



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 48 | Številka 4

Strani

Od 313–426

- | | |
|-----|--|
| 313 | ▶ Klinične, imunološke in genetske značilnosti bolnikov z avtoimunskim limfoproliferativnim sindromom v Sloveniji – Vesna Vidmar, Marina Zabukovec |
| 327 | ▶ Kardiogeni šok – Gregor Poglajen, Dušan Štajer |
| 339 | ▶ Mehanizmi zaščitnega delovanja rdečega vina pri preprečevanju razvoja ateroskleroze – Mojca Lunder, Lovro Žiberna |
| 353 | ▶ Obsmrtne izkušnje – Zalika Klemenc-Ketiš |
| 361 | ▶ Možnosti zdravljenja endometrioze – Renata Košir, Nina Slabe, Robert Pantar |
| 369 | ▶ Povzročitelji endemskih mikoz – Tadeja Matos |
| 383 | ▶ Soočanje mladostnika s kronično ledvično boleznijo – Ivana Kreft |
| 389 | ▶ Diferencialnodiaagnostična analiza primera bolnika z bilateralnimi pljučnimi infiltrati, hipoksemijo in hemoptizami – Zlata Remškar |
| 397 | ▶ Anamneza in klinični pregled pri odraslem bolniku z infekcijsko boleznijo – Janez Tomažič, Gabriele Volčanšek |
| 411 | ▶ Poročila |
| 413 | ▶ Novice |
| 423 | ▶ Seznam diplomantov |

Strani	Od 313–426
313	▶ Klinične, imunološke in genetske značilnosti bolnikov z avtoimunskim limfoproliferativnim sindromom v Sloveniji – Vesna Vidmar, Marina Zabukovec
327	▶ Kardiogeni šok – Gregor Poglajen, Dušan Štajer
339	▶ Mehanizmi zaščitnega delovanja rdečega vina pri preprečevanju razvoja ateroskleroze – Mojca Lunder, Lovro Žiberna
353	▶ Obsmrtno izkušnje – Zalika Klemenc-Ketiš
361	▶ Možnosti zdravljenja endometrioze – Renata Košir, Nina Slabe, Robert Pantar
369	▶ Povzročitelji endemskih mikoz – Tadeja Matos
383	▶ Soočanje mladostnika s kronično ledvično boleznijo – Ivana Kreft
389	▶ Diferencialnodiagnostična analiza primera bolnika z bilateralnimi pljučnimi infiltrati, hipoksemijo in hemoptizami – Zlata Remškar
397	▶ Anamneza in klinični pregled pri odraslem bolniku z infekcijsko boleznijo – Janez Tomažič, Gabriele Volčanšek
411	▶ Poročila
413	▶ Novice
423	▶ Seznam diplomantov

Vesna Vidmar¹, Marina Zabukovec²

Klinične, imunološke in genetske značilnosti bolnikov z avtoimunskim limfoproliferativnim sindromom v Sloveniji³

Clinical, Immunological and Genetic Characteristics of Patients with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtoimunske bolezni, limfoproliferativne motnje – imunologija – genetika

IZHODIŠČA. Avtoimunski limfoproliferativni sindrom je primarna imunska pomanjkljivost, za katero je značilna motnja v nadzoru imunskega odziva. Definiran je kot kronična nemaligna limfoproliferacija pri bolnikih s povišano vrednostjo dvojno negativnih celic T > 1 % in moteno apoptozo limfocitov *in vitro*. Etiologija bolezni ni popolnoma pojasnjena, spekter kliničnih manifestacij je zelo širok, natančni diagnostični kriteriji pa še niso postavljeni. **NAMEN.** Namen naše raziskave je bil razjasniti klinično, imunološko in genetsko ozadje bolnikov z avtoimunskim limfoproliferativnim sindromom v Sloveniji. **METODE.** V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki se vodijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani pod sumom na avtoimunski limfoproliferativni sindrom. Vključitveni kriteriji za našo raziskavo so bili: starost pod 18 let, prisotna vsaj ena klinična manifestacija avtoimunskega limfoproliferativnega sindroma ter pozitiven vsaj en laboratorijski imunološki test, značilen za avtoimunski limfoproliferativni sindrom. Retrospektivno smo pregledali vso klinično dokumentacijo o poteku bolezni in pridobili podatke o kliničnih, laboratorijskih in imunoloških značilnostih pri posameznih bolnikih. Podatke o kliničnih manifestacijah smo zbirali ob prvi prezentaciji bolezni in tekom dolgoročnega sledenja bolnika. Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo smo s pretočno citometrijo določili vrednosti limfocitnih subpopulacij, z metodo ELISA smo določili serumске vrednosti IL-10 ter opravili test apoptoze limfocitov. V genetskem laboratoriju smo opravili analizo nukleotidnih zaporedij genov za Fas in ligand Fas. **REZULTATI.** V študijo smo vključili 11 bolnikov. Trije bolniki so izpolnjevali dogovorno sprejete kriterije za diagnozo avtoimunski limfoproliferativni sindrom, 8 bolnikov pa je hkrati izpolnjevalo eno klinično in eno laboratorijsko merilo za avtoimunski limfoproliferativni sindrom, vendar niso zadostili predlaganim kriterijem za diagnozo avtoimunski limfoproliferativni sindrom. **ZAKLJUČKI.** Avtoimunski limfoproliferativni sindrom ima zelo raznoliko klinično prezentacijo, ki se pogosto ne izrazi ob prvem pojavu bolezni, ampak tekom let. Značilni imunološki testi so povišana vrednost IL-10, prisotnost več kot 1 % dvojno negativnih celic T in motena apoptozo limfocitov *in vitro*. Nobeden od teh testov ni pozitiven pri vseh bolnikih, zato je potrebno napraviti celotno serijo testov. Genetske analize ne kažejo, da je najpogostejša mutacija gena za Fas pri avtoimunskega limfoproliferativnem sindromu v Sloveniji. Predlagamo protokol preiskav, ki naj se opravijo pri bolnikih s sumom na avtoimunski limfoproliferativni sindrom.

¹ Vesna Vidmar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

² Marina Zabukovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

³ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2008.

ABSTRACT**KEY WORDS:** autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders – immunology – genetics

BACKGROUND. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a primary immunodeficiency disorder characterized by immune dysregulation. ALPS is defined as chronic, non-malignant lymphoproliferation in patients with double-negative T cell (DNT) expansion over 1% and defective lymphocyte apoptosis. The etiology of the disease has not been fully explained; the spectrum of its clinical manifestations is broad and the exact diagnostic criteria have not yet been established. **AIM.** Our goal was to define the clinical, immunological and genetic background of ALPS patients in our country. **METHODS.** The study included all patients under suspicion of ALPS treated at the University Children's Hospital in Ljubljana. The criteria established by the investigators were: age under 18 years and presence of at least one clinical manifestation and at least one immunological finding characteristic for ALPS. The study was retrospective and involved a review of clinical documentation. Information about clinical, immunological and laboratory findings was collected for every patient, from the time of first presentation of the disease. The patients were followed up to the last clinical examination. At the Institute of Microbiology and Immunology, lymphocyte subtypes were quantified by flow cytometry, serum values of IL-10 were evaluated using the ELISA method, and apoptotic cell death was assessed. At the genetic laboratory, the nucleotide sequences of the Fas gene which encodes Fas protein and Fas ligand gene were analysed. **RESULTS.** The study included 11 patients. Three of them fulfilled all diagnostic criteria for ALPS. The other 8 patients fulfilled the criteria determined by the investigators. This means that they had one clinical and one laboratory finding characteristic for ALPS, but did not fulfil all of the criteria needed for the diagnosis of ALPS. **CONCLUSION.** ALPS is a variable clinical condition with manifestations that can present later in life. The characteristic immunological findings include elevated serum values of IL-10, the presence of DNT cells and defective lymphocyte apoptosis *in vitro*. Not all tests are positive in every patient and for this reason a whole series of tests should be made. In our study, genetic analyses revealed that the most common mutation in Slovenia is not in the gene encoding Fas protein. A protocol of diagnostic procedures was also developed to be used whenever ALPS is suspected.

UVOD

Avtoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS) je primarna imunska pomanjkljivost, za katero je značilna motnja v nadzoru imunskega odziva. Klinične manifestacije ALPS so kronična splenomegalija, limfadenopatija in avtoimunski fenomeni, predvsem imunske posredovane citopenije. Laboratorijsko je za bolezen značilna ekspanzija redkega podtipa limfocitov v periferni krvi in tkivih – celice T, ki izražajo T-celični receptor α/β (TCR $\alpha/\beta+$), ne izražajo pa nobenega izmed koreceptorjev CD4 ali CD8 (CD4-/CD8-), zato te celice imenujemo dvojno negativne celice T (DNT) (1–4).

Pojavlja se pri obeh spolih enako pogosto in ni vezan na nobeno raso. Bolezen se najpogosteje klinično izrazi zgodaj v otroštvu, pov-

prečna starost ob pojavu simptomov je 2 leti. Le redko so bolniki ob nastopu bolezni starejši od 15 let (3). Gre za redko bolezen, ki je bila definirana pred kratkim in v literaturi še ni dostopnih podatkov o pojavnosti. Od leta 1967, ko sta Canale in Smith bolezen prvič opisala, se je število znanih pacientov z ALPS v svetu povzpelo nad 200, točnih podatkov za Slovenijo do izvedbe naše raziskave nismo imeli (5).

KLINIČNE MANIFESTACIJE

Limfadenopatija je značilen klinični znak, skoraj vsi bolniki imajo daljša obdobja tipnih, nebolečih bezgavk. Velikost povečanih bezgavk je različna, značilno pa je, da se ob prehodu v adolescenco znatno zmanjšajo. Primarno so ponavadi povečane vratne ter pazdušne

bezgavke (2, 6). Bolniki ponavadi razvijejo splenomegalijo še preden dopolnijo 5 let. Velikost vranice se lahko s časom spreminja. Nekoč so v terapevtske namene pogosto izvajali splenektomijo, danes to izvajajo le izjemoma (3, 6). Blaga do zmerna hepatomegalija je pri bolnikih z ALPS pogosta, le redko pa se pojavi motnje funkcije jeter (6).

Avtoimunski odziv pri bolnikih z ALPS je večinoma usmerjen proti krvnim celicam. Avtoimunska hemolitična anemija (AIHA) s pozitivnim direktnim Coombsovim testom je najpogostejši avtoimunski zaplet, sledi avtoimunska trombocitopenija (ITP), avtoimunska nevtropenija se pojavlja redkeje. Mnogo redkeje so prisotni drugi avtoimunski fenomeni – glomerulonefritis, Guillain-Barréjev sindrom ter ponavljajoči kožni izpuščaji (koprivnica, nespecifični vaskulitis). Drugi, redko opisani avtoimunski zapleti so artritis, hepatitis, biliarna ciroza, uveitis, ulkusi, pljučni infiltrati in vaskulitis (8).

Pogostnost limfomov pri bolnikih z ALPS je okoli 10 %. Bolniki z ALPS tipa 1a imajo 14-krat večjo možnost, da razvijejo ne-Hodgkinov limfom in 51-krat večjo možnost, da razvijejo Hodgkinovo bolezen (10).

IMUNOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Ključnega pomena za diagnozo ALPS je fenotipizacija limfocitov iz vzorca periferne krvi. V periferni krvi so povišane vrednosti celic CD3+ T. Njihove vrednosti presegajo vsoto celic CD4+ in CD8+, kar nakazuje ekspanzijo običajno maloštevilnih celic CD4–CD8– T. Normalno ta populacija predstavlja do 1 % vseh celic CD3+ T, bolniki z ALPS pa imajo običajno 1–60 % celic DNT. Te celice izločajo velike količine liganda Fas in interlevkina-10 (IL-10). Najverjetneje predstavljajo populacijo starih celic T, ki niso bile izločene z apoptozo. Kljub temu, da so te celice pri ALPS prisotne v večjem številu, pa verjetno niso primarni vzrok za razvoj avtoimunskih fenomenov (4, 13).

Imunološki profili pacientov z ALPS kažejo še številna druga odstopanja. Značilna je relativna limfocitoza celic B in T. Povišane so vrednosti aktiviranih celic T, ki izražajo HLA-DR, ter celic T, ki izražajo CD57. Vrednosti celic ubijalk (NK) so normalne. Vredno-

sti regulatornih celic T (CD4+CD25+) so znižane, prav tako je zmanjšan delež spominskih limfocitov B (CD19+CD27+). Razmerje med celicami T pomagalkami (CD3+CD4+) in citotoksičnimi limfociti T (CD3+CD8+) je znižano. Zelo značilen je citokinski profil Th2 (celice T pomagalke 2) z znižanim *in vitro* izločanjem citokinov Th1: IL-2, IL-12, interferona- γ ter povišanim izločanjem citokinov Th2: IL-4, IL-5 in IL-10. Predvideva se, da je citokinski profil Th2 odgovoren za razvoj avtoimunskih fenomenov pri ALPS (13, 14).

Pogosto je prisotna poliklonska hiperimunoglobulinemija G in A, vrednosti serumskih IgM pa so znižane (5).

Produkcija avtoproteiteles pri ALPS je zelo pogost pojav. Avtoproteitelesa so najpogosteje usmerjena proti eritrocitom in trombocitom, redkeje so prisotna antinevtrofilna, antifosfolipidna in antinuklearna protitelesa ter nizki titri avtoproteiteles proti gladkim mišicam (13, 14).

Kljub dramatičnemu povečanju limfatičnih organov je imunski odziv na okužbe pri bolnikih z ALPS ponavadi dober, vsaj dokler se zapletov bolezni ne začne zdraviti z imunosupresivnimi zdravili. Le redko pride do težjih potekajočih oportunističnih okužb (13, 14).

MOLEKULARNA REGULACIJA APOPTOZE LIMFOCITOV

Apoptoza zagotavlja imunsko homeostazo in zmanjša potencialni odziv proti lastnim antigenom tako, da po aktivaciji in ekspanziji limfocitov omeji njihovo akumulacijo. Poznajo dva glavna mehanizma apoptoze – pasivno apoptozo, ki jo sprožijo mitohondrijski mehanizmi po odtegnitvi IL-2, ter aktivno apoptozo, ki se sproži s posebnimi membranskimi receptorji – receptorji smrti. Ti receptorji spadajo v receptorsko superdružino faktorja tumorske nekroze (TNF). Funkcionalna celična domena, imenovana domena smrti (angl. *Death domain, DD*), karakterizira nekatere od teh receptorjev, npr. TNFR-1, TNFR-2, Fas (5).

