnost, strukturo (izhodišče, namen in hipoteze itd) in razumljivost povzetka širšemu krogu bralcev. Nobenih težav ni pri strukturi povzetka, saj so navodila za oblikovanje jasna, pri vseh ostalih postavkah pa so le-te večje ali manjše. Zaradi podrobnih navodil prav tako ni nobenih težav s tem, da bi morda bili navedeni le končni sklepi. Študentje vestno sledijo navodilom in bralec vedno dobi celoten pogled na raziskavo.

Velikokrat pa smo v precejšnji zadregi pri ocenjevanju dolžine povzetka. Glede na navodila naj bi bila tako slovenski kot angleški povzetek dolga eno stran A4-formata. To je zelo raztegljiva omejitev, saj študentje, ki imajo relativno dolge povzetke, uporabijo manjše črke, stiskajo razmik med njimi in razmik med vrsticami, da dosežejo predpisane okvire. Drugi pa, ki imajo morda celo krajše povzetke, a ne uporabijo teh »trikov« in je zato njihov povzetek malo daljši od ene strani, formalno predpisanemu pogoju ne zadostijo. Ocenjevalec je v obeh primerih v dilemi, kako nalogo v tej postavki korektno oceniti. Predlagamo, naj se v prihodnje dolžina povzetka omeji s številom besed, kot je to praksa pri medicinskih revijah. Optimalno število, ki ga predlagamo, je 350–375 besed (v tem prispevku na primer šteje ena stran pri razmiku med vrsticami 1,5 okoli 350–375 besed). Na ta način bi se študentje naučili napisati izvleček brez nepotrebne balasta, ne da bi bil zato kaj manj informativen.

Naslednji problem, na katerega naletimo, je prav informativnost povzetka. Le-ta je najbolj vezana na predstavitev metod in rezultatov raziskave, kjer naj bi bili predstavljeni ključni rezultati raziskave, dodane pa bi morale biti bistvene statistične značilnosti (p-vrednosti), podane z natančnimi vrednostmi. Natančno razlago, kako naj bi bil sestavljen informativen povzetek, lahko študentje najdejo v navodilih avtorjem številnih medicinskih revij, tudi revije CMJ (15).

Pri ocenjevanju razumljivosti povzetka širšemu krogu bralcev ponavadi ni večjih težav, predlagamo pa, naj boljšo oceno pri tem dobijo avtorji, ki v povzetku ne uporabljajo preveč strokovnih izrazov, zlasti ne tujk.

SPLOŠNA OCENA NALOGE

Pri splošni oceni naloge naj bi ocenjevalci ocenjevali primernost dolžine besedila in kakovost slovenskega jezika.

Ocenjevanje kakovosti slovenskega jezika ponavadi ni težavno, saj so jezikovno naloge razmeroma dobre. Opozoriti velja le, da bi se bilo smiselno držati pravila, da naj bo v besedilu čim manj tujk. Pri tem se zavedamo, da slovenjenje izrazov za vsako ceno ni smiselno, če pa ustrezen slovenski prevod za tujko

že obstaja in se tudi razmeroma pogosto uporablja, ga vselej uporabimo.

Več dilem imamo ocenjevalci pri ocenjevanju primernosti dolžine besedila, saj natančnih navodil, kako naj ocenjujemo to postavko, v sedanjem protokolu nimamo. Kaj naj bi bilo predolgo in kaj prekratko besedilo, kar naj bi ocenjevali glede na Merila za ocenjevanje del, je zaradi različnosti tem izjemno težko ocenjevati (2). Dodatno v ocenjevalnem listu izrecno piše, da obsega dela pri svojem delu ne ocenjujemo. Ena izmed možnosti, ki smo jo nekateri ocenjevalci pri ocenjevanju te postavke tudi uporabili, je, da ocenjujemo razmerje med poglavjema Uvod in Razprava. Čim daljša je Razprava v primerjavi z Uvodom, tem boljša je ocena. Na ta način bi študente tudi spodbudili k temu, da bi težišče s poglavja Uvod prenesli na poglavje Razprava.

O ustreznosti opremljenosti tabel/preglednic in slik smo razpravljali pri ocenjevanju poglavja Rezultati, čeprav bi glede na Merila za ocenjevanje del to morali ocenjevati pri splošni oceni (2). Razlog je ta, da pri ocenjevanju poglavja Rezultati ocenjujemo tudi postavko »prikaz rezultatov«, opremljenost tabel/preglednic in slik pa je prav to.

Tehnično je kakovost tiska pri oddanih nalogah večinoma zelo dobra.

LITERATURA

Pri sistemu citiranja, ki naj bi ga ocenjevali pri tem poglavju, v večini primerov nimamo velikih problemov, saj so navodila obeh slovenskih revij, katerih sistema citiranja naj bi se študentje držali, dovolj jasna. Študentje se teh navodil večinoma vestno držijo, probleme imajo le pri citiranju elektronskih virov.

TVEGANOST DELOVNE HIPOTEZE

Ta postavka pravzaprav od vseh postavk ocenjevalcem dela še največ preglavic, ker ne poznamo njene opredelitve. Glede na vse doslej opisano predlagamo, da jo v prihodnosti izpustimo.

OSTALA OPAŽANJA

Dodatno opažanje se nanaša na naslov dela. Naslov je namreč najpomembnejši povzetek

znanstvenega dela. Mislimo, da ne bi bilo odveč, če bi upoštevali pri oblikovanju naslova napotke, ki jih ponovno zasledimo v navodilih avtorjem za objavo člankov v reviji CMJ (15). Naslov naj bi bil informativen med drugim tudi v smislu zasnove raziskave.