Fas, imenovan tudi APO-1 oz. CD95, je najbolj poznan receptor smrti in najbolj učinkovit sprožilec apoptoze pri limfocitih. Izražen je na površini limfocitov T in B, ligand Fas pa le na limfocitih T. Aktivacija receptorja Fas ob vezavi liganda Fas se odrazi v trimerizaciji

receptorja. Na intracelularni strani se na DD receptorja smrti s svojimi DD vežejo adaptor-ski proteini, npr. FADD (angl. *Fas associated death domain protein*), ki poleg lastne DD vsebuje tudi efektorske domene smrti (angl. *Death effector domain, DED*). Nastane signalni kompleks DISC (angl. *Death inducing signaling complex*), ki omogoča povezavo FADD s prokaspazo 8 in/ali prokaspazo 10. Prokaspazi se ob formiranju signalnega kompleksa DISC spremenita v aktivno obliko, kaspazo 8 oz. kaspazo 10. Aktivirani kaspazi 8 in 10 nato aktivirata druge efektorske prokaspaze ter tako sprožita kaspazno kaskado, ki vodi v apoptozo (15, 16).

Apoptoza vključuje mnogo beljakovin in je uravnavana na različnih nivojih. Morfološka ali funkcionalna okvara katerega koli izmed proteinov lahko povzroči motnjo apoptoze.

Povezavo med ALPS in moteno apoptozo limfocitov so dokazali s funkcijskim testom učinkovitosti apoptoze. Celice so najprej stimulirali z IL-2, nato so dodali protitelesa proti Fas. Število preživelih celic pri bolnikih z ALPS

je bilo znatno višje kot pri zdravih kontrolah, kar kaže na moteno apoptozo (3).

GENETSKI DEFEKTI V APOPTOTSKI POTI

Pri večini bolnikov gre za mutacijo genov, ki kodirajo proteine poti Fas, tj. mediatorja programirane celične smrti oz. apoptoze. Prva odkritja na tem področju sežejo v leto 1992, ko so odkrili podobnosti med bolniki z ALPS ter mišmi z mutacijami *lpr* in *gld*. Pri miših *lpr* so identificirali transverzijo 768 T-A v genu Fas, posledica katere je substitucija dveh aminokislin v citoplazmatskem delu proteina. Genetski vzrok fenotipa *lpr* je torej avtosomno recesivna mutacija, ki povzroči izjemno znižan delež proteina Fas. Klinično so pri miši *lpr* opazili limfadenopatijo, hipergamaglobulinemijo, prisotna številna avtoprotitelesa in kopičenje celic DNT, podobno kot pri bolnikih z ALPS (34). Kasneje so ugotovili, da gre pri miših *gld* za defekt v FasL, ki se v fizioloških pogojih poveže s Fas in inducira apoptozo. Leta 2004 (Puck in Strauss) je bil predlagan

316

Tabela 1. Klasifikacija avtoimunskega limfoproliferativnega sindroma (ALPS).

	ALPS Ia	ALPS Ib	ALPS II		ALPS III
Mutacija na genu	TNFRSF 6	TNFSF 6	CASP10	CASP8	Neznan
Vrsta mutacije	Najpogosteje gre za mutacije znotraj domene smrti (DD); le-te imajo najvišjo penetranco. Možne so multiple mutacije, ki povzročajo znižano ekspresijo Fas.	84 baznih parov dolga deležja znotraj eksona 4.	Heterozigotne mutacije, substitucije aminokislin.	Homozigotne mutacije.	Ni prisotnih mutacij v aktivaciji apoptotske poti, posredovane s Fas.
Protein	Fas	ligand Fas	Kaspaza 10	Kaspaza 8	Neznan
Posebnosti	Le približno 70 % nosilcev mutacij razvije klinično sliko. Pri bolnikih z ALPS so odkrili tudi mutacije izrezovanja (ležijo na meji med introni in eksoni).	Do sedaj opisan le en primer, pri moškem s sistemskim lupusom eritematosusom in limfadenopatijo; bolnik ni imel povišanih DNT in splenomegalije.	CASP10: Mutacija je povzročila ↓ aktivnost kaspaze in s tem motnjo v apoptotskih kaskadah preko vseh znanih receptorjev. Pri bolnikih je prišlo do težje klinične slike v primerjavi z drugimi tipi ALPS, huda hemolitična anemija, trombocitopenija, optični nevritis in meningitis.	Odkrili pri 2 sorodnikih s ponavljajočimi okužbami zgornjih in spodnjih dihal, okužbami z virusom herpes simplex in nezadostnim imunskim odzivom.	Bolniki imajo klinično sliko, ki močno spominja na ALPS. Obstaja verjetnost, da gre za motnje na ravni drugih receptorjev, zadolženih za apoptozo limfocitov, kot so Trail-R, DR3, DR6.

TNFRSF – družina receptorjev za faktor tumorske nekroze, TNFSF – družina ligandov za faktor tumorske nekroze, CASP 10 – kaspaza 10, CASP 8 – kaspaza 8, DNT – dvojni negativne celice, Trail-R – receptor indukcije apoptoze, povezan s faktorjem tumorske nekroze, DR 3 in DR 4 – receptorja smrti.

klasifikacijski sistem za genotipe bolnikov z ALPS (tabela 1). ALPS Ia vključuje bolnike z mutacijo v genu Fas, ki vodi v motnje izražanja ali funkcionalnosti proteina Fas. Ta tip predstavlja okoli 79% vseh bolnikov z ALPS (25). Bolniki, ki izpolnjujejo klinične in imunološke kriterije za diagnozo ALPS, nimajo pa defekta v genu Fas, imajo lahko prisotne mutacije v katerem koli izmed ostalih genov, ki kodirajo beljakovine, udeležene v apoptotski poti. Pri ALPS Ib gre za mutacijo v genu za FasL. Prva taka mutacija je bila opisana pri odraslem bolniku z atipičnim lupusom (34). Bolniki z diagnozo ALPS in znanim defektom v kaspazah 10 ali 8 sodijo v skupino ALPS II. ALPS III pa vključuje vse bolnike, ki klinično in imunološko izpolnjujejo kriterije za ALPS, genetskih defektov v apoptotskih poteh pa pri njih še nismo odkrili. V študijah so bili opisani tudi primeri bolnikov z nekaterimi lastnostmi ALPS, pri katerih niso uspeli potrditi motnje v apoptozi (20).

NAMEN

Namen naše raziskave je bil razjasniti klinično, imunološko in genetsko ozadje bolnikov z ALPS v Sloveniji. Pri bolnikih, ki smo jih vključili v študijo, smo nameravali ugotoviti klinične in imunološke značilnosti ob prvi prezentaciji bolezni ter v času dolgoročnega spremljanja. Zaradi možnih raznolikih kliničnih manifestacij ALPS smo v raziskavo želeli vključiti tudi bolnike z nepojasnjenimi avtoimunskimi citopenijami, pri katerih so bile ugotovljene imunološke značilnosti ALPS. Poleg tega smo nameravali v Genetskem laboratoriju na Pediatrični kliniki v Ljubljani vpejati metodo za genetsko testiranje pri bolnikih z ALPS, opraviti genetske analize in ugotoviti prisotnost mutacij v genih, ki kodirajo beljakovine, udeležene pri apoptozi imunskih celic.

HIPOTEZE

- pri bolnikih z ALPS se pojavljajo raznolike klinične manifestacije v različnih starostnih obdobjih,
- značilni imunološki izvidi pri bolnikih z ALPS so povišana vrednost IL-10, prisotnost celic DNT nad 1% in motena apoptoza limfocitov *in vitro*,

- najpogostejša genetska okvara pri bolnikih z ALPS v Sloveniji je mutacija v genu za Fas.

METODE

Zasnova raziskave

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki se vodijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani pod sumom na ALPS. Vključitveni kriteriji za našo raziskavo so bili: starost pod 18 let, prisotna vsaj ena klinična manifestacija ALPS ter pozitiven vsaj en laboratorijski imunološki test, značilen za ALPS.

Pri načrtovanju raziskave smo upoštevali načela Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku in načela slovenskega Kodeksa medicinske deontologije. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

Klinične metode

Retrospektivno smo pregledali vso klinično dokumentacijo o poteku bolezni in pridobili podatke o kliničnih, laboratorijskih in imunoloških značilnostih pri posameznih bolnikih. Za potrebe raziskave smo podatke zbirali v podatkovno zbirko v programu Microsoft Excel. Podatke o kliničnih, laboratorijskih in imunoloških značilnostih smo zbirali od prve prezentacije bolezni (definirane kot datum prvega pregleda plus tri mesece) ter manifestacije, ki so se pojavile v času sledenja bolnika. Čas sledenja je bil definiran kot obdobje od prve prezentacije bolnika do zadnjega pregleda v ambulanti ali na oddelku Pediatrične klinike.

Imunološki testi

Izolacija limfocitov

Mononuklearne celice smo izolirali iz levkocitnega koncentrata z metodo Ficoll-Hypaque.

Limfocitne subpopulacije smo določili tako, da smo levkocitne antigene (antigene CD) na površini limfocitov označili z monoklonskimi protitelesi, označenimi z različnimi fluorokromi. Celice lahko označimo z več monoklonskimi protitelesi hkrati, tako prikazemo, katere kombinacije antigenov izražajo posamezne celice. Na enak način smo določili prisotnost receptorja Fas.

Funkcijski test za apoptozo limfocitov

V prvem koraku limfocite aktiviramo z nameonom povzročitve apoptoze. Nato s pomočjo barvil po 48 urah ločimo apoptotične celice od nekrotičnih, vrednosti smo izmerili na pretočnem citometru.

Določanje citokina IL-10

Vrednosti IL-10 smo določili z encimsko imunskim testom (ELISA).

Genetski testi

Glede na pogostost mutacij pri ALPS smo najprej iskali le-te na genu za Fas, značilne za ALPS tipa Ia. Ker so bili testi pri večini naših bolnikov negativni, smo pregledali še gen za FasL (ALPS Ib).

Izolacija genske DNA

Genomsko DNA smo iz periferne krvi izolirali s setom Flexi Gene DNA isolation kit (Qiagen, Nemčija) po navodilih proizvajalca. Izolirano genomsko DNA smo shranili pri 4 °C.

Pomnoževanje fragmentov DNA z verižno reakcijo s polimerazo (metoda PCR)

Vseh 9 eksonov gena za Fas in vse 4 eksone gena za FasL smo ločeno pomnožili z verižno reakcijo s polimerazo – PCR (angl. *Polymerase Chain Reaction*) na aparatu GenAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, ZDA).

Gelska elektroforeza produktov PCR

Za preverjanje uspešnosti reakcije s PCR in za ocenjevanje koncentracije pomnoženega odseka DNA v reakciji smo uporabljali elektroforezo na 2 % agaroznem gelu. Po končani elektroforezi smo prisotnost produktov preverili pod UV-svetlobo (305 nm).

Razsoljevanje in koncentriranje DNA s kompletom Quiagen

Raztopino pomnoženega odseka DNA smo očistili in koncentrirali s kompletom QIAquick PCR purification kit (Qiagen, Nemčija) po navodilih proizvajalca.

Določevanje nukleotidnega zaporedja odsekov DNA

Odsekom DNA, ki smo jih pomnožili z reakcijo PCR in nato očistili s kompletom Quiagen, smo določili nukleotidno zaporedje po modificirani Sangerjevi metodi (Sanger et al., 1997).

Analiza sekvenčnih produktov je potekala v napravi ABI PRISM® 310 Genetic Analyser (PE Applied Biosystems, ZDA). Spremembe v nukleotidnem zaporedju smo določili s primerjavo z zaporedjem gena, objavljenega v bazi zaporedij GenBank, ki jo vzdržuje Nacionalni inštitut za zdravje v ZDA (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov>).

REZULTATI

Vključitvene kriterije za raziskavo je izpolnjevalo 11 bolnikov, od tega 7 dečkov in 4 deklice s povprečno starostjo 7,9 let. V tabeli 2 so prikazane klinične manifestacije in rezultati imunoloških testov pri naših bolnikih.

Tp je definirana kot število trombocitov pod $150 \times 10^9/L$, Np je definirana kot delež nevtrofilnih granulocitov pod 0,4, anemija je definirana kot koncentracija Hb pod 120 g/L in monocitoza kot delež monocitov nad 0,1. Normalne vrednosti za IL-10 v serumu so do 10,8 pg/mL, normalne vrednosti celic DNT do 1%. Za imunoglobuline so vrednosti prilagojene glede na starost bolnikov.

Klinične manifestacije

Kriterije za vključitev v našo raziskavo je izpolnjevalo 11 otrok, pri katerih sta bili hkrati prisotni vsaj ena klinična in ena imunološka manifestacija, značilni za ALPS. Pet bolnikov se redno vodi v Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, 6 bolnikov pa se vodi na Kliničnem oddelku za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Trije bolniki so izpolnjevali dogovorno sprejete kriterije za diagnozo ALPS, 8 bolnikov pa je hkrati izpolnjevalo eno klinično in eno laboratorijsko merilo za ALPS, vendar niso zadostili dogovorno sprejetim kriterijem za diagnozo ALPS (1–3, 25).

Tabela 2 prikazuje klinične manifestacije pri naših bolnikih v času prve prezentacije bolezni in v času sledenja. Sliki 1 in 2 prikazujeta razporeditev le-teh.

Tabela 2. Prikaz kliničnih manifestacij in imunoloških testov pri naših bolnikih v času prve prezentacije boleznin in v času sledenja.

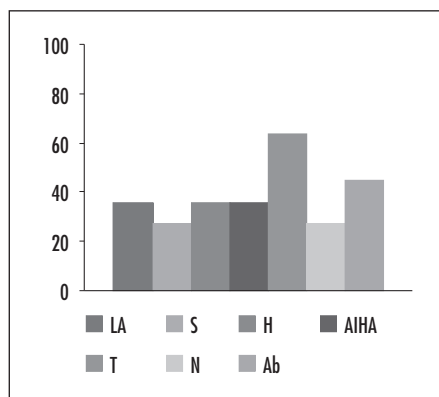
		B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	
Prva prezentacija bolezni	Znaki limfoproliferacije	LA	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
		S	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
		H	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	Avtoimunost	AIHA	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
		Tp	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+
		Np	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
		Ab	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+
		Drugo	reakcija na cepljenje, ↑ T, urtikarialen izpuščaj		petehije		petehije, bolečine v sklepih		petehije, bolečine v kolenskih, gležnjih	petehije	mastocitoza, sum na celiakijo		petehije
	Imunološki testi	DNT (%)	↑	↑	↑	/	/	/	/	↑	↑	N	↑
		IL-10 (pg/ml)	↑	↑	↑	/	/	/	/	/	↑	/	/
		IgA (g/L)	N	N	N	↑	N	↑	/	N	↓	N	N
		IgG (g/L)	↑	↑	↑	↑	N	↑	/	N	↓	N	↓
		IgM (g/L)	↑	N	↑	N	↑	↑	/	N	↑	N	N
V času sledenja	Znaki limfoproliferacije	LA	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	
		S	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
		H	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
		AIHA	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+
	Avtoimunost	Tp	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
		Np	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
		Ab	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
		Drugo	poliartritis		petehije po celem telesu		petehije, Henoch-Schönlein v sklepih, purpura		petehije, bolečine v kolenskih, gležnjih	petehije	mastocitoza, nevrodermitis, astma		petehije po celem telesu
	Imunološki testi	DNT (%)	N	↑	/	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
		IL-10 (pg/ml)	N	↑	N	↑	N	N	N	/	↑	↑	N
		IgA (g/L)	N	N	N	↑	↑	N	N	/	↓	N	N
		IgG (g/L)	↑	N	N	↑	↑	N	↑	/	↓	N	N
		IgM (g/L)	N	N	↑	N	N	N	N	/	↑	N	N

LA – limfadenopatija, S – splenomegalija, H – hepatomegalija, AIHA – avtoimska hemolitična anemija, Tp – trombocitopenija, Np – nevtropenija, Ab – protitelesa, N – normalna vrednost, B – bolnik, T – telesna temperatura, DNT – dvojno negativne celice T.