POGLED V PRIHODNOST

Na koncu dodajamo še nekaj naših predlogov, kako bi ocenjevalni proces po našem mnenju še izboljšali in ga naredili še bolj korektnega.

Prvi izmed teh predlogov je, da bi uvedli tri osnovne kategorije raziskav: predklinične, klinične in javnozdravstvene in za vsako izmed njih morda v bolj oddaljeni prihodnosti uvedli tri različne protokole ocenjevanja, saj se mora raziskovanje na različnih področjih medicine meriti »z različnimi vatli«, kakor

je pred leti dejal eden od sedaj upokojenih učiteljev naše fakultete. Predklinične raziskave se v številnih značilnostih močno razlikujejo od kliničnih in javnozdravstvenih, protokol ocenjevanja pa je bolj »pisan na kožo« predkliničnim raziskavam. Dokler ne bi dosegli dogovora okoli tega pa predlagamo, naj bo tričlanska komisija po možnosti sestavljena iz članov, ki prihajajo vsak z enega širokega področja medicine. Dobrodošlo bi bilo, da bi imela komisija še člana za posvetovanje o statističnih metodah.

Kot drugi predlog podajamo svoje videne protokole ocenjevanja, ki ga podajamo v tabeli 2.

Na koncu naj dodamo, da bi ocenjevalcem delo zelo olajšali tudi s tem, če bi poenotili ocenjevalni list s predpisano strukturo raziskovalne naloge.

Tabela 2. Prvine ocenjevanja, ki jih vsebuje Ocenjevalni list postopka ocenjevanja del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado.

Poglavje	Predlog prvine ocenjevanja
Naslov	Informativnost naslova
Uvod	Oblikovanje Uvoda v smislu ožanja proti namenu raziskave Utemeljitev načrtovane raziskave Oblikovanje namena Oblikovanje ciljev Oblikovanje delovne hipoteze (implicitne ali eksplicitne)
Metode	Opis zasnove raziskave Razumljivost izbrane metode Primerčnost izbranega števila poskusnih živali ali preiskovancev Časovni okvir raziskave Ustreznost statistične metode
Rezultati	Prikaz rezultatov Uporaba statistične metode
Razpravljanje	Oblikovanje Razprave v smislu širjenja proti posploševanju in uporabi rezultatov raziskave Razlaga rezultatov raziskave in primerjava rezultatov z rezultati podobnih raziskav Avtorjeva kritičnost do rezultatov drugih avtorjev Avtorjeva kritičnost do lastnih rezultatov
Povzetek	Število besed v povzetku Informativnost povzetka Struktura povzetka (izhodišče, namen in hipoteze itd.) Razumljivost povzetka širšemu krogu bralcev
Splošna ocena naloge	Primerčnost dolžine besedila v smislu razmerja med Uvodom in Razpravo, ki naj bo v prid razpravi ($U/R < 1$) Kakovost slovenskega jezika
Literatura	Sistem citiranja

LITERATURA

1. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Navodila MF za študentske naloge za Prešernovo nagrado. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2003.
2. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. 3. Merila za ocenjevanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado. In: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Navodila MF za študentske naloge za Prešernovo nagrado. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2003.
3. Univerza v Ljubljani. Pravilnik o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom Univerze v Ljubljani [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2008 [citirano 2008 Sep 24]. Dosegljivo na: http://www.uni-lj.si/o_univerzi_v_ljubljani/statut_in_pravilniki/pravilnik_o_podeljevanju_presernovih_nagrad_studentom.aspx
4. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. 1. Mentorstvo in avtorstvo del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado. In: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Navodila MF za študentske naloge za Prešernovo nagrado. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2003.
5. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. 2. Navodila za pisanje del, ki jih študentje Medicinske fakultete predložijo za Prešernovo nagrado. In: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Navodila MF za študentske naloge za Prešernovo nagrado. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2003.
6. Last JM, ed. A dictionary of epidemiology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
7. Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. 2nd ed. Lyon: IARC; 1999.
8. Jekel JF, Katz DL, Elmore JG. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2001.
9. Detels R, McEwen J, Beaglehole R, et al, eds. Oxford textbook of public health. 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002.
10. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold; 1982.
11. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Basic epidemiology. Geneva: World Health Organization; 1998.
12. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
13. Schoenbach, VJ, Rosamond WD. Understanding the fundamentals of epidemiology – an evolving text [internet]. Chapel Hill: University of North Carolina, School of Public Health, Department of Epidemiology; 2000 [citirano 2008 Sep 24]. Dosegljivo na: <http://www.epidemiolog.net/evolving/TableOfContents.htm>
14. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
15. Croatian Medical Journal. Guidelines for authors: Manuscript preparation and submission. Croat Med J [internet]. 2008 [citirano 2008 Sep 24]; 49: 141–9. Dosegljivo na: www.cmj.hr/Guidelines/Guidelines.pdf
16. Matko Marušić i suradnici. Uvod u znanstveni rad u medicini. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
17. Zaletel - Kragelj L. Petnajst let revije »Croatian Medical Journal« in njen pomen za Slovenijo. Zdrav Var [internet]. 2008 [citirano 2008 Sep 24]; 47 (3): 151–5. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/index.php?akcija=revija_zdravstveno_varstvo&pdf=200
18. FOSS-MedRi. Croatian Medical Journal [internet]. [citirano 2008 Sep 24]. Dosegljivo na: <http://www.foss.hr/Content-Details.aspx?gclid=2b5d3938-3d93-481e-8bb4-bd71cb5519d9&gclid=03bdee32-40f7-4e4a-bbaa-f1dd8b3639c2>
19. Kovačić N, Aleksandra Mišak A. What can be learned from impact factor of Croatian Medical Journal, 1994–2003? Croat Med J [internet]. 2004 [citirano 2008 Sep 24]; 45: 13–7. Dosegljivo na: <http://www.cmj.hr/2004/45/1/14968446.pdf>

Prispelo 9. 12. 2009

Neža Hrastar¹ Lucija Bukovec²

Tek Misli na srce

Projekt Misli na srce, ki se je v Medicinskih razgledih že predstavil, je javnozdravstveni projekt, ki deluje v okviru Društva študentov medicine Slovenije. Naša misija je spodbujanje ljudi k zdravemu življenjskemu slogu in osveščanje javnosti o problematiki bolezni srca in ožilja.