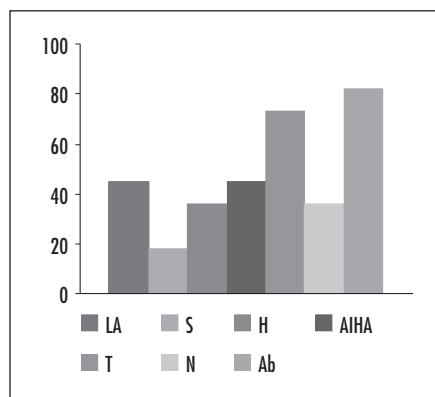
V večini primerov ni prisotnih nobenih avtoimunskih bolezni v družini. Družinske anamneze so večinoma brez posebnosti. Pri bolniku 3 je bil pri materi v nosečnosti ugotovljen latentni lues, po očetovi strani je prisotna sladkorna bolezen tipa I. Pri bolniku 10

ima mati vitiligo, težave s ščitnico, alergijo na kovine ter boleče male sklepe rok.

Spremljali smo tudi razvoj otroka. Pri nobenem od naših bolnikov v razvoju nismo opazili nepravilnosti.



Slika 1. Klinične manifestacije ob prvi prezentaciji bolezni. LA – limfadenopatija, H – hepatomegalija, S – splenomegalija, T – trombocitopenija, AIHA – avtoimunska hemolitična anemija, N – nevtropenija, Ab – protitelesa.



Slika 2. Klinične manifestacije v času sledenja bolnikov. LA – limfadenopatija, H – hepatomegalija, S – splenomegalija, T – trombocitopenija, AIHA – avtoimunska hemolitična anemija, N – nevtropenija, Ab – protitelesa.

Pri večini bolnikov smo v času sledenja opazili, da so velikokrat prebolevali okužbe. Pri 8/11 bolnikov je šlo za okužbe respiratornega trakta, pri 3/11 za okužbe gastrointestinalnega trakta. Bolnik 3 je preboleval hudo okužbo z virusom CMV, ki se je pojavila v času zdravljenja z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov in mifofenolat mofetilom.

Večina bolnikov (91 %) je bila v času sledenja na terapiji z imunosupresijskimi zdravili. 9 bolnikov (82 %) je dobivalo sistemski kortikosteroid metilprednizolon *per os*, 64 % je dobivalo intravenske imunoglobuline, 27 % bolnikov je prejelo intravensko terapijo z monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituximab), dva bolnika (18 %) sta dobivala mifofenolat mofetil *per os* in en bolnik metotreksat *per os*.

Imunološki testi

Vrednosti celic DNT nad 1 % so imeli vsi bolniki iz naše kohorte (100 %). Ob prvi prezentaciji bolezni je imelo 6 bolnikov (55 %) povišane vrednosti celic DNT, ob zadnjem testiranju je imelo 9 bolnikov vrednosti celic DNT povišane (82 %), en je imel normalne vrednosti, pri enem testa nismo ponovili (tabela 2).

Vrednosti IL-10 so imeli ob prvi prezentaciji povišane vsi bolniki, pri katerih je bil test opravljen. Ob zadnjem testu so imeli IL-10 povišan štirje bolniki (36 %), najbolj bol-

nik 10. Vrednosti IgA sta imela ob prvi prezentaciji povišane dva bolnika, ob zadnjih preiskavah sta imela prav tako povišane vrednosti dva bolnika (18 %). IgG je imelo ob prvi prezentaciji povišane 6 bolnikov (55 %), ob zadnjih preiskavah pa štirje (36 %). Noben bolnik ni imel znižanih vrednosti IgM.

Vrednosti limfocitov T (CD3+) je imel ob prvi prezentaciji bolezni povišane le en bolnik (bolnik 9), ob zadnjih preiskavah pa sta imela povišane vrednosti dva bolnika. Celice T pomagalke (CD3+CD4+) so bile ob prvi prezentaciji znižane pri petih bolnikih, ob zadnjem testiranju so imeli štirje bolniki nižje vrednosti. Ob pojavu bolezni je imelo pet bolnikov povišane vrednosti citotoksičnih limfocitov (CD3+CD8+), razmerje med celicami CD3+CD4+ in CD3+CD8+ je imelo pet bolnikov znižano. Ob zadnjem testiranju je imel le 1 bolnik povišane vrednosti celic CD3+CD8+, znižano razmerje med celicami CD3+CD4+ in CD3+CD8+ sta imela ob zadnjem testu dva bolnika. Vrednosti celic CD3+HLA-DR+ sta ob prvi prezentaciji imela povišane dva bolnika, ob zadnjem testiranju so bile vrednosti povišane pri dveh bolnikih. Vrednosti limfocitov B so pri večini bolnikov v mejah normale, enako tudi vrednosti celic NK.

Apoptoza je okvarjena pri treh bolnikih (bolnik 1, 3 in 4), pri ostalih *in vitro* test apoptoze ne odstopa od normale. Receptor Fas je

bil primerno izražen na površini limfocitov T pri vseh bolnikih.

Genetski testi

Zaporedja začetnih oligonukleotidov, uporabljenih za pomnoževanje eksonov gena za Fas in FasL, smo izbrali z internetnim orodjem (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi), tako da je posamezen par začetnih oligonukleotidov vključeval celoten ekson (dva eksona) in pripadajoče eksonsko intronske regije.

Genetske analize gena za Fas in FasL smo opravili pri 6 bolnikih. Šest bolnikov (bolniki 1, 2, 3, 5, 8 in 9) je bilo testiranih za mutacijo gena, ki kodira receptor Fas, in štirje bolniki (bolniki 1, 2, 3 in 9) za mutacijo gena, ki kodira ligand Fas. Mutacije nismo dokazali. Tudi pri ostalih bolnikih nismo našli sprememb nukleotidnih zaporedij v genih za Fas in FasL.

Trenutno potekajo nadaljnje analize genov za Fas in FasL pri ostalih petih bolnikih.

RAZPRAVLJANJE

ALPS je redka primarna imunska pomanjkljivost, za katero je značilna motnja v nadzoru imunskega odziva. Klinična slika bolezni je bila prvič opisana leta 1969, šele v zadnjem desetletju pa so natančneje opredelili imunske in genetske značilnosti pri tem sindromu. Kljub izrazitemu napredku v zadnjih letih povezava med genotipom in fenotipom pri bolnikih z ALPS še vedno ni povsem pojasnjena. Pri večjem delu bolnikov s klinično sliko ALPS tako še vedno ne poznamo natančnega genetskega vzroka bolezni, po drugi strani pa so za ALPS tipične genetske okvare opisali tudi pri bolnikih z neznačilnim potekom bolezni. Večina raziskav pri bolnikih z ALPS je bila opravljena v razvitih državah zahodne Evrope in ZDA, naša raziskava pa je prva sistematična analiza kliničnih, imunoloških in genetskih značilnosti pri bolnikih s sumom na ALPS v Sloveniji.

V raziskavo smo vključili vse otroke, ki so izpolnjevali vsaj eno klinično in eno imunološko merilo za diagnozo ALPS. Skupno smo na Pediatrični kliniki v Ljubljani odkrili 11 otrok, ki so izpolnjevali omenjene vključitvene kriterije. V objavljenih raziskavah so

bili znaki limfoproliferacije med najpogostejšimi kliničnimi manifestacijami pri bolnikih z ALPS. Pri večini bolnikov, opisanih v študijah, gre za kronično obliko limfoproliferacije. V naši raziskavi smo pri 7 bolnikih (64%) potrdili prisotnost ene od oblik limfoproliferacije. Pri 6 bolnikih (55%) so bili znaki limfoproliferacije prisotni že v času prve prezentacije bolezni in le pri enem bolniku je v času sledenja prišlo do izboljšanja. Najpogosteje se je pojavljala limfadenopatija, pri čemer so bile pri večini bolnikov povečane vratne, pazdušne in dimeljske bezgavke. Poleg povečanih bezgavk smo kot znak limfoproliferacije ugotovili tudi hepatomegalijo pri približno eni tretjini bolnikov in splenomegalijo pri eni četrtini vseh bolnikov. V diferencialno diagnozo limfoproliferacije sodijo maligna obolenja, ki se pri bolnikih z ALPS pojavljajo pogosteje kot v zdravi populaciji. Zato smo pri 4 bolnikih (bolniki 2, 3, 4 in 9) opravili aspiracijsko biopsijo povečanih bezgavk in pri vseh štirih je bilo potrjeno, da ne gre za maligno spremenjene bezgavke.

Med imunološkimi testi smo pri naših bolnikih spremljali delež celic DNT v periferni krvi, vrednost serumskega IL-10 in funkcijski test apoptoze. Pri vseh 11 bolnikih smo odkrili povišane vrednosti celic DNT. Opazili smo, da je bil v skupini 8 bolnikov, ki niso izpolnjevali dogovornih kriterijev za ALPS, razpon vrednosti celic DNT celo večji kot pri ostalih 3 bolnikih, ki so izpolnjevali dogovorne kriterije za ALPS. Pri bolniku 1 smo v času sledenja opazili upad celic DNT, kar lahko morda pripišemo dejstvu, da je prejemal zdravljenje s sistemskimi glukokortikosteroidi. Samo na podlagi vrednosti celic DNT torej ne moremo potrditi ali ovreči suma na ALPS, je pa pomemben orientacijski test, predvsem za bolnike, ki imajo izražene le posamezne klinične manifestacije ALPS.

Za celice DNT je značilno, da izločajo velike količine IL-10, zato imajo bolniki z ALPS običajno povišane vrednosti IL-10. Šest bolnikov v naši kohorti je imelo povišane vrednosti IL-10, ob tem so imeli hkrati povišane tudi vrednosti celic DNT. Najbolj izstopa vrednost pri bolniku 10, ki je imel v času testiranja zagon bolezni, kar lahko razložimo z dejstvom, da vrednost IL-10 v drugi fazi močnega vnetja močno naraste. Pri 5 bolnikih,

ki so imeli povišane vrednosti celic DNT, smo ugotovili normalne vrednosti IL-10, kar ne kaže na neposredno povezavo med vrednostjo celic DNT in nivojem IL-10 v serumu.

Vloga celic DNT pri razvoju avtoimunskih fenomenov še ni popolnoma jasna. Po nekaterih domnevah naj ne bi bile primarni vzrok za razvoj avtoimunskih fenomenov, po drugih pa bi celice DNT lahko sprožale avtoimunski odziv. V naši raziskavi nismo ugotovili povezave med vrednostjo celic DNT in intenzivnostjo avtoimunskih manifestacij. Glede na hipoteze, da je citokinski profil Th2 odgovoren za razvoj avtoimunskih fenomenov pri ALPS, smo ugotavljali povezavo med vrednostjo IL-10 in prisotnostjo ter intenzivnostjo avtoimunskih manifestacij. Opazili smo, da se pri bolnikih, ki imajo višje vrednosti IL-10, nekoliko pogosteje pojavijo avtoimunski fenomeni.

Po dogovornih kriterijih je za diagnozo ALPS zelo pomemben funkcijski test apoptoze limfocitov. Z njim se preveri učinkovitost apoptoze, sprožene z aktivacijo Fas-FasL poti. Če test pokaže okvarjeno apoptozo, lahko z gotovostjo trdimo, da ima bolnik ALPS. Kadar pa test ne pokaže okvare apoptoze, pa to ne izključuje diagnoze ALPS, temveč samo kaže, da pri bolniku ne gre za okvaro apoptotične poti, posredovane s Fas-FasL. Apoptoza namreč lahko poteka po različnih poteh. Glede na rezultate naših testov lahko potrdimo bolezen pri treh bolnikih, in sicer pri bolniku 1, 3 in 4. Pri ostalih 8 bolnikih zaradi primerne testa apoptoze Fas-FasL ne moremo z gotovostjo potrditi diagnoze ALPS, kljub temu, da imajo klinične in imunološke značilnosti ALPS. Domnevamo, da gre pri teh bolnikih lahko za motnjo na kateri izmed drugih poti apoptoze in ne na poti, posredovani s Fas-FasL.

Naši podatki potrjujejo delovno hipotezo glede značilnih imunoloških izvidov pri ALPS, vendar pri vseh bolnikih nismo ugotovili vseh imunoloških manifestacij, kar pomeni, da je potrebno pri vsakem bolniku s sumom na ALPS opraviti vse preiskave in da ni samo enega imunološkega testa, ki bi potrjeval diagnozo pri vseh bolnikih. Kadar so hkrati prisotni značilni imunološki izvidi, tj. povišana vrednost IL-10, prisotnost več kot 1 % celic DNT in motena apoptoza limfocitov *in vitro*, le-ti

močno govorijo v prid diagnoze ALPS. Naši rezultati nakazujejo, da na izvid imunoloških testov lahko vpliva aktivnost oz. trajanje bolezni, prav tako pa še ne vemo natančno, kako na izid testov vpliva zdravljenje z različnimi imunosupresijskimi zdravili.

Apoptoza nadzira jakost in trajanje anti-genško specifičnega imunskega odziva tako, da omejuje življenjsko dobo perifernih limfocitov B in T ter izloča avtoaktivne T-celične klonke. Motena apoptoza limfocitov T ima za posledico ekspanzijo aktiviranih T-celičnih in DNT-celičnih populacij, motena apoptoza limfocitov B pa skupaj z visokimi vrednostmi IL-10 posreduje hipergamaglobulinemijo ter daljše preživetje celic B, ki tvorijo avtoprotelesa.