Člani projekta se zavedamo nevarnosti prepogostega nezdravega življenjskega sloga med Slovenci, zato smo se pred petimi leti odločili, da glede tega nekaj ukrenemo. Rodila se je ideja o organizaciji tekaške prireditve in z leti je tek Misli na srce prerasel v našo osrednjo in najbolj prepoznavno dejavnost.

Namen dogodka ni zgolj spodbujanje teka, ampak zdravega življenja na splošno, zato je ob tekaškem delu prireditve sočasno potekala še akcija osveščanja javnosti o problematiki bolezni srca in ožilja. V okviru akcije so si obiskovalci lahko brezplačno izmerili krvni sladkor, holesterol in tlak ter koncentracijo ogljikovega oksida v izdihanem zraku. Predstavljena je bila tudi zdrava prehrana in temeljni postopki oživljanja. Tekači in obiskovalci so lahko prisluhnili pogovoru z zdravnikom internistom in svetovalcem s področja športa in zdravja, doc. dr. Bojanom Knapom. Še posebno veseli pa smo, da nam je letos kljub slabemu vremenu uspelo vpeljati novost: tek otrok, starih do 8 let. Udeležencev

sicer ni bilo veliko, vendar pa so nam ti s svojim navdušenjem dali vedeti, da je bila organizacija otroškega teka vsekakor dobra odločitev.

Z obiskom in otvoritvenim nagovorom sta nas počastila slavnostna gosta, predsednik Republike Slovenije dr. Danilo Türk in župan Mestne občine Ljubljane gospod Zoran Jančič. Župan je poudaril, da slabo vreme za tek ni ovira in da pravi tekač teče ob vsakem vremenu. Predsednik pa je v svojem nagovoru med drugim dejal, da ta akcija naslavlja najpomembnejšo prioriteto našega zdravstva, to je preprečevanje bolezni. S tem sta dokazala, da jima ni vseeno za zdravje Slovencev.

Prireditve se je kljub slabemu vremenu udeležilo več kot 600 tekačev in še številni obiskovalci. Prepričani smo, da smo dosegli svoj cilj osveščanja javnosti in da smo vsaj koga od obiskovalcev tudi uspeli usmeriti na pot zdravega življenja. Navdušenje tekačev in obiskovalcev nam kaže, da se Slovenci vedno bolj zavedamo pomembnosti vsakodnevnega gibanja in uživanja zdrave prehrane. Pozitiven odziv s strani udeležencev, visokih gostov in tudi medijev pa nam članom projekta daje spodbudo in motivacijo za nadaljnje delovanje.

Se vidimo drugo leto!



Slika 1. 5. tek Misli na srce

¹ Neža Hrastar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Lucija Bukovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Sara Mugerli¹

Medicinski razgledi na teku Misli na srce

‘Torej, (po)mislite na svoje srce in se nam pridružite.’ S tem vabilom sta članici projekta Misli na srce zaključili svoj prispevek v prejšnji številki Medicinskih razgledov. V našem uredništvu pa moramo biti bralcem v pozitiven zgled, zato smo vsi v svoje prepolne beležke vnesli še en dogodek: že 5. tek Misli na srce, ki se je v okviru meseca sociale in zdravstva odvijal 14. aprila na svoji običajni lokaciji v parku Tivoli.

Udeleženci so lahko sposobnosti svojega mišičnega in srčno-žilnega sistema dokazali na progah, dolgih 2, 4 in 10 km, ter si na prizorišču dogajanja brezplačno izmerili holesterol, sladkor, krvni tlak in ogljikov dioksid v izdihanem zraku. Mimoidoče pa so poučevali in zabavali tudi člani projektov *Za življenje* in *Medimedo*.

V naši ekipi smo se, z izjemo najbolj pogumnih, odločili za srednjo možnost in se ob 18.30 zbrali na štartu teka na 4 km. Bili smo odlično pripravljeni, muhast aprilski dan nam je namenil celo nekaj poznega popoldanskega sonca, organizatorji teka in naključni mimooidoči pa so s širokimi nasmehi navijali za nas. Vse to je skupaj s ščepcem zdrave tekmovalnosti zadoščalo, da smo uspešno premagali vse vzpone in spuste na poti do ciljne ravnine.

Organizatorjem čestitamo za izjemno izpeljano prireditev in se veselimo ponovitev v prihodnosti. Prav tako pa se naša skrb za lastno zdravje s tem ni končala. Nasprotno, vestno nadaljujemo s treningi, da bomo lahko naslednje leto zablesteli tudi na najdaljši progi.



Slika 1. Del tekaške ekipe Medicinskih razgledov.