Rezultati naše raziskave presenetljivo kažejo znižane vrednosti limfocitov T v času sledenja kar pri petih bolnikih, le pri treh smo v času sledenja opazili povišane vrednosti limfocitov T. Vrednosti limfocitov B ne odstopajo od normalnih. Pričakovali smo povišane vrednosti citotoksičnih limfocitov T, kar je pet bolnikov iz naše kohorte tudi imelo. Pet bolnikov je imelo tudi značilno znižano razmerje med celicami T pomagalkami in citotoksičnimi limfociti T. Opazili smo povezavo med povišanimi vrednostmi limfocitov T in limfoproliferacijo. Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi limfocitov T je bila pogosteje prisotna limfadenopatija, splenomegalija ter hepatomegalija. Podobno smo opazili povezavo med vrednostjo celic DNT in limfoproliferacijo. Bolniki z višjimi vrednostmi celic DNT imajo pogosteje limfadenopatijo, splenomegalijo ter hepatomegalijo, bolniki z nižjimi vrednostmi celic DNT pa redkeje razvijejo znake limfoproliferacije.

Pri treh bolnikih smo opazili povišane vrednosti IgA, vrednosti IgG so bile v času sledenja povišane pri 8 bolnikih. Presenetljivo so bile povišane vrednosti IgM kar pri 5 bolnikih, pri nikomer pa nismo zasledili znižanih vrednosti IgM.

Receptor Fas je primerno izražen na površini limfocitov pri vseh naših bolnikih. Ta ugotovitev se ujema z rezultati genetskih testov, saj nismo pri nobenem testiranem bolniku ugotovili mutacije gena za receptor Fas, ki bi lahko pripeljala do motnje izražanja ali funkcionalnosti proteina Fas.

Poleg spoznanj o patogenezi avtoimunskih boleznih in poznanih mehanizmov apoptoze imunskih celic so napredki v molekularni biologiji in tehnologiji DNA močno pripomogli k spoznavanju mehanizmov v celicah, ki so pomembni za nadzor in normalen potek apoptotske poti. Pretekle raziskave so bile v veliki meri osredotočene na proučevanje mehanizma apoptoze, posredovane s Fas. Z genetskimi metodami so pri večini bolnikov z ALPS ali sumom na to bolezen našli mutacije na genu za Fas (ALPS tipa Ia). Opisanih je že več kot 107 različnih mutacij tega gena, ki se praviloma dedujejo avtosomno dominantno. Večinoma se te pojavljajo na eksonu 9 in vplivajo na strukturo in delovanje znotraj-celičnega dela proteina Fas. Nekaj let kasneje so odkrili, da se mutacije lahko pojavljajo tudi znotraj intronov gena in te zmotijo proces izrezovanja RNA (25).

Pri naši raziskavi smo se odločili, da najprej opravimo testiranje na genu za Fas, ki je pri bolnikih z ALPS najpogosteje mutiran. Pregledali smo vse eksone in eksonsko intronske regije gena, še posebej smo bili pozorni na transmembransko domeno proteina, v kateri je bilo opisanih največ mutacij. Do sedaj so bila testiranja opravljena pri 6 bolnikih in vsi testi so bili negativni.

V apoptotsko pot, posredovano s Fas, je vpletenih več beljakovin. Mutacija gena katere koli od teh beljakovin lahko povzroči ALPS. Tako smo nadaljevali s testiranjem gena za FasL. Do sedaj je bil opisan le en primer mutacije tega gena, ki je ustrezal tipu ALPS Ib, in sicer pri moškem s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) (35). Leta 2006 so odkrili novo homozigotno mutacijo gena za FasL. Pri bolnici z generalizirano limfadenopatijo, masivno splenomegalijo in perzistentno hipergamaglobulinemijo ter s ponavljajočimi okužbami dihal in srednjega ušesa so našli mutacijo na eksonu 4, kjer je prišlo do substitucije dveh aminokisljin (iz alanina v glutamat). Po klinični sliki spada bolnica v ALPS tipa I, a se homozigotna mutacija FasL ne ujema z mutacijo pri ALPS tipa Ia, odsotnost SLE pa ne z ALPS tipa Ib. Tako so bolnico uvrstili v nov tip, ALPS Ic (37). Glede na podobnost klinične in imunološke slike med nekaterimi našimi bolniki in omenjeno bolnico smo predvidevali, da so možne mutacije na genu za FasL.

Pregledali smo vse štiri eksone in eksonsko intronske regije gena pri štirih bolnikih, vendar mutacij nismo odkrili.

Na podlagi izvidov opravljenih genetskih testov lahko ovrzemo delovno hipotezo, da je najpogostejša genetska okvara pri bolnikih z ALPS v Sloveniji mutacija v genu za Fas. Ker v Sloveniji še ni bilo narejenih podobnih študij, smo se zgledovali po doslej opravljenih. Med približno 200 bolniki z ALPS v svetu je kar 79 % takih, pri katerih so našli mutacije na genu za Fas (25). Vzrokov, zakaj mutacij na tem mestu pri naših bolnikih nismo našli, je lahko več. Možno je, da gre pri katerem od naših bolnikov za somatsko mutacijo gena za Fas. Leta 2004 so tako mutacijo našli pri 6 bolnikih z značilno klinično in imunološko sliko ALPS (7). Mutacijo so odkrili po pregledu genetskega materiala celic DNT. Druga možnost je genetska heterogenost v splošni populaciji, pri čemer moramo upoštevati, da so bile študije večinoma opravljene v ZDA in državah zahodne Evrope, medtem ko ni podatkov o genetskem ozadju pri bolnikih z ALPS iz držav vzhodnega in osrednjega dela Evrope, pri katerih bi pričakovali večjo genetsko primerljivost z bolniki v Sloveniji. Domnevamo, da so mutacije pri naših bolnikih lahko prisotne drugje. Opisani so posamezni primeri mutacij genov za kaspazo-10 in kaspazo-8. Oba proteina sta vključena v apoptotsko pot, posredovano s Fas. Ni pa nujno, da ALPS povzročajo samo defekti poti Fas. Možno je, da gre za motnjo na ravni drugih receptorjev, zadolženih za apoptozo limfocitov. Tako bodo potrebne še številne nove raziskave, ki bi odkrile možne nepravilnosti na teh receptorjih, pa tudi na ligandih in signalnih molekulah, ki sodelujejo v procesih apoptoze imunskih celic, in s tem omogočile še boljše razumevanje molekularnih mehanizmov, ki kontrolirajo proces avtoimunske proliferacije.

V prihodnosti je potrebno dokončati genetsko analizo pri vseh 11 bolnikih in ugotoviti mesto mutacije. Vključiti je potrebno nove bolnike, da bi bil vzorec bolj reprezentativen; v raziskavo je treba vključiti še bolnike iz ostalih pediatričnih imunoloških centrov v centralni in jugovzhodni Evropi ter na ta način pridobiti podatke o genetski heterogenosti v nam bližjem vzorcu.

Na podlagi izsledkov naše raziskave predlagamo sledeči protokol preiskav pri bolniku s sumom na ALPS:

- temeljit klinični pregled, pri čemer smo posebej pozorni na prisotnost limfadenopatije, splenomegalije, hepatomegalije in prisotnost avtoimunskih manifestacij (avtoimunska hemolitična anemija, trombocitopenija, nevtropenija, itd.). Pri vsakem posameznem bolniku je potrebno oceniti smiselnost dodatnih patohistoloških preiskav, kot npr. biopsija bezgavke ali jeter;
- krvne preiskave vključno s hemogramom, diferencialno krvno sliko, osnovne biokemične preiskave, pregled urina, določitev prisotnosti avtoprotiteles (Coombsov test, ANA, RF, aCL, LA), celokupne serumske IgG/A/M, določitev limfocitnih subpopulacij in posebej določitev vrednosti celic DNT, serumsko vrednost IL-10 in funkcijski test apoptoze limfocitov, posredovane s Fas;
- genetski testi za testiranje Fas-FasL in v primeru negativnih izvidov dodatne preiskave za izključitev mutacij v ostalih genih, kot npr. geni za kaspazo 10, TNFRSF6 in drugi.

ZAKLJUČEK

Na podlagi naših rezultatov lahko rečemo, da ima ALPS zelo raznoliko klinično prezentacijo, ki se pogosto ne izrazi ob prvem pojavu bolezni, ampak tekom let. Značilni imunološki testi so povišana vrednost IL-10, prisotnost več kot 1 % celic DNT in motena apoptoza limfocitov *in vitro*. Nobeden od teh testov ni pozitiven pri vseh bolnikih, zato je potrebno napraviti celotno serijo testov. Genetske analize ne kažejo, da je najpogostejša mutacija gena za Fas pri bolnikih z ALPS v Sloveniji.

ZAHVALA

Mentorju doc. dr. Tadeju Avčinu, dr. med., za prijazno usmerjanje in vzpodbude ter somentorici dr. Maruši Debeljak, univ. dipl. biol., za vso strokovno pomoč pri opravljanju genetskega dela.

LITERATURA

1. Sneller MC, Wang J, Dale JK, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89: 1341–8.
2. Alvarado CS, Straus SE, Li S, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A cause of chronic splenomegaly, lymphadenopathy, and cytopenias in children – Report on diagnosis and management of five patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 164–9.
3. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Int Med* 1999; 130: 591–601.
4. Lopatin U, Yao X, Williams RK, et al. Increases in circulating and lymphoid tissue interleukin-10 in autoimmune lymphoproliferative syndrome are associated with disease expression. *Blood* 2001; 97: 3161–70.
5. Rieux-Laucat F, Fischer A, Deist FL. Cell-death signaling and human disease. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 325–31.
6. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *Brit J Haem* 2006; 133: 124–40.
7. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1409–18.
8. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005; 105: 2443–8.
9. Wang W, Herrod H, Pui C-H, et al. Immunoregulatory abnormalities in Evans' syndrome. *Am J Hematol* 1983; 15: 381–90.
10. Savasan S, Warrior I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 245–8.
11. Hamidah A, Thambidorai CR, Jamal R. Prolonged remission after splenectomy for refractory Evans syndrome – a case report and literature review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36 (3): 762–4.
12. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Gas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194–200.
13. Bleesing JJH, Brown MR, Straus SE, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2001; 98: 2466–73.

14. Fuss IJ, Strober W, Dale JK, et al. Characteristic T helper 2 T cell cytokine abnormalities in autoimmune lymphoproliferative syndrome, a syndrome marked by defective apoptosis and humor autoimmunity. *J Immunol* 1997; 158: 1912–8.
15. Chinnaiyan AM, Dixit VM. Portrait of an executioner: the molecular mechanism of FAS/APO-1-induced apoptosis. *Semin Immunol* 1997; 9: 69–76.
16. Wang J, Zheng L, Lobito A, et al. Inherited human caspase-10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome, type II. *Cell* 1999; 98: 47–58.
17. Siegel RM, Fleisher TA. The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 5: 729–38.
18. Campagnoli MF, Garbarini L, Quarello P, et al. The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica* 2006; 91: 538–41.
19. Gualco G, van den Berg A, Koompas S, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome in a patient with a minimal deletion in the death domain of the FAS gene. *Human pathology* 2008; 39: 137–41.
20. Dianzani U, Chiocchetti A, Ramenghi U, et al. Role of inherited defects decreasing Fas function in autoimmunity. *Life Sciences* 2003; 72: 2803–24.
21. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10: 124–33.
22. Rössler J, Enders A, Lahr G, et al. Identical phenotype in patients with somatic and germline CD 95 mutations requires a new diagnostic approach to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2005; 147: 691–4.
23. Blessing JJH. Sorting out the causes of ALPS. *The Journal of Pediatrics* 2005; 147: 571–4.
24. Ster M, Buser AS, Lohri A, et al. Autoimmunity and malignancy in hematology – More than association. *Oncology/Hematology* 2007; 63: 100–10.
25. Puck JM, Rieux-Laucat F, Le Deist F, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. In: Ochs CD, Smith ECI, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and cellular approach*. 2nd ed. USA: Oxford University Press; 2006. p. 326–41.
26. Evans EJ, Hene L, Sparks LM, et al. The T Cell Surface-How Well Do We Know It? *Immunity* 2003; 19 (2): 213–23.
27. Peters AMJ, Kohfin B, Martin H, et al. Defective apoptosis due to a point mutation in the death domain of CD95 associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome, T-cell lymphoma, and Hodgkin's disease. *Experimental Hematology* 1999; 27 (5): 868–74.
28. Jackson CE, Fisher RE, Hsu AP, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Defective Fas: Genotype Influences Penetrance. *The American Journal of Human Genetics* 1999; 64 (4): 1002–14.
29. Infante AJ, Britton HA, DeNapoli T, et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a Fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *The Journal of Pediatrics* 1998; 133 (5): 629–33.
30. Hünig T, Schimpl A. Systemic autoimmune disease as a consequence of defective lymphocyte death. *Current Opinion in Immunology* 1997; 9 (6): 826–30.
31. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, et al. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356 (6367): 314–7.
32. Wu J, Wilson J, He J, et al. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest* 1996; 98: 1107–13.
33. Chun HJ, Zheng L, Ahmed M, et al. Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase 8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature* 2002; 419: 395–9.
34. Del-Rey M, Ruiz-Contreras J, Bosque A, et al. A homozygous Fas ligand gene mutation in a patient causes a new type of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2006; 108(4). Dosegljivo na: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/4/1306>

Prispelo 3. 2. 2009

Gregor Poglajen¹, Dušan Štajer²

Kardiogeni šok

Cardiogenic Shock

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: šok kardiogeni

Kardiogeni šok je stanje tkivne hipoperfuzije z že izraženimi znaki napredujoče okvare organov, ki nastane zaradi popuščanja srca. Vzrok za nastanek kardiogenega šoka so bolezni srčne mišice, bolezni zaklopk in motnje srčnega ritma. Najpogostejši vzrok kardiogenega šoka pa je akutni srčni infarkt. V zadnjih letih sta zaradi napredka pri zdravljenju akutnega srčnega popuščanja in zaradi možnosti urgentne reperfuzije tarčnih koronarnih arterij ob akutnem koronarnem dogodku pojavnost kardiogenega šoka in njegova smrtnost pomembno upadla. Kljub temu pa je smrtnost pri kardiogenem šoku še vedno okrog 50 %. Diagnoza kardiogenega šoka je veliko zahtevnejša, kot se zdi na prvi pogled, saj je prehod osnovne srčne bolezni v kardiogeni šok nemalokrat močno zabrisan, pri bolnikih s sočasnimi drugimi obolenji pa pogosto težko ocenimo prevladujoč mehanizem, ki je privedel do šoka. Pri zdravljenju kardiogenega šoka sta ključna pravočasna intenzivno podporno in etiološko zdravljenje, saj s tem pomembno izboljšamo preživetje bolnikov s kardiogenim šokom.

ABSTRACT

KEY WORDS: shock cardiogenic

Cardiogenic shock is a state of tissue hypoperfusion that involves signs of progressive tissue injury due to failing heart function. Cardiogenic shock can develop as a consequence of myocardial disease/injury, valve disease or heart rhythm disturbances. Most commonly, cardiogenic shock is a complication of acute myocardial infarction. Due to improved medical management of advanced heart failure and methods of urgent reperfusion of culprit coronary arteries, the incidence of cardiogenic shock and its mortality have declined in the last decade. However, about a half of patients with cardiogenic shock still die. The diagnosis of cardiogenic shock is much more challenging than it seems. It is paramount that it is established quickly since timely intensive supportive and etiologic treatment significantly impacts survival in patients with cardiogenic shock.

¹ Gregor Poglajen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Prof. dr. Dušan Štajer, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Kardiogeni šok je stanje tkivne hipoperfuzije z že izraženimi znaki napredujoče okvare organov, ki nastane zaradi popuščanja srca.

Najpogostejši vzrok kardiogenega šoka predstavlja akutni srčni infarkt (1). Kardiogeni šok predstavlja zaplet 7–10 % vseh akutnih miokardnih infarktov in najpogostejši vzrok smrti pri tej populaciji bolnikov (2). Zaplete lahko tudi druge akutne bolezni srca, ne glede na etiologijo pa ima brez intenzivnega zdravljenja skoraj 100 % smrtnost. Čeprav lahko smrtnost z intenzivnim zdravljenjem prepolovimo, pa pri kardiogenem šoku še vedno ostaja zelo visoka.

ETIOLOGIJA

Vzrok za nastanek kardiogenega šoka so bolezni srčne mišice in zaklopk ter motnje srčnega ritma. Najpogostejši vzrok kardiogenega šoka je akutni srčni infarkt, zlasti če gre za

infarkt sprednje stene levega prekata (1). Študije so pokazale, da je osnovni vzrok šoka pri srčnem infarktu zlasti odpoved levega prekata (74 %), med pogostejše vzroke pa prištevamo tudi akutno mitralno insuficienco (8 %), rupturo proste stene prekata s tamponado srca (4 %), infarkt z odpovedjo desnega prekata (3 %) in poinfarktno rupturo interventrikularnega septuma (1 %) (3, 4).

Ostali pomembni vzroki kardiogenega šoka so navedeni v tabeli 1. Pri napredovalih kroničnih srčnih boleznih (ne glede na etiologijo) pride do šoka pogosto ob nekem povodu, ki sam po sebi ne bi povzročal šoka, največkrat ob okužbi, krvavitvi, motnji ritma ali pa manjšem miokardnem infarktu.

EPIDEMIOLOGIJA

Natančno incidenco kardiogenega šoka je zaradi zunajbolnišničnih smrti težko oceniti. Poleg tega se klinične študije, ki ocenjujejo incidenco šoka, med seboj pogosto razlikujejo v opredelitvi kardiogenega šoka. Diagnoza kardiogenega šoka je zahtevnejša, kot se zdi na prvi pogled; meja med srčnim popuščanjem in kardiogenim šokom je zabrisana, pri bolnikih s sočasnimi drugimi obolenji pa pogosto težko ocenimo prevladujoči mehanizem, ki je privedel do šoka (npr. sepsa pri bolniku s kroničnim srčnim popuščanjem).

V letu 1954 so incidenco šoka pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom ocenili na približno 20 %, celotno umrljivost teh bolnikov pa na 80 % (5). V zadnjih dveh desetletjih je prišlo predvsem zaradi izboljšanja zdravljenja akutnega poslabšanja napredovelega srčnega popuščanja in možnosti urgentne reperfuzije tarčnih koronarnih arterij do pomembnega upada tako incidence kardiogenega šoka (6–8 %) kot tudi njegove celotne smrtnosti (okrog 50 %) (6, 7).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK KARDIOGENEGA ŠOKA PRI SRČNEM INFARKTU

Glavni dejavniki tveganja za razvoj kardiogenega šoka pri bolnikih s srčnim infarktom so starost, sladkorna bolezen, predhodni srčni infarkti, infarkt sprednje stene, difuzna koro-

Tabela 1. Etiologija kardiogenega šoka.

Akutni srčni infarkt	Izguba funkcije prekata
	Izguba > 40 % mase miokarda
	Izguba < 40 % mase miokarda + motnje ritma
	Mehanični zapleti
	Ruptura medprekatnega pretina
	Akutna mitralna insuficienca
	Ruptura proste stene prekata*
	Infarkt desnega prekata
Miokarditis	
Kontuzija srca	
Kardiomiopatije	Napredovala dilatativna kardiomiopatija
	Hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija
	Stresna (tako-tsubo) kardiomiopatija
Bolezni zaklopk (nastale akutno)	Aortna in mitralna insuficienca
	Aortna in mitralna stenoza
	(npr. ob zapori s tumorjem ali trombotom)
	Okvara delovanja umetne zaklopke
Bolezni osrčnika*	
	Dolgo trajajoča operacija na odprtem srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka
	Motnje srčnega ritma (tahikardne ali bradikardne)
Zdravila	

* Šok ob tamponadi srca štejemo sicer kot obstruktivski.

narna bolezen in predhodno kronično srčno popuščanje (1).

Verjetnost kardiogenega šoka je tem večja, čim obsežnejša je poškodba miokarda (ne glede na njeno etiologijo) in čim slabši je kompenzatorni odgovor neprizadetega miokarda (8, 9). Poveča pa jo tudi sočasna kronična ali akutna okvara delovanja srčnih zaklopk, motnje srčnega ritma in tudi druge spremljajoče bolezni.

PATOFIZIOLOGIJA

Ključni patofiziološki mehanizem kardiogenega šoka je, ne glede na njegovo etiologijo, zmanjšan minutni volumen srca, ki vodi v sistemsko hipotenzijo in hipoperfuzijo ter okvaro organov in tkiv. Sistemska hipotenzija vodi tudi v zmanjšano perfuzijo koronarnih žil, kar povzroči dodatno ishemijo miokarda in njegovo zmanjšano krčenje, nastanejo pa tudi pogoji za nastanek motenj srčnega ritma. To je začaran krog, ki vodi zaradi črpalne odpovedi srca v odpoved ostalih organov in v smrt.

Nastanek šoka pri akutnem srčnem infarktu

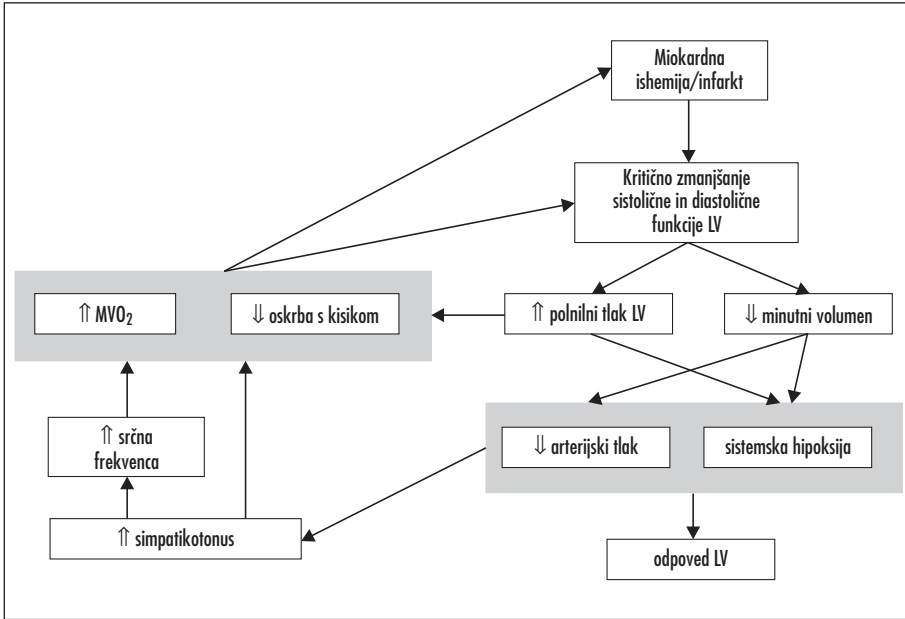
Srčna mišica je obligatorno aerobno tkivo, ki slabo prenaša pomanjkanje kisika. Normalno delujoča srčna mišica porabi med 8 in 15 mL/min/100 g kisika, če pa se miokard ne krči (npr. če gre za spečo ali otrplo srčno mišico), pa 1,5 mL/min/100 g kisika (10). Tudi ta bazalna poraba, nujna za preživetje miokarda, je 2–3-krat večja kot pri večini ostalih tkiv. Celotna poraba kisika v miokardu je sorazmerna s krčljivostjo srčne mišice, frekvenco srčnega utripa in poobremenitvijo levega prekata.

Miokardu zagotavlja oskrbo s kisikom koronarni obtok. Ker se srce ciklično krči, se tako v koronarnem obtoku spreminja tudi pretok krvi. Ta je v miokardu desnega prekata prisoten tako v diastoli kot v sistoli, v miokardu levega prekata pa je pretok krvi po koronarnih arterijah prisoten le v diastoli in je sorazmeren s perfuzijskim tlakom (razliki med srednjim tlakom v aorti in diastoličnim tlakom v prekatu) ter obratno sorazmeren z žilnim uporom v koronarnih žilah. Na koronarni žilni upor vplivajo v fazi diastole predvsem lokalni mehanizmi žilnega tonusa. Pri ishemični bolezni srca so ti regulatorni meha-

nizmi zaradi zožitve epikardnega dela koronarnih arterij neučinkoviti – pri povečani obremenitvi srčne mišice ali pa ob hipotenziji ne uspejo zadovoljivo povečati koronarnega pretoka – govorimo o zmanjšani koronarni rezervi (11).

Ko se pretok v koronarni arteriji kritično zmanjša, pride do ishemije srčne mišice, ta pa pomembno spremeni njegovo mehaniko – nastaneta tako sistolična kot diastolična disfunkcija srčne mišice, predvsem levega prekata (slika 1). Sistolično disfunkcijo opredelimo kot moteno krčenje levega prekata, diastolično pa kot njegovo moteno polnitev. Posledica sistolične disfunkcije je zmanjšan minutni volumen srca, diastolična disfunkcija pa se kaže kot primarna pljučna kongestija. V bolnikovi klinični sliki se ishemija srčne mišice pokaže kot prsna bolečina, pojavijo pa se tudi za ishemijo značilne spremembe v EKG (dinamika spojnice ST in vala T). Če je ishemija srčne mišice delna ali pa kratkotrajna, še ne pride do nekroze kardiomiocitov, vendar ishemija vseeno prispeva k nastanku kardiogenega šoka, ker se ishemična srčna mišica ne krči. Če pri popolni ishemiji ne pride do reperfuzije (spontane ali pa zaradi reperfuzijskega zdravljenja), vodi ishemija v nekrozo kardiomiocitov in akutni srčni infarkt. Ishemija in nekroza najprej prizadeneta subendokardne dele srčne mišice in se nato širita proti epikardu. Čas nastanka nekroze je odvisen od stopnje zapore koronarne arterije (stopnje ishemije) in od njenega trajanja. Ob popolni neprekinjeni zapori koronarne arterije začne nastajati nekroza kardiomiocitov po približno 20 minutah, širjenje nekroze pa je zaključeno po okoli dveh urah.

Bolniki z miokardnim infarkt, pri katerih se razvije kardiogeni šok, imajo navadno obsežno področje miokardne nekroze, opozoriti pa velja, da se lahko kardiogeni šok razvije tudi ob manjšem srčnem infarktu ob sočasni kronični srčni bolezni. Poleg obsega miokardne nekroze na okrnjeno delovanje levega prekata pomembno vpliva tudi obseg ishemičnega in otrplega miokarda, ki se tudi ne krčita in tako zmanjšujeta količino delujočega miokarda, ki s hiperkinetičnim krčenjem nadomešča izpad nedelujočega dela miokarda (4).



Slika 1. Osnovna shema kardiogenega šoka pri miokardnem infarktu (LV – levi ventrikel, MVO_2 – poraba kisika v srčni mišici).

Otrpli miokard

Pri otrplem miokardu gre za prehodno motnjo v delovanju miokarda, ki nastane zaradi oksidativnega stresa in spremenjene homeostaze znotrajceličnega kalcija (zaradi padca ATP pride do povišanja znotrajceličnega kalcija) ob ishemiji in po reperfuziji prizadete ga predela srčne mišice (12). Ključna lastnost otrplega miokarda pri zdravljenju kardiogenega šoka je, da ga lahko mobiliziramo z inotropnimi zdravili in tako izboljšamo črpalno funkcijo srčne mišice (4, 13).

Pri obsežnejših akutnih miokardnih infarktih se lahko kardiogeni šok razvije tudi z manjšo zakasnitvijo. Glavna mehanizma za zapozneli razvoj kardiogenega šoka sta poleg mehaničnih zapletov infarkta ekstenzija in ekspanzija infarkta.

Ekstenzija infarkta

Pri ekstenziji infarkta gre za nova področja miokardne nekroze, ki lahko nastanejo kjer koli v srčni mišici. Te nekroze nastanejo lahko zaradi šoka, saj jih najdemo tudi pri bolnikih, umrlih zaradi drugih oblik šoka. Do ekstenzije infarkta lahko pride tudi zaradi ponovne zapore prehodno odprte tarčne koro-

narne arterije, zapore druge koronarne arterije ali pa zaradi kombinacije koronarne hipoperfuzije in povečane porabe kisika v srčni mišici (4). Kadar pride do ekstenzije infarkta, vztrajajo povišani kazalci srčnomišičnega razpada dlje časa (4).

Ekspanzija infarkta

Ekspanzija infarkta pomeni pasivno širjenje infarktne področja, do katerega pride zaradi zmanjšane odpornosti nekrotičnega tkiva miokarda na razteg. Ekspanzija infarkta lahko vodi v nastanek anevrizme levega prekata, lahko pa v sklopu tega procesa pride tudi do ruptur prekatne stene (proste stene ali interventrikularnega septuma) (4).

Novejša dognanja patofiziologije kardiogenega šoka pri akutnem srčnem infarktu

Novejša dognanja kažejo, da je aktivacija sistemskega vnetnega odgovora, v okviru katerega pride do izražanja inducibilne sintaze NO (iNOS), aktivacije proinflatarnih citokinov in aktivacije sistema komplementa, ključna pri razvoju kardiogenega šoka (14).

NO naj bi imel pri nižjih koncentracijah ugoden učinek na krčljivost srčne mišice, pri

višjih koncentracijah pa se slednja zmanjšuje zlasti preko z NO povzročene zaviranja presnove Ca^{++} , zaviranja dihalne verige v mitohondrijih, oslabitve signalov na adrenergičnih receptorjih beta in zmanjševanja izkoristka glukoze kot glavnega energenta srčnomišičnih celic (14). Encim NO-sintaza ima tri izoforme – nevronske, endotelijske in inducibilne. Slednja se izrazi le v sklopu vnetnega odgovora, in sicer v koncentracijah, ki so nekajkrat višje od prvih dveh izoform. Pri akutnem miokardnem infarktu se tvorba NO močno poveča zlasti na račun izražanja iNOS.