¹ Sara Mugerli, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Okvaro delovanja ledvic utrpi približno desetina bolnikov, ki jim opravijo ambulantno slikanje s CT z intravenskim kontrastnim sredstvom

Clinical Journal of the American Society of Nephrology, januar 2010

Okvara delovanja ledvic zaradi kontrastnega sredstva se pojavi pri več kot desetini bolnikov, ki jim opravijo ambulantno slikanje z računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrasta, je zapisano v poročilu ameriških raziskovalcev iz bolnišnice *Carolinas Medical Center* v Charlottu, objavljenem v januarski številki revije *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 4–9). Raziskovalci so prospektivno spremljali 633 bolnikov, ki so jim zaporedoma opravili slikanje s CT z intravenskim kontrastnim sredstvom v okviru obravnave na urgentnem oddelku v enem terciarnem središču od junija 2007 do januarja 2009.

Nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva so opredelili kot zvišanje serumske koncentracije kreatinina za vsaj 44,2 $\mu\text{mol/l}$ oziroma za 25% glede na izhodiščno vrednost v 2–7 dneh po preiskavi, hudo okvaro delovanja ledvic (zvišanje serumske koncentracije kreatinina za vsaj 265 $\mu\text{mol/l}$ oziroma potreba po dializi) ali odpoved ledvic kot pomemben vzročni dejavnik smrti v 45 dneh po preiskavi. Po teh merilih je nefropatijo utrpelo 70 bolnikov (11%). Do kontrastne nefropatije s hudo okvaro delovanja ledvic je prišlo pri 6 bolnikih, od katerih so 4 umrli; nefropatija zaradi kontrastnega sredstva je po presoji raziskovalcev prispevala k usodnemu razpletu v vseh 4 primerih.

223

Okvara črpalne sposobnosti srca narašča sorazmerno z razširjenostjo emfizema v pljučih

The New England Journal of Medicine, januar 2010

Pljučno srce je zaplet napredovale kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). Populacijska raziskava raziskovalcev iz več središč v ZDA, katere izsledki so bili objavljeni v januarski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2010; 362: 217–27), je pokazala, da sta tudi v zgodnjem obdobju bolezni stopnja emfizema in stopnja zapore dihalnih poti sorazmerna s stopnjo okvare črpalne sposobnosti srca.

Raziskovalci so opravili slikanje srca z magnetno resonanco (MR), spirometrijo in slikanje prsnega koša z računalniško tomografijo (CT) pri 2.816 preiskovancih, ki so sodelovali v raziskavi MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study*). Njihova povprečna starost je bila 61 ± 10 let, deleža moških in žensk sta bila približno enaka. Ob vstopu v raziska-

vo v letih 2000–2002 je bilo med preiskovanci 13% kadilcev in 38% nekdanjih kadilcev, 49% pa jih ni nikoli kadilo.

Statistična analiza je pokazala, da je bilo povečanje deleža pljuč z emfizemom na CT posnetku za 10 odstotnih točk sorazmerno s stopnjo zmanjšanja končne diastolične prostornine levega prekata (zmanjšanje za 4,1 ml; 95% razpon zaupanja 3,3–4,9 ml), utripnega volumna (2,7 ml; 2,2–3,3 ml) in minutnega volumna srca (0,19 l/min; 0,1–0,23 l/min). Povezava je bila pri kadilcih močnejša kot pri nekdanjih kadilcih in nekadilcih. Podobno so ugotovili tudi za stopnjo zapore dihalnih poti glede na izvid spirometrije. Iztisni delež levega prekata pa ni bil povezan ne z razširjenostjo emfizema ne s stopnjo zapore dihalnih poti.

Protimalarijska zdravila zmanjšajo umrljivost bolnikov s sistemskim lupusom eritematozusom

Arthritis and Rheumatism, januar 2010

Zdravljenje s protimalarijskimi zdravili izboljša preživetje bolnikov s sistemskim lupusom eritematozusom, zato bi morali ta zdravila prejemati vsi bolniki, so v poročilu, objavljenem na spletni strani revije *Arthritis & Rheumatism* (Arthritis Rheum 2010; 62: doi: 10.1002/art.27300), zapisali raziskovalci iz več latinskoameriških držav, združeni v skupini *Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso* (GLADEL). Predstavili so rezultate analize podatkov za 1.480 bolnikov, obravnavanih v 34 središčih iz 9 držav, v kateri so vzporedili izide pri 1.141 bolnikih, ki so prejeli protimalarijska zdravila vsaj 6 zaporednih mesecev, in pri 339 bolnikih, ki so prejeli protimalarijska zdravila manj kot 6 zaporednih mesecev oziroma teh zdravil sploh niso prejeli.

Povprečna izpostavljenost protimalarijskim zdravilom je bila pri bolnikih, ki so jih prejeli vsaj 6 zaporednih mesecev in so jih

zato šteli za uporabnike teh zdravil, 48,5 mesecev. V srednjem času sledenja 55 mesecev je umrlo 89 bolnikov (6,0%). Umrljivost je bila pri uporabnikih protimalarijskih zdravil statistično pomenljivo manjša kot pri ostalih (4,4% proti 11,5%), dodatne analize pa so pokazale, da je bila odvisna od trajanja izpostavljenosti tem zdravilom. Umrljivost uporabnikov protimalarijskih zdravil, ki so prejeli ta zdravila vsaj 2 leti oziroma 1–2 leti, je bila 0,54 primerov oziroma 2,7 primerov na 1.000 oseba-let, umrljivost bolnikov, ki jih niso šteli za uporabnike teh zdravil, pa je bila 3,07 primerov na 1.000 oseba-let. Statistični izračun, v katerem so upoštevali vpliv več zavajajočih dejavnikov, je pokazal, da je bila uporaba protimalarijskih zdravil povezana z zmanjšanjem umrljivosti za 38% (razmerje tveganj za smrt 0,62; 95% razpon zaupanja 0,39–0,99).