Prve raziskave so pokazale, da naj bi inhibitorji iNOS (L-NAME, L-NMMA) pomembno izboljšali preživetje bolnikov z akutnim srčnim infarktoma in kardiogenim šokom (15). Večje študije pa ugodnih učinkov inhibitorjev iNOS na preživetje bolnikov v kardiogenem šoku niso uspeli potrditi (16).

Sistemske vnetne odzive (SIRS), ki se lahko sproži ob nekrozi srčne mišice, se kaže s sproščanjem vrste proinflammatoryh citokinov (IL-1, 6, 8, in 10 ter TNF- α) in z aktivacijo kaskade komplementa. Sistemsko vnetje še dodatno prispeva k endotelni disfunkciji koronarnega žilja, s tem pa se še poveča reperfuzijska poškodba srčne mišice. Predvsem IL-6 in TNF- α predstavljata pomemben proapoptični dražljaj za srčnomišične celice (17).

Visoke vrednosti IL-6 so pri bolnikih z akutnim srčnim infarktoma in kardiogenim šokom povezane z multiorgansko odpovedjo in so pomemben napovedni dejavnik smrtnosti v tej skupini bolnikov (18). Na živalskih modelih so dokazali, da protitelesa proti elementom komplementa (zlasti C5) močno zmanjšajo poškodbo miokarda tako med obdobjem ishemije kot med reperfuzijo (19). Žal s kliničnimi študijami ugodnega učinka tovrstnega zdravljenja na preživetje bolnikov s kardiogenim šokom niso uspeli dokazati (20).

Nastanek šoka pri boleznih zaklopk

Bolezni zaklopk so v veliki večini kronične in največkrat predstavljajo dejavnik, ki pomembno zmanjšuje srčno rezervo. Pri akutnih boleznih zaklopk gre največkrat za njihovo insuficienco in le redko za stenozo (pomembna izjema je tromboza umetne zaklopke). Akutna insuficienca zaklopke lahko zaradi nenadno

nastalih močno spremenjenih hemodinamičnih razmer hitro vodi v akutno srčno popuščanje, ki lahko napreduje v kardiogeni šok.

Akutna insuficienca zaklopke se pojavi največkrat zaradi srčnega infarkta, disekcije aorte, endokarditisa, ob poškodbi (topi ali odprti) prsnega koša ter aortitisa (10).

Akutna mitralna insuficienca

Akutna mitralna insuficienca nastane najpogosteje ob miokardnem infarktu, največkrat zaradi akutnega preoblikovanja dela stene levega prekata, iz katerega izhaja papilarna mišica, redkeje pa zaradi ishemije, infarkta ali ruptur subvalvularnega aparata ob srčnem infarktu. Akutna mitralna insuficienca se lahko pojavi tudi ob endokarditisu ter ob topi ali odprti poškodbi prsnega koša. Lahko je različno huda in ne vodi vedno v kardiogeni šok (21).

Ob akutno nastali mitralni insuficienci se levi preddvor ne uspe prilagoditi povečanemu diastoličnemu volumnu brez porasta tlaka, ker ima premajhno podajnost, zato poraste tlak v pljučnem obtoku, kar vodi do zastojne srčnega popuščanja in pljučnega edema, ob dovolj znižanem minutnem volumnu pa se lahko razvije tudi kardiogeni šok (21).

Na akutno insuficienco mitralne zaklopke nas opozori nov sistolični šum na srčni konici, ki se pogosto širi v levo pazduho. Če je insuficienca huda, je šum zaradi hitre izenačitve tlakov med levim prekatom in preddvorom samo protosistoličen, slišimo pa lahko tudi 3. in 4. ton.

Akutna insuficienca aortne zaklopke

Akutna insuficienca aortne zaklopke lahko nastane kot posledica endokarditisa, disekcije aorte tipa A, aortitisa ali pa poškodbe aortne zaklopke ob poškodbi prsnega koša.

Zaradi povečanega diastoličnega volumna levega prekata (ki ne utegne razviti povečane podajnosti kot pri kronični aortni insuficienci) močno poraste končni diastolični tlak, zato je močno ovirana polnitev levega prekata iz levega preddvora, pojavi se lahko celo telediastolična mitralna insuficienca (21). Povišan končni diastolični tlak levega prekata povzroči tudi akutno povišan tlak v pljučnem obtoku.

V klinični sliki vidimo znake akutnega srčnega popuščanja, lahko se razvije pljučni edem, ob znižanem minutnem volumnu pa kardiogeni šok.

Iatrogeni kardiogeni šok

Do nastanka iatrogenega kardiogenega šoka najpogosteje pride zaradi prekomernega odmerjanja zdravil z negativnim inotropnim in kronotropnim učinkom (predvsem blokatorji receptorjev beta in antagonisti kalcijevih kanalčkov). Redkeje se kardiogeni šok razvije zaradi iatrogeno povzročenih motenj elektrolitnega ravnovesja (hiper- in hipokaliemija, hipokalcemija in hipomagneziemija). Opisani so tudi primeri kardiogenega šoka zaradi poškodb srčnih struktur ob perkutanih posegih (perforacija lističev zaklopk, pretrganje hord), vendar so tovrstni zapleti zelo redki (22).

Kompenzatorni mehanizmi pri kardiogenem šoku

Najpomembnejši kompenzatorni mehanizem pri kardiogenem šoku je aktivacija simpatičnega živčevja. Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronske osi, sicer ravno tako pomembnega kompenzatornega mehanizma pri akutnem srčnem popuščanju, je pri kardiogenem šoku prepočasna, da bi lahko pomembno vplivala na njegov potek. Povišan simpatikotonus ima pozitiven kronotropni in inotropni učinek na srčno mišico, hkrati pa povzroči generalizirano vazokonstrikcijo (razen v možganskem žilju in koronarnih arterijah). Bolniki imajo v »prešokovni fazi« tako praviloma še normalen krvni tlak, ob tem pa so že prisotni znaki kompenzatornih mehanizmov – npr. bledica in porast srčnega utripa. Ko vazokonstrikcija ne uspe več kompenzirati nizkega minutnega volumna, pride do padca pritiska, sistemske hipotenzije in posledično do tkivne hipoperfuzije. Slednja vodi v funkcionalno okvaro tkiv in organov (pri kateri je šok največkrat še reverzibilen), ko pa ta napreduje v strukturno okvaro tkiv in organov, pa je kardiogeni šok največkrat že ireverzibilen.

Poleg sistemske vazokonstrikcije skuša organizem pri nastajajočem kardiogenem šoku vzdrževati zadosten arterijski pritisk

tudi z drugimi kompenzatornimi mehanizmi, ki pa povečajo porabo kisika v srčni mišici:

- zaradi nizkega minutnega volumna poraste srčna frekvenca (kronotropni učinek povečanega simpatikotonusa),
- zaradi znižanega utripnega volumna se povečata predobremenitev in volumen levega prekata, kar poveča napetost v steni prekata in moč krčenja zdrave srčne mišice. Ob tem poraste poraba kisika, s povečano predobremenitvijo pa se zmanjša koronarni perfuzijski tlak in perfuzija miokarda – najbolj so prizadeta subendokardna področja, ki lahko postanejo dodatno ishemična.

Kompenzatorni mehanizmi kratkoročno ohranjajo pritisk v sistemskem obtoku, dolgoročno pa vodijo v začaran krog poglobljajoče se sistolično-diaholične disfunkcije levega prekata, kar končno vodi v črpalno odpoved srca in smrt bolnika zaradi zastoja srca ali pa odpovedi drugih organov zaradi šoka.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA KARDIOGENEGA ŠOKA

Kdaj pomislimo na šok?

Na kardiogeni šok pomislimo največkrat na temelju sistemske hipotenzije in tahikardije. Znižan krvni tlak ni zanesljiv dokaz šoka, saj imajo nekateri zdravi kakor tudi nekateri bolniki (npr. s kroničnim srčnim popuščanjem) že v osnovi nižji krvni tlak. Bolj zanesljiv znak šoka je padec krvnega tlaka glede na bolnikov običajni krvni tlak.

Kako potrdimo sum na šok?

Pri kliničnem pregledu navadno ugotavljamo znake hipoperfuzije organov (hladna, bleda in znojna koža, motnje zavesti in oligo/anurija), ki skupaj s povišanim laktatom govorijo, da gre dejansko za šok (4, 22). Pozorni moramo biti na znake, na osnovi katerih lahko sklepamo o vrsti šoka. Pri bolnikih v kardiogenem šoku navadno ugotavljamo še napete vratne vene, inspiratorne poke nad pljuči, tišja srčna tona, 3. srčni ton ali pa različne srčne šume. Če gre za novonastalo akutno desnostransko dekompenzacijo s šokom, so simptomi in znaki desnostranske dekompenzacije (povečana

jetra, periferni edemi) praviloma odsotni, saj se ne utegnejo razviti dovolj hitro.

Kako ugotovimo vzrok šoka?

Pri obravnavi šokiranega bolnika je pomembno, da bolnika takoj zdravimo simptomatično, hkrati pa skušamo čimprej opredeliti vzrok šoka in ga, če je to mogoče, odpraviti. Zelo pomembni so anamnestični podatki, ki jih moramo pridobiti od spremljevalcev ali svojcev, saj jih bolniki le redko lahko podajajo sami. Podatki o bolnikovih kroničnih in akutnih boleznih pred razvojem šoka so lahko zelo uporabni pri etiološki opredelitvi šoka. Pri vseh šokiranih bolnikih moramo čimprej opraviti osnovne preiskave (laboratorijske preiskave, EKG, pregledna rentgenska slika prsnih organov), s katerimi lahko ugotovimo vzrok šoka ter zgodnje znake globalne hipoperfuzije (laktat, nizka vrednost zasičenosti krvi s kisikom v zgornji votli veni ali v pljučni arteriji) in okvare tarčnih organov in tkiv (4, 22).

Ostale preiskave (ultrazvok trebuha, CT angiografijo aorte ali pljučnega žilja, koronarografijo) opravljamo ciljano. Z njimi potrdimo kardialno etiologijo šoka, hkrati pa potrdimo ali izključimo nekatera druga kritična stanja s podobno klinično sliko (pljučno embolijo, sepsa, disekcijo aorte, rupturo anevrizme aorte itd.). Če pri bolniku vztraja normalen elektrokardiogram in negativni kazalci srčnomišičnega razpada, lahko kot vzrok šoka z gotovostjo izključimo akutni miokardni infarkt, rentgenska slika prsnih organov pa nam pokaže morebitno povečano srce, pljučni edem, vnetne infiltrate, možnost disekcije aorte ali pa anevrizme njenega torakalnega dela.

Gljučna preiskava v diferencialni diagnostiki vzroka kardiogenega šoka je ultrazvočna preiskava srca. Ta pokaže globalno krčenje srca in segmentne motnje krčenja, prisotnost pomembnih okvar zaklopk, perikardialnega izliva in rupturo septuma ali proste stene srca. Z UZ srca lahko opravimo tudi učinkovito začetno hemodinamsko oceno šokiranega bolnika, saj nam omogoča ocenjevanje polnitve srca in oceno minutnega srčnega iztisa. Zaradi dostopnosti, neinvazivnosti in dokaj enostavne izvedbe je postala ultrazvočna preiskava srca nepogrešljiv pripomoček pri

diagnostiki in vodenju bolnikov s kardiogenim šokom (3, 22).

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju kardiogenega šoka je pomemben dvotirni pristop: bolniku s splošnimi ukrepi nudimo vso potrebno podporno zdravljenje, hkrati pa skušamo z etiološkim zdravljenjem čimprej odpraviti vzrok kardiogenega šoka (revaskularizacija zaprte koronarne arterije, prekinitev motenj ritma, kirurško zdravljenje pomembno obolelih zaklopk ipd.)

Splošni ukrepi

Splošni ukrepi vključujejo podporno zdravljenje, s katerim vzdržujemo vitalne funkcije šokiranega bolnika. Zdravljenje kardiogenega šoka začnemo z zagotavljanjem ustrezne oksigenacije in zadostne polnitve prekatov, to je z infuzijo tekočine in kisikom. Dodajanje tekočin prilagajamo glede na ocenjeno predobremenitev levega in desnega prekata, ki jo lahko ocenjujemo klinično (manj zanesljivo), ultrazvočno ali pa jih merimo s pomočjo desnostranske srčne kateterizacije. Preveliko dodajanje tekočin je lahko škodljivo, saj vodi v prekomerno dilatacijo in popuščanje desnega prekata, kar pa še bolj omeji polnitev levega prekata. Pomembno je tudi, da vzdržujemo ustrezno acidobazno ravnotežje in oksigenacijo arterijske krvi. Pri hudi acidozi se navadno odločimo za infuzijo bikarbonata, blažja acidoza pa izgine sama po sebi ob učinkovitem zdravljenju šoka.

Pri bolnikih s kardiogenim šokom se praviloma takoj odločimo za mehanično ventilacijo, saj s tem pomembno razbremenimo srce, hkrati pa zagotavljamo dobro oksigenacijo (22).

Z mehansko ventilacijo bolniku v kardiogenem šoku odvezamo dihalno delo (ki lahko porablja tudi do 1/3 minutnega volumna srca) in s tem pomembno razbremenimo srce. Pri mehanski ventilaciji se zaradi povišane intratorakalnega tlaka (ITP) pomembno zmanjša tudi proti iztisu levega prekata (pobremenitev), s tem pa se pomembno izboljša srčna funkcija. Vedeti pa moramo, da ITP zviša tudi tlak v desnem preddvoru, s tem pa se zmanjša venski priliv v srce. Zaradi tega ob začetku mehanske ventilacije šokiranega

bolnika pogosto pride do prehodnega padca minutnega volumna srca. To lahko popravimo z nadomeščanjem tekočin in s spremenjenimi nastavitvami na ventilatorju. Pri odvajanju od umetne ventilacije se zaradi spremembe (padca) ITP ponovno poveča upor proti iztisu levega prekata, to pa lahko vodi v ponovno poslabšanje simptomov srčnega popuščanja.

Ob hemodinamično pomembnih motnjah srčnega ritma je ključno, da jih čimprej prekinemo s sinhronizirano kardioverzijo ali defibrilacijo, ob tem pa ne smemo pozabiti popraviti morebitne motnje elektrolitnega ravnovesja (predvsem kalija in magnezija), ki so pogost povod za motnje ritma (22). Zdravljenje z antiaritmiki je manj učinkovito, deluje počasneje in praviloma poslabša kardiogeni šok. Motnje ritma pri akutnem srčnem infarktu najboljše odpravimo z reperfuzijo zaprte koronarne arterije.