224

Predpisovanje nujne kontracepcije vnaprej ne zmanjša pogostnosti nosečnosti in ne poveča pogostnosti nezaščitenih spolnih odnosov

Cochrane Database of Systematic Reviews, marec 2010

Mnogim ženskam nujna kontracepcija ni dostopna v priporočenem času po nezaščitenem spolnem odnosu. To oviro je mogoče preseči s predpisovanjem nujnega kontracepcijskega pripravka vnaprej. Sistematičen pregled literature, ki so ga opravili raziskovalci z *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* (Baltimore, ZDA) in drugih središč v okviru *Cochrane Collaboration*, je pokazal, da ta pristop k zagotavljanju pravočasnega

dostopa do nujne kontracepcije ne zmanjša pogostnosti neželene nosečnosti, vendar tudi ne poveča pogostnosti nezaščitenega spolnega odnosa, spolno prenosljivih okužb in opuščanja drugih metod kontracepcije. Poročilo o ugotovitvah pregleda je bilo objavljeno v marčni izdaji *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Cochrane Database Syst Rev 2010; 3: CD005497).

Raziskovalci so novembra 2009 opravili poizvedbe po elektronskih bibliografskih zbirkah in drugih virih. Merilom za vključitev v metaanalizo je zadostilo 11 randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so primerjale predpisovanje nujnega kontracepcijskega pripravka vnaprej z običajno obravnavo po nezaščitenem spolnem odnosu (svetovanje z ali brez pouka o možnosti nujne kontracepcije, zagotavljanje pripravka na zahtevo v lekarni ali ambulanti). Vanje je bilo v ZDA, Kitajski, Indiji in Švedski vključenih skupaj 7.695 preiskovank.

Preiskovanke so vnaprej predpisan pripravek uporabile pogosteje in hitreje (povprečno skoraj 13 ur prej) kot ostale preiskovanke, vendarle pa predpisovanje nujnega kontracepcij-

skega pripravka vnaprej v teh raziskavah ni bilo statistično pomenljivo povezano z manjšo pogostostjo neželene nosečnosti: ocene razmerja obetov za nosečnost v raziskavah s 3–12 meseci sledenja so bile sicer večinoma številsko v prid takemu pristopu k nujni kontracepciji, vendar zaradi širokih 95 % razponov zaupanja niso imele statističnega pomena. Preiskovanke, ki so jim nujni kontracepcijski pripravek predpisali vnaprej, so uporabljale kondom enako pogosto in nezaščitenih spolnih odnosov niso imele pogosteje kot ostale preiskovanke, pojavnost spolno prenosljivih okužb je bila pri njih podobna kot pri ostalih (razmerje obetov 1,01; 95 % razpon zaupanja 0,75–1,37).

Intermitentna pnevmatska kompresija učinkoviteje preprečuje globoko vensko trombozo kot kompresijske nogavice?

Annals of Surgery, marec 2010

Intermitentna pnevmatska kompresija in uporaba kompresijskih nogavic sta dva pristopa k preprečevanju globoke venske tromboze po kirurškem posegu. Sodobne smernice ju običajno skupaj umeščajo v kategorijo mehanskega preprečevanja in ju obravnavajo kot zamenljivi kljub različnemu mehanizmu delovanja. Britanski raziskovalci iz bolnišnice *University Hospital of Wales* v Cardiffu so s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so neposredno primerjale obe metodi, skušali ugotoviti, ali so v njuni učinkovitosti razlike. Poročilo o ugotovitvah so objavili v marčni številki revije *Annals of Surgery* (Ann Surg 2010; 251: 393–6).

Izčrpane poizvedbe po elektronskih bibliografskih zbirkah za obdobje od 1970 do 2008 so razkrile 10 raziskav, opravljenih v letih od 1977 do 2004; v 9 so bili zajeti bolniki, ki so jim opravili kirurški poseg, v 1 pa bolniki z nestabilno angino pectoris. Metodološka zasnova raziskav in protokoli zdravljenja so se močno razlikovali. Intermitentna pnevmatska kompresija je bila povezana z manjšo pojavnostjo globoke venske tromboze v 7 ra-

ziskavah, uporaba kompresijskih nogavic pa v 3 raziskavah, vendar je bila razlika statistično pomenljiva le v 3 primerih, v vseh v prid intermitentne pnevmatske kompresije. V 5 od 7 raziskav, ki niso pokazale statistično pomenljive razlike, je bilo v vsako skupino vključenih manj kot 40 bolnikov. Raziskovalci so opozorili, da so bile raziskave preveč raznolike, da bi bila možna smiselna primerjava združenih rezultatov, vendarle pa so ocenili, da je bila skupna pojavnost globoke venske tromboze ob uporabi intermitentne pnevmatske kompresije 2,8 %, ob uporabi kompresijskih nogavic pa 5,9 %.

Nekatere smernice, so raziskovalci zapisali v zaključku poročila, je mogoče razumeti kot da navajajo enakovrednost obeh metod glede učinkovitosti, vendar temeljijo predvsem na posrednih primerjavah. Rezultati analize raziskav neposredne primerjave prinašajo šibek dokaz, da je intermitentna pnevmatska kompresija učinkovitejša. Raziskovalci pa so opozorili, da odsotnost trdnih dokazov o večji učinkovitosti ene metode ne pomeni trdnega dokaza o njuni enakovrednosti.