Invaziven hemodinamični nadzor

Desnostranska srčna kateterizacija (Swan-Ganzov kateter) z meritvami polnilnih tlakov obeh prekatov, minutnega volumna srca in nasičenosti mešane venske krvi s kisikom omogoča potrditev šoka s prikazom značilnih hemodinamičnih sprememb. Osnovni namen desnostranske kateterizacije je ocena srčne funkcije in zadostnosti tkivne prekrvitve. Pri bolnikih v kardiogenem šoku z desnostransko kateterizacijo navadno ugotovimo zmanjšan minutni volumen srca ob povišanem polnilnem tlaku levega prekata, pri prevladujočem infarktu desnega prekata z desnostranskim srčnim popuščanjem pa povečan tlak v desnem predvoru ob normalnem ali pa celo znižanem polnilnem tlaku levega prekata. Desnostranska kateterizacija omogoča tudi ustrezno spremljanje zdravljenja z infuzijo tekočine, vazoaktivnimi in inotropnimi zdravili ter hemodinamičnih učinkov mehanske ventilacije.

Uporaba zdravil pri zdravljenju kardiogenega šoka

Sistolni krvni tlak moramo vzdrževati nad 90 mmHg (ta vrednost je odvisna od bolnikovega normalnega tlaka). Tega lahko pri bolnikih z neoptimalno polnitvijo prekatov včasih dosežemo že z infuzijo tekočine (praviloma

pri ventiliranih bolnikih, sicer sprožimo ali poglobimo pljučni edem), navadno pa je treba uporabiti vazopresorno ali/in inotropno podporo. Z inotropnimi zdravili izboljšamo krčljivost srčne mišice in povečamo minutni volumen srca. Posledično se zmanjšata simpatična stimulacija in periferni žilni upor, kar še dodatno olajša srčni iztis.

Dobutamin je najustreznejše zdravilo za zdravljenje kardiogenega šoka. Dajemo ga v odmerku 1–20 µg/kg/min. Na srce deluje močno inotropno (in s tem poveča porabo kisika v srčni mišici) preko adrenergičnih receptorjev alfa 1 in beta 1 in le šibko pozitivno kronotropno preko adrenergičnih receptorjev beta 2. Dobutamin pomembnih učinkov na periferno žilje zaradi sočasnega delovanja na alfa 1 in beta 2 receptorje nima. Delovati začne zelo hitro, že po nekaj minutah, maksimalni učinek pa doseže po 10 minutah, zato lahko njegov odmerek natančno prilagajamo. Ker ima dobutamin kratko razpolovno dobo, lahko z njim ob pojavu morebitnih stranskih učinkov (motnje ritma, poslabšanje angine pektoris) tudi hitro prenehamo.

Noradrenalin povzroča vazokonstrikcijo preko adrenergičnih receptorjev alfa 1 ter preko adrenergičnih receptorjev beta 1 poveča krčljivost srca. S tem se poveča poraba kisika v srčni mišici, zato ga pri bolnikih s kardiogenim šokom uporabljamo šele, kadar z dobutaminom ne dosežemo želene hemodinamične stabilizacije (vzdrževanje sistoličnega tlaka nad 90 mmHg). Noradrenalin je zdravilo izbora pri bolnikih z odpovedjo desnega prekata. Začnemo z nizkim odmerkom (0,03 µg/kg/min) in ga titriramo do želenega učinka.

V zadnjem času se pri bolnikih v kardiogenem šoku vedno pogosteje uporablja novo inotropno zdravilo levosimendan. Kljub temu, da ima primerljiv inotropni učinek kot dobutamin, pa ob tem le minimalno poveča porabo kisika v srčni mišici. Zato je še posebej primeren za uporabo pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Glede na to, da se maksimalni učinek pri levosimendanu razvije kasneje kot pri dobutaminu in da levosimendanov presnovni produkt povzroča vazodilatacijo in s tem padec sistemskega tlaka, je levosimendan zdravilo izbora za hemodinamsko stabil-

nejše bolnike (sistolični sistemski tlak vsaj 90 mmHg).

Inotropna zdravila prožijo motnje srčnega ritma, hkrati pa povečujejo porabo kisika v srčni mišici. Tako jih uporabljamo le za začetno stabilizacijo bolnika kot most do definitivne poprave sprožilnega dejavnika (22). Zdravil, ki delujejo negativno inotropno (zaviralci receptorjev beta) ali vazodilatatorno (nitrati, zaviralci angiotenzinske konvertaze) se moramo do hemodinamične stabilizacije šokiranega bolnika izogibati. Diuretike le redko uporabljamo za zmanjšanje pljučne kongestije pri šokiranem bolniku, saj je pri takem bolniku prvi ukrep za razrešitev pljučne kongestije umetna ventilacija.

Uspešnost nujnega simptomatičnega zdravljenja ocenjujemo s pomočjo zadostnosti tkivne oksigenacije. Slednjo ocenjujemo posredno glede na padec povišane vrednosti laktata, normalizacijo znižane zasičenosti mešane venske krvi, vzpostavitev diureze, popravo acidoze in normalno delovanje vitalnih organov.

Mehanična cirkulatorna podpora

Mehanična cirkulatorna podpora je indicirana pri bolnikih s kardiogenim šokom, ki se ne odziva na drugo hemodinamično zdravljenje, ne glede na njegovo etiologijo. Mehanski podporni sistemi delno ali popolnoma nadomestijo funkcijo srca do razrešitve vzroka kardiogenega šoka ali pa do presaditve srca.

Intraaortna balonska črpalka

Intraaortna balonska črpalka (IABČ) s svojim delovanjem zviša proto- in mezodiastolični tlak v aorti in tako izboljša koronarno perfuzijo, hkrati pa zniža telediastolični tlak in s tem zmanjša tudi poobremenitev in tako porabo kisika v srčni mišici. Ker je IABČ pasivna cirkulatorna podpora, poveča minutni volumen srca neposredno le za 10–15%. Za IABČ se pri bolniku v kardiogenem šoku odločimo, ko s konzervativnimi ukrepi ne dosežemo zadovoljive hemodinamične stabilizacije bolnika. IABČ je kontraindicirana pri insuficienci aortne zaklopke, disekciji aorte in hudi periferni žilni bolezni. Pri uporabi intraaortne balonske črpalke se zapleti pojavijo v približno 15%; sem sodijo zlasti ishemijska spodnje okončine, tromboembolični zapleti,

krvavitve ob vbodnem mestu in okužbe. Kljub pomembnemu izboljšanju hemodinamike (sem sodijo tudi bolniki z mehaničnimi zapletmi po srčnem infarktu) pa IABČ pri bolnikih s kardiogenim šokom ne izboljša dolgoročnega preživetja brez etiološkega zdravljenja. Izboljšanje preživetja so dokazali le v podskupini bolnikov s srčnim infarktom, pri katerih je IABČ v kombinaciji s perkutano koronarno intervencijo pomagala premostiti čas do regeneracije otrplega miokarda (23). IABČ pri bolnikih s kombiniranim šokom zaradi okužbe in črpalne odpovedi srca ne vpliva na preživetje.

Mehanični podporni sistemi levega prekata

Pri mehaničnih podpornih sistemih levega prekata (LVAD) gre za aktivno cirkulatorno podporo, ki poveča minutni volumen srca za 2,5 do 10 l/min. V osnovi lahko LVAD razdelimo na starejše pulzatilne sisteme in novejšje sisteme z aksialnim tokom krvi. Njihov vtočni del je vstavljen v levi prekat in ga tako neposredno razbremeni. Večinoma LVAD zahtevajo za namestitev obsežen kirurški poseg, z njimi pa je povezanih veliko zgodnjih (krvavitve, embolizmi) in poznih zapletov (okužbe). V zadnjih letih so se na tržišču pojavili tudi t. i. perkutani LVAD (pVAD) (Tandem-Heart®, Impella®), ki jih lahko vstavimo tudi v katetrskem laboratoriju, celo med oživljanjem. Tako lahko dosežemo hitro hemodinamično stabilizacijo bolnika do dokončne rešitve vzroka kardiogenega šoka ali pa do presaditve srca, če je srčna mišica preveč poškodovana, da bi lahko pričakovali pomembno izboljšanje njene črpalne funkcije (24).

Primerjava med IABČ in pVAD je pokazala, da slednji omogočajo boljšo hemodinamično stabilizacijo bolnika, učinkoviteje razbremenijo levi prekat in s tem zmanjšajo obseg infarktne območja (25).

Reperfuzija koronarnih arterij

Najučinkovitejši način etiološkega zdravljenja bolnikov s kardiogenim šokom po akutnem srčnem infarktu je čim hitrejša obnovitev pretoka krvi v prizadetih področjih srčne mišice.

Trombolitično zdravljenje pri bolnikih z akutnim srčnim infarktom pomembno zmanj-

ša verjetnost nastanka šoka, korist trombolize pri bolnikih z razvitim kardiogenim šokom pa je vprašljiva. Pri sistoličnem tlaku <85 mmHg sta dostop in prodiranje trombolitičnega sredstva do tromba v koronarni arteriji pomembno zmanjšana, kar močno zmanjšuje učinkovitost trombolize. Zaradi acidoze v področju ishemije miokarda pride do upočasnjene pretvorbe plazminogena v plazmin, zaradi česar se učinkovitost trombolize še dodatno zmanjša (1).

Mehanična reperfuzija ostaja najučinkovitejša strategija zdravljenja pri bolnikih s kardiogenim šokom ob akutnem miokardnem infarktu. Perkutana koronarna intervencija se je pokazala kot učinkovit, varen in hiter način revaskularizacije pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom in kardiogenim šokom. Njeno učinkovitost je še dodatno povečala uporaba sodobnih žilnih opornic in antitrombotičnih zdravil (9).

Poprava zaklopk

Kadar je vzrok kardiogenega šoka akutna okvara delovanja zaklopk, je praviloma potreben urgenten kirurški poseg, pri katerem okvarjeno zaklopko popravimo ali pa nadomestimo z umetno biološko ali mehanično zaklopko.

Pri akutno nastali insuficienci aortne zaklopke zaradi vnetnih sprememb na lističih ali zaradi njihove poškodbe se navadno odločimo za nadomestitev okvarjene zaklopke z umetno. Če akutna aortna insuficienca nastane v sklopu disekcije tipa A, je treba poleg zaklopke rekonstruirati celotno ascendentno aorto (operacija po Bentallu).

Akutna mitralna insuficienca predstavlja za kirurga veliko večji izziv, saj naj bi se mitralno zaklopko po možnosti popravljalo in ne nadomeščalo z umetnimi zaklopkami. Če je mitralni aparat morfološko ohranjen, je možno zaklopko rekonstruirati z anuloplastiko, resekcijo lističev, rekonstrukcijo hord in transpozicijo papilarnih mišic.

Zdravljenje motenj srčnega ritma

Hemodinamično pomembne tahikardne motnje ritma prekinjamo s sinhronizirano kardioverzijo ali defibrilacijo. Za zdravljenje z antiaritmiki se praviloma ne odločamo, ker lahko s svojim negativnim inotropnim delovanjem dodatno poglobijo šok.

Pri hemodinamično pomembnih bradikardnih motnjah ritma predstavlja terapijo izbora zdravljenje z začasno, po možnosti sekvenčno elektrostimulacijo.

ZAKLJUČEK

Kardiogeni šok je hitro napredujoč in brez zdravljenja praviloma smrten zaplet številnih boleznih srca, med katerimi je najpogostejši akutni miokardni infarkt. Kljub velikemu napredku pri zdravljenju kardiogenega šoka pa zgodnja smrtnost teh bolnikov še vedno ostaja približno 50%. Pravočasno intenzivno podporno in hitro etiološko zdravljenje sta ključna pri zdravljenju kardiogenega šoka. Pomemben del podpornega zdravljenja v zadnjih letih postaja tudi mehanična cirkulatorna podpora. Kombinacija hitre intenzivne hemodinamične podpore in etiološkega zdravljenja pomembno izboljša preživetje bolnikov s kardiogenim šokom.

LITERATURA

1. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36 Suppl 1: S66-74.
2. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; 294 (4): 448-54.
3. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction - Etiologies, management and outcome: A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-70.
4. Gowda RM, Fox JT, Khan IA. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2008; 123 (3): 221-8.
5. Griffith GC, Wallace WB, Cochran B, et al. The treatment of shock associated with myocardial infarction. *Circulation* 1954; 9: 527.
6. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzdzski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 340: 1162-8.

7. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Inter Med* 2008; 149 (9): 618–26.
8. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 136–43.
9. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295 (21): 2511–5.
10. Aymong ED, Ramanathan K, Buller CE. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91 (4): 701–12.
11. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1161–84.
12. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12): 2177–82.
13. Chen C, Li L, Chen LL, et al. Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenoses. *Circulation* 1995; 92 (4): 756–66.
14. Ziolo MT, Katoh H, Bers DM. Expression of inducible nitric oxide synthase depresses β -adrenergic-stimulated calcium release from the sarcoplasmic reticulum in intact ventricular myocytes. *Circulation* 2001; 104: 2961–6.
15. Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al. LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1287–95.
16. Bailey A, Pope TW, Moore SA, et al. The tragedy of TRIUMPH for nitric oxide synthesis inhibition in cardiogenic shock: where do we go from here? *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (5): 337–45.
17. Pudil R, Krejssek J, Pidrman V, et al. Inflammatory response to acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Acta Medica* 2001; 44: 149–51.
18. Geppert A, Huber K. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patient with cardiogenic shock in the Intensive Care Unit. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 347–53.
19. Armstrong PW, Adams PX, Al-Khalidi HR, et al. Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX AMI): a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of pexelizumab in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005; 149: 402–7.
20. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297 (1): 43–51.
21. Štajer D. Bolezni zaklopk pri bolnikih na oddelkih za intenzivno zdravljenje. In: Kremžar B, ed. *Šola intenzivne medicine*. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino; 1999. p. 223–34.
22. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation* 2008; 117: 686–97.
23. Ramanathan K, Cosmi J, Harkness SM, et al. Reversal of systemic hypoperfusion following intra aortic balloon pumping is associated with improved 30-day survival independent of early revascularization in cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108 Suppl 1: S672.
24. Leshnower BG, Gleason TG, O'Hara ML, et al. Safety and efficacy of left ventricular assist device support in postmyocardial infarction cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1365–70.
25. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (19): 1584–8.