Vedenjski dejavniki pojasnijo velik del razlike v umrljivosti zaradi družbeno-ekonomskega položaja

The Journal of the American Medical Association, marec 2010

Analiza podatkov za več kot 10.000 delavcev v britanski javni upravi, zbranih v skoraj 25 letih sledenja v okviru raziskave *British Whitehall II*, je pokazala tesno povezavo med družbeno-ekonomskim položajem in umrljivostjo. Največji delež k tej povezavi, je zapisano v poročilu v marčni številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2010; 303: 1159–66), so prispevale razlike v vedenjskih dejavnikih, kot so kajenje, pitje alkohola, prehrana in telesna aktivnost.

Skupina francoskih in britanskih raziskovalcev je proučila podatke za 10.308 preiskovancev, ki so bili ob vstopu v raziskavo leta 1985 stari 33–55 let, in v analizo zajela podatke za 9.590 moških in žensk. Raziskovalci so podatke o umrljivosti do konca aprila 2009 vzporedili s podatki o vedenjskih dejavnikih, ki so jih z vprašalnikom zbrali ob 4 časovnih mejnikih. Med sledenjem je umrlo 654 preiskovancev.

Statistični izračun, v katerem so upoštevali vpliv starosti in spola, je pokazal, da je bila umrljivost preiskovancev iz najnižjega družbeno-ekonomskega razreda 1,6-krat oziroma za 1,94 primera smrti na 1.000 oseba-let

večja kot umrljivost preiskovancev iz najvišjega družbenoekonomskega razreda. Razlike v vedenjskih dejavnikih ob vstopu v raziskavo so pojasnile 45 % razlike v umrljivosti, če pa so vedenjske dejavnike upoštevali kot časovno odvisne spremenljivke, so razlike v njihovi razširjenosti pojasnile kar 72 % razlike v umrljivosti. Te razlike so pojasnile 29 % oziroma 45 % razlike v umrljivosti zaradi bolezni srca in žilja in kar 61 % oziroma 94 % razlik v umrljivosti zaradi vseh vzrokov, razen bolezni srca ali žilja in raka.

Raziskovalci so mnenja, da je pomen njihovih ugotovitev dvojen. Po eni strani nakužeje, da javnozdravstvena politika in ukrepi, usmerjeni v izboljšanje posameznikovega z zdravjem povezanega vedenja, lahko izboljšajo zdravje prebivalstva in tudi pomembno zmanjšajo družbeno neenakost v zdravju. Če pa je z zdravjem povezano vedenje določeno z družbeno-ekonomskim položajem, vključno z denarjem, je po drugi strani mogoče, da bodo ukrepi, usmerjeni v izboljšanje zdravja prebivalstva, povečali družbeno neenakost v zdravju.

Zaviranje sinteze apolipoproteina B nov pristop k zniževanju koncentracije LDL-holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Lancet, marec 2010

Zaviranje sinteze apolipoproteina B v jetrih z mipomersenom, oligonukleotidom, ki se v jetrnih celicah veže na mRNK za beljakovinski del apolipoproteina B in s tem sproži

njeno razgradnjo, je nov učinkovit pristop k zniževanju koncentracije LDL-holesterola pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, zdravljenih z drugimi zdra-

vili za uravnavanje presnove krvnih maščob (vključno s statini). To je najpomembnejša ugotovitev randomizirane, dvojno slepe in s placebom kontrolirane raziskave, ki jo je skupina raziskovalcev iz 7 držav izpeljala med septembrom 2007 in aprilom 2009. Poročilo o rezultatih je bilo predstavljeno v marčni številki revije *Lancet* (*Lancet* 2010; 375: 998–1006).

Enainpetdeset bolnikov, starih vsaj 12 let, zdravljenih z največjim odmerkom zdravila za uravnavanje koncentracije krvnih maščob, ki so ga še lahko prenašali, so po naključnostnem izboru razporedili v 2 skupini. Skupina 34 bolnikov je vsak teden prejela odmerek 200 mg mipomersena v podkožni injekciji, skupina 17 bolnikov pa je namesto mipomersena prejela placebo. Skupini sta bili razmerno dobro uravnoteženi, povprečna starost bolnikov je bila nekaj več kot 30 let, skoraj 60% bolnikov je imelo klinično očitno aterosklerozo, nekaj več kot četrtini so poprej že opra-

vili revaskularizacijski poseg. Zdravljenje je trajalo 26 tednov in je bilo dvojno zaslepljeno.

Povprečna izhodiščna koncentracija LDL-holesterola je bila 11,4 mmol/l v skupini, ki je prejela mipomersen, in 10,4 mmol/l v skupini, ki je prejela placebo. Po 26 tednih zdravljenja z mipomersenom oziroma s placebom se je koncentracija LDL-holesterola znižala za 24,7% oziroma za 3,3%; razlika je bila prepričljivo statistično pomenljiva. Najpogostejši neželen učinek je bila reakcija na mestu vboda, ki je bila ob zdravljenju z mipomersenom pomenljivo pogostejša kot ob zdravljenju s placebom (76% proti 24%). Pri 4 bolnikih, ki so prejeli mipomersen, je prišlo do povečanja aktivnosti alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu na več kot 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, medtem ko v skupini, ki je prejela placebo, ni bilo nobenega takega primera.

ACC 2010: statini pomembno zmanjšajo umrljivost bolnikov s pljučno hipertenzijo?

American College of Cardiology, marec 2010

Statini imajo učinke tudi na žilni endotelij, zato bi utegnili biti koristni pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, vendar doslej ni bilo kliničnih raziskav, ki bi proučevale zdravljenje teh bolnikov s statini. Dr. Eric M. Bader in sodelavci z *Albert Einstein College of Medicine* v Bronxu (ZDA) so morebitne koristne učinke statinov skušali prepoznati z analizo podatkov iz bolnišnične podatkovne zbirke za vse bolnike s pljučno hipertenzijo, obravnavane v 5-letnem obdobju. Ugotovitve so predstavili v izboru za najboljši raziskovalni plakat vsakoletnega Znanstvenega srečanja *American College of Cardiology*, ki je letos potekalo od 13. do 16. marca v Atlanti.

Analiza, iz katere so bili izvzeti bolniki z okvaro delovanja levega prekata, koronarno boleznijo srca in sladkorno boleznijo, je zajela 696 bolnikov, ki niso prejeli statina, in 171 bolnikov, ki so prejeli statin. V povprečno 1.500 dneh sledenja je bila umrljivost bolnikov, ki so prejeli statin, manjša za 11,1 odstotnih točk kot umrljivost bolnikov, ki niso prejeli statina. Razlika je bila statistično pomenljiva. Raziskovalci so izračunali, da bi 1 smrt v tem obdobju preprečili z zdravljenjem 9 bolnikov, kar po njihovem mnenju izpostavlja statine kot pomembno zdravilo za te bolnike in upravičuje nadaljnje raziskave njihovega učinka v večjih randomiziranih kontroliranih raziskavah.

Povečanje javne dostopnosti avtomatskih zunanjih defibrilatorjev izboljša možnost za preživetje brez pomembne okvare živčevja po zastoju srca

The New England Journal of Medicine, marec 2010

Eden od pristopov k izboljšanju preživetja po zastoju srca zunaj bolnišnice je razmeščanje avtomatskih zunanjih defibrilatorjev na javnih mestih in usposabljanje prebivalstva za njihovo uporabo pred prihodom reševalcev. Na Japonskem je od leta 2004 z zakonom dovoljena uporaba teh naprav vsem državljanom, od leta 2005 pa je potekala tudi velika propektivna populacijska raziskava, katere namen je bil ovrednotiti korist povečanja dostopnosti avtomatskih zunanjih defibrilatorjev na državni ravni. Poročilo o rezultatih do konca leta 2007 je bilo objavljeno v marčni številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2010; 362: 994–1004).

V raziskavo so bili zajeti podatki za 312.319 odraslih bolnikov, ki so v omenjenem obdobju utrpeli zastoj srca zunaj bolnišnice. Od skupaj 12.631 bolnikov, pri katerih je prišlo do fibrilacije prekatov zaradi bolezn srca pred pričami, so pri 462 bolnikih (3,7%) priče med oživljanjem uporabile avtomatski zunanji defibrilator; ta delež se je skozi celotno opazovano obdobje povečal z 1,2% na 6,2%.

En mesec po dogodku je bilo živih z minimalno okvaro živčevja 14,4% vseh bolnikov s fibrilacijo prekatov zaradi bolezn srca in zastojem srca pred pričami, ter 31,6% bolnikov s fibrilacijo prekatov zaradi bolezn srca in zastojem srca pred pričami, ki so prejeli vsaj 1 sunek na javnem mestu dostopnega avtomatskega zunanjega defibrilatorja.

Zgodnja defibrilacija je bila pomenljiv napovednik preživetja brez okvare živčevja ne glede na izvajalca (priče dogodka ali reševalci), verjetnost za tak izid se je z vsako minuto podaljšanja časa do defibrilacije zmanjšala za 9% (razmerje obov 0,91; 95% razpon zaupanja 0,89–0,92). Z naraščanjem javne dostopnosti avtomatskih zunanjih defibrilatorjev z manj kot 1 na 4 ali več naprave na kvadratni kilometer naseljenega področja se je povprečni čas do sunka defibrilatorja skrajšal s 3,7 minut na 2,2 minute, povprečno število bolnikov, ki so preživeli zastoj srca z minimalno okvaro živčevja, pa se je povečalo z 2,4 na 8,9 na 10 milijonov prebivalcev.

Kognitivno vedenjsko zdravljenje izboljša oceno telesne oviranosti pri bolnikih s kronično bolečino v križu

Lancet, marec 2010

Bolečina v križu je z vidika javnega zdravja med najdražjimi zdravstvenimi težavami in eden najpogostejših vzrokov telesne oviranosti v razvitih državah. Skupina raziskovalcev iz več središč v Veliki Britaniji je v randomi-

zirani kontrolirani raziskavi *Back Skills Training Trial* ovrednotila korist skupinskega kognitivnega vedenjskega zdravljenja odraslih bolnikov s subakutno ali kronično bolečino v križu, ki so bili zaradi vsakodnevne boleči-

ne v križu in stegnih, okorelosti in omejene gibljivosti zmerno ovirani.

Merilom za vključitev v raziskavo je ustrezal 701 bolnik (povprečna starost 54 let, 60 % žensk). Bolnike, ki so bili obravnavani v 56 britanskih središčih splošne prakse, so po metodi naključnega izbora v razmerju 2 : 1 razporedili bodisi za skupinsko kognitivno vedenjsko zdravljenje bodisi za nadaljevanje dotedanje obravnave brez dodatnih terapevtskih ukrepov. Program kognitivnega vedenjskega zdravljenja je obsegal pogovor s posameznim bolnikom s svetovanjem (do 1,5 ure) in 6 skupinskih sej v trajanju 1,5 ure, ki so bile usmerjene v spremembo vedenja in prepričanj glede telesne aktivnosti in izogibanja aktivnosti. Rezultate so vrednotili raziskovalci, zaslepljeni glede razporeditve bolnikov, glavno merilo učinkovitosti sta bili sprememba ocene oviranosti po vprašalniku *Roland Morris* in sprememba ocene oviranosti po *Von Korffu* po 12 mesecih glede na izhodiščno vrednost.

V končno analizo so zajeli podatke za 85 % vseh bolnikov, je zapisano v poročilu v marčni številki revije *Lancet* (*Lancet* 2010; 375: 916–23). Po 12 mesecih je bila ocena po vprašalniku *Roland Morris* v skupini s kognitivnim vedenjskim zdravljenjem za povprečno 2,4 točke (95 % razpon zaupanja 1,89–2,84 točk) večja, v kontrolni skupini pa za povprečno 1,1 točke (0,39–1,72 točk) večja od izhodiščne vrednosti. Razlika je bila statistično pomenljivo v prid kognitivnemu vedenjskemu zdravljenju. Enako so ugotovili tudi glede ocene po *Von Korffu*, ki se je glede na izhodiščno vrednost izboljšala v skupini s kognitivnim vedenjskim zdravljenjem za povprečno 13,8 % (11,39–16,28 %), v kontrolni skupini pa za povprečno 5,4 % (1,99–8,90 %). Ekonomske analize so pokazale, da je bil program kognitivnega vedenjskega zdravljenja ob razmeroma majhnih dodatnih stroških (približno 3.000 GBP na pridobljen QALY) stroškovno učinkovit.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. januarja do 31. marca 2010

Diplomanti medicine

Hari Andrej	20. 1. 2010	Maguša Nataša	22. 2. 2010
Samardžić Amir	26. 1. 2010	Klešnik Maša	22. 2. 2010
Beharić Alma	27. 1. 2010	Lukanović Nina	24. 2. 2010
Kušar Maša	27. 1. 2010	Kovač Petra	1. 3. 2010
Trdan Matevž	10. 2. 2010	Turkalj Zoran	3. 3. 2010
Mlakar Mitja	11. 2. 2010	Vičič Maja	9. 3. 2010
Štruc Tadeja	16. 2. 2010	Slabe Nina	15. 3. 2010
Kukovič Jernej	18. 2. 2010	Šenica Nina	18. 3. 2010

Diplomanti dentalne medicine

Božič Marko	22. 1. 2010	Možina Andreja	23. 2. 2010
Knehtl Darjan	19. 2. 2010		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteke prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenka naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov info@medrazgl.si.

Naslovna stran naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

Izvleček in ključne besede. Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček naj obsega 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati, zaključki), izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Struktura članka. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

Tabele naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratic in okrajšav naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

Literatura. Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osebni dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

cine v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **članek v reviji:**

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

• **volumen s suplementom:**

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasakijski bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

• **številka s suplementom:**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

- **knjiga:**

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

- **poglavje v knjigi:**

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. The cat: diseases and clinical management. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's the kidney. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

- **poročila s kongresov:**

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

- **pravne listine in zakoni:**

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

- **internetna stran:**

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

- **podatkovna baza na internetu:**

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

- **neobjavljeni prispevek:**

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

UREDNIŠKO DELO

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Klemen Žiberna

Odgovorna urednica

Nina Hojs

Tehnični uredniki

Bogdan Vidmar, Nena Golob

Uredniški odbor

Petra Bavčar, Črt Jamšek, Kaja Jamšek,
Anja Kokalj, Grega Kragelj, Luka Kristanc,
Nina Rink, Tomaž Rus, Katja Stopar,
Ana Šubic, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

Medicinski razgledi
Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

Ključne besede

Inštitut za biomedicinsko informatiko,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

Javna agencija za knjigo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici

Tomaž Rus

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2010

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisanega privoljenja založbe je prepovedano.

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

Editor

Nina Hojs

Production Editors

Bogdan Vidmar, Nena Golob

Editorial Board

Petra Bavčar, Črt Jamšek, Kaja Jamšek,
Anja Kokalj, Grega Kragelj, Luka Kristanc,
Nina Rink, Tomaž Rus, Katja Stopar,
Ana Šubic, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevcar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

Medicinski razgledi
Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Tel., fax: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

Key Words

Institute for Biomedical Informatics,
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

Slovenian Book Agency
Faculty of Medicine, University of Ljubljana
Student Organization, University of Ljubljana

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

Front Cover

Tomaž Rus

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from the publisher.

From 127–236

Pages

Electrognathographic Assessment of the Area and Duration of the Chewing Cycle in Children during the Period of Deciduous Dentition and Early Mixed Dentition – Eva Vehovec, Igor Kopač	127
Microvesicles from Blood Plasma Observed by Electron Microscopy – Vid Šuštar, Mojca Frank, Vid Janša, Petra Sušanj, Henry Hägerstrand, Peter Veranič, Veronika Kralj - Igljič	137
Ovulation Induction in Assisted Reproduction Technologies – Marija Gačič, Veljko Vlasisavljevič, Helena Meden Vrtovec	145
Infections in the Elderly – Jerneja Videčnik Zorman, Vera Maraspin Čarman	157
Metatarsal Fractures – Andrej Hari, Igor Frangež, Dragica Maja Smrke	169
Axis: Exercise – Autonomic Nerve System – Cardiovascular System – Tomaž Šavli, Marjan Bilban	179
6-minute Walk Test – Luka Klemen, Katja Prokšelj	187
Can Alcoholic Cardiomyopathy be Reversible? – Mitja Letonja	193
Vocal Fold Nodules – Irena Hočever Boltežar	201
Experience of Reviewers of Student	209
Research Works at the Ljubljana Faculty of Medicine – Lijana Zaletel - Kragelj, Maja Bresjanac, Anton Grad, Fajko Bajrovič	
Reports	221
News	223
List of graduated students	231