V LJUBLJANI

www.sou-lj.si

družina šou



K 6/4



kiss.si



Mojca Lunder¹, Lovro Žiberna²

Mehanizmi zaščitnega delovanja rdečega vina pri preprečevanju razvoja ateroskleroze

Beneficial Effects of Red Wine in Preventing the Development of Atherosclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ateroskleroza, vino, etanol, flavonoidi

Številne predklinične in klinične raziskave so pokazale, da zmerno uživanje rdečega vina deluje zaščitno na procese, ki so vključeni v nastanek in napredovanje aterosklerotičnih sprememb. Za zaščitne učinke rdečega vina so odgovorne tako polifenolne sestavine kot tudi etanol, saj delujejo na različne biokemične in celične procese in tako vplivajo na razvoj in napredovanje ateroskleroze. Polifenolne sestavine rdečega vina zmanjšajo endotelijsko disfunkcijo in tako izboljšajo delovanje endotelija, preprečujejo oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL), zavirajo proliferacijo gladkih mišičnih celic v žilni steni, zavirajo agregacijo in adhezijo trombocitov ter znižujejo serumsko koncentracijo označevalcev vnetja. Etanol prav tako kot polifenolne sestavine rdečega vina zavira agregacijo in adhezijo trombocitov, poleg tega pa tudi zviša koncentracijo lipoproteinov visoke gostote (HDL). Prispevek opisuje glavne farmakološko aktivne sestavine rdečega vina ter mehanizme, preko katerih delujejo zaščitno pri poteku in napredovanju ateroskleroze.

ABSTRACT

KEY WORDS: atherosclerosis, wine, ethyl alcohol, flavonoids

Numerous preclinical and clinical studies have shown a correlation between the consumption of moderate amounts of red wine and a reduced risk of cardiovascular complications associated with atherosclerosis. Both polyphenolic components and ethanol are responsible for the apparent protective effects of red wine, as they influence different biochemical and cellular processes and thus affect the development and progression of atherosclerosis. The polyphenolic compounds of red wine reduce the endothelial dysfunction and thus improve the endothelial function, prevent the oxidation of low-density lipoproteins (LDL), attenuate proliferation and migration of smooth muscle cells, inhibit platelet aggregation and adhesion and also reduce the serum concentration of inflammatory mediators. Ethanol, similarly to polyphenolic compounds of red wine, inhibits platelet aggregation and adhesion, but also increases the levels of high-density lipoproteins (HDL). The present paper describes the main pharmacologically active compounds of red wine and their impact on various processes in the progression and development of atherosclerosis.

¹ Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; Barsos-MC, Gregorčičeva 11, 1000 Ljubljana.

² Lovro Žiberna, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Ateroskleroza je napredujoča bolezen arterij, ki se razvija več desetletij, preden se klinično izrazi, in je osnova za številne bolezni srčno-žilnega sistema (1, 2). Tiha faza bolezni, ki je klinično nezaznavna, se prične z vnetnim dogajanjem v žilni steni, nastajanjem maščobne lehe, zadebelitvijo intime in nastankom aterosklerotičnega plaka. Kasnejše faze bolezni se kažejo s kalcifikacijo arterij, oženjem fibroznega pokrova in pretrganjem plaka, kar ima za posledico nastanek mikroembolov, krvavitvev in znotrajžilne tromboze (3). Klinične posledice ateroskleroze, kot so ishemična bolezen srca, možgansko-žilne bolezni in periferna arterijska bolezen, sodijo med vodilne javnozdravstvene probleme v državah razvitega sveta (4). Med glavne dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze uvrščamo povišano koncentracijo holesterola v krvi, povišan krvni tlak, sladkorno bolezen in nezdrav življenjski slog (5). Na omenjene dejavnike tveganja in procese, ki potekajo pri aterosklerozi, lahko delujemo preventivno s spodbujanjem zdravega življenjskega sloga (redna telesna aktivnost, opustitev kajenja, zdrav način prehranjevanja itd.), s farmakološkimi pristopi (zniževanje koncentracije holesterola v krvi, krvnega tlaka itd.) ali s kombinacijo obojega (6–8). Med pomembne spremembe življenjskega sloga sodi tudi zmanjšanje prekomernega uživanja alkoholnih pijač (9). Hkrati pa uživanje zmernih količin rdečega vina deluje zaščitno, saj preprečuje razvoj ateroskleroze in ostalih bolezni srčno-žilnega sistema (10–12). Zmerna količina rdečega vina za ženske pomeni zaužitje največ ene merice alkohola dnevno, za moške pa največ dve merici dnevno. Ena merica alkoholne pijače vsebuje 10 gramov etanola in se nahaja v 1 decilitru vina (9).

Pred tridesetimi leti je St Leger s sodelavci kot prvi opisal obratno povezavo med uživanjem rdečega vina in umrljivostjo zaradi ishemične bolezni srca (13). Številne raziskave, ki so sledile, so pokazale, da redno uživanje zmernih količin rdečega vina zmanjša pojavnost srčno-žilnih bolezni (14–18). Leta 1992 je Renaud uvedel slavni pojem »francoski paradoks«. Ta opredeljuje nizko umrljivost zaradi ishemične bolezni srca pri prebivalcih

Francije kljub visoki vsebnosti nasičenih maščobnih kislin v prehrani, ki je običajno povežana s povečano umrljivostjo zaradi ishemične bolezni srca (19). Dejavniki tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni (povišan krvni tlak, povišana telesna teža, uživanje nasičenih maščob, kajenje itd.) so namreč pri Francozih primerljivi z drugimi razvitimi državami. Vendar pa je količina zaužitega rdečega vina na prebivalca letno v Franciji (67 litrov) in Italiji (57 litrov) precej večja kot v Angliji (12 litrov) ali Ameriki (5 litrov) (20). V skupini prebivalcev Evrope z mediteranskim načinom prehranjevanja, ki vključuje tudi zmerne količine rdečega vina, so ugotovili 30–70 % znižanje pojavnosti koronarnih dogodkov v primerjavi s skupino, ki je uživala prehrano zahodno-evropskega tipa (21). Graf, ki opisuje povezavo med uživanjem etanola in tveganjem za nastanek srčno-žilnih bolezni, ima obliko J- oziroma U-krivulje. To pomeni, da zaščitno deluje le uživanje zmernih količin etanola, visok vnos pa je škodljiv (17, 22).

FARMAKOLOŠKO AKTIVNE SESTAVINE RDEČEGA VINA

Rdeče vino vsebuje številne sestavine s potencialnim zaščitnim delovanjem, med katerimi so najpomembnejše etanol in širok spekter polifenolov. Kemična sestava rdečega vina je odvisna od enoloških tehnik pridobivanja vina, geografskega porekla grozdja in dejavnikov okolja (23). Rdeče vino je sestavljeno iz več kot 500 spojin, koncentracija posamezne spojine redko presega 100 mg/l. Poglavitne sestavine vina so: voda, etanol, sladkorji (predvsem glukoza in fruktoza), glicerol, organske kisline (vinska kislina, jabolčna kislina, mlečna kislina itd.), aromatske spojine, pektini, aminokisline, polifenoli, vitamini, ogljikovodiki, žveplo (v obliki SO₂) in dušikove spojine (24).

Etanol

Etanol nastane v procesu alkoholnega vrenja (fermentacije), v katerem kvasovke pretvarjajo glukozo v etanol in ogljikov dioksid. Vino vsebuje povprečno 7,5–14 % (V/V) etanola, to pomeni 7,5–14 ml etanola v enem litru vina (23). Ugoden učinek kroničnega uživanja nižjih odmerkov etanola na zmanjšanje

pojavnosti srčno-žilnih bolezni je predvsem posledica povišanja koncentracije lipoproteinov z visoko gostoto (HDL; angl. *high density lipoproteins*) in znižanja koncentracije fibrinogena v plazmi (25). Toda obratna povezava med umrljivostjo in zmernim uživanjem pijač, ki vsebujejo etanol, je prisotna le pri ljudeh, ki pijejo rdeče vino. Pri ljudeh, ki pijejo predvsem pivo in žgane pijače, te povezave ni oziroma je zelo šibka (26). Že iz teh ugotovitev sklepamo, da etanol ni edina, predvsem pa ne bistvena farmakološko aktivna sestavina rdečega vina. Treba je poudariti, da čezmerno uživanje alkoholnih pijač, še posebej pijač z visoko vsebnostjo etanola (npr. žgane pijače), deluje škodljivo na srčno-žilni sistem, živčevje in številne druge organe (27). Tako akutno kot tudi kronično povišane koncentracije etanola (0,6–0,9 g/kg telesne teže) v telesu delujejo prooksidativno in povzročijo okvare jeter, trebušne slinavke, srca itd. (28). Akutni pozitivni kronotropni učinki etanola so posledica povečanega sproščanja kateholaminov, kar povzroči številne motnje srčnega ritma. Te so z angleškim izrazom poznane kot »*holiday heart syndrome*«. Najpogosteje pride do pojava paroksizmov preddvornega migetanja, prezgodnjih depolarizacij prekatov in podaljšanja refraktarnih dob. Dolgotrajno povišana koncentracija etanola v telesu deluje na srce negativno ionotropno ter tako poslabša delovanje levega prekata (sistolna in diastolna disfunkcija). Uživanje več kot 100 g etanola dnevno lahko povzroči pojav nenadne srčne smrti (29).

Vinski polifenoli

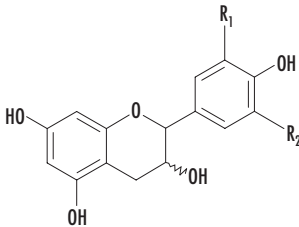
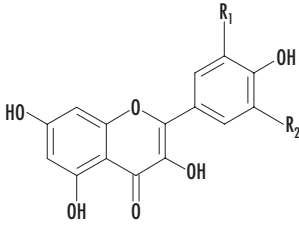
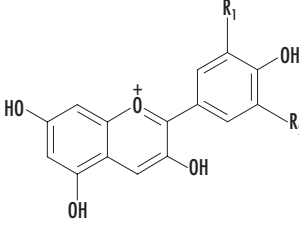
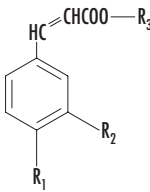






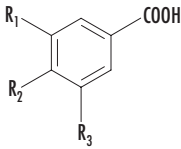
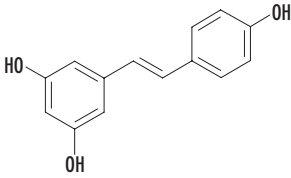
Rdeče vino vsebuje širok spekter polifenolov, ki jih glede na kemijsko zgradbo v splošnem delimo na flavonoide in neflavonoide (30). V rdečem vinu flavonoidi predstavljajo okrog 90 % vseh polifenolov (23). Med flavonoide prištevamo flavanole (oz. flavan-3-ole), flavonole in antociane (glikozidi antocianidinov). Slednji dajejo rdečemu vinu tudi značilno barvo. Med neflavonoide prištevamo stilbene (resveratrol), hidroksicimetne kisline in derivate benzojske kisline (26, 30). Polifenoli so lahko prisotni v monomerni obliki ali pa v različnih polimernih oblikah. Monomeri se lahko pojavijo v glikozidni (povezava z monosaharidom), acetil-glikozidni ali aglikonski obliki.

Zaradi antioksidativnega delovanja so polifenolne sestavine rdečega vina glavni stabilizator, ki vinu omogoča dolgotrajen proces zorenja (31). Dlje časa kot je vino shranjeno, več polifenolnih polimerov nastane. Njihova kompleksna in raznolika zgradba predstavlja težave pri analizi in razlikovanju med njimi (30). Razdelitev monomernih oblik polifenolov je prikazana v tabeli 1.

Polifenoli imajo močno antioksidativno delovanje in tako varujejo celice pred oksidativnimi poškodbami, ki jih povzročajo prosti radikali. Antioksidanti onemogočijo visoko reaktivne, nestabilne proste radikale, tako da jih spremenijo v stabilne molekule. To preprečuje razvoj verižne reakcije nastajanja prostih radikalov in ustavi poškodbe jedrne DNA, maščob v celični membrani in beljakovin v notranjosti celice. Polifenoli delujejo antioksidativno tudi v plazmi, kjer zavirajo oksidacijo LDL in plazemskih beljakovin (32). Rdeča vina imajo veliko večjo vsebnost polifenolov (0,2 % m/m, to pomeni 0,2 g polifenolov v 100 g rdečega vina) kot bela vina (0,01 % m/m) in s tem tudi boljše antioksidativno delovanje (33). Skupna vsebnost polifenolov v kozarcu rdečega vina (1 dl) je približno 200 mg, v kozarcu belega vina pa 10–30 mg (31). Vsebnost polifenolov se med vini razlikuje in je odvisna od uporabljene sorte grozdja, procesa vrenja, vrste kvasovk, ki sodelujejo pri fermentaciji, ter prisotnosti trdnih snovi v grozdnih jagodah pri vinifikaciji. Prisotnost različnih polifenolnih sestavin pri isti sorti grozdja je posledica različne sestave tal, vremenskih vplivov (temperatura, dež, zračna vlaga) in drugih vplivov (plesni, insekticidi, gnojila) (23).

Postopek pridobivanja rdečih in belih vin se razlikuje. V postopku pridelave rdečega vina poteče alkoholno vrenje (fermentacija) grozdnega soka ob prisotnosti trdnih snovi iz grozdnih jagod, medtem ko pri pridelavi belega vina jagode niso prisotne, saj alkoholno vrenje sledi predhodnemu iziskanju soka. Večina vinskih polifenolov izvira iz ekstrakta jagodne kožice, mesa, pečk in pecljev. Alkoholno vrenje rdečega vina traja do štirinajst dni, kar omogoča dobro ekstrakcijo večine polifenolov. Prisotnost etanola ta proces še pospeši, saj so polifenoli dobro topni v alkoholih (34).

Tabela 1. Monomerne oblike polifenolov v rdečem vinu (30, 35, 36).

Strukturna formula	Kemijska skupina																								
FLAVONOIDI																									
Flavanoli (flavan-3-oli)																									
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">R_1</td> <td style="text-align: center;">R_2</td> </tr> <tr> <td>katehin (epikatehin)</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> <tr> <td>galokatehin (epigalokatehin)</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> </table>		R_1	R_2	katehin (epikatehin)	-H	-OH	galokatehin (epigalokatehin)	-OH	-OH															
		R_1	R_2																						
katehin (epikatehin)	-H	-OH																							
galokatehin (epigalokatehin)	-OH	-OH																							
Flavonoli																									
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">R_1</td> <td style="text-align: center;">R_2</td> </tr> <tr> <td>kvercetin</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>mircetin</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> <tr> <td>kemferol</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> </table>		R_1	R_2	kvercetin	-OH	-H	mircetin	-OH	-OH	kemferol	-H	H												
		R_1	R_2																						
	kvercetin	-OH	-H																						
mircetin	-OH	-OH																							
kemferol	-H	H																							
Antocianidini																									
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">R_1</td> <td style="text-align: center;">R_2</td> </tr> <tr> <td>cianidin</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>delfinidin</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> <tr> <td>peonidin</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>petunidin</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> <tr> <td>malvidin</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> </tr> </table>		R_1	R_2	cianidin	-OH	-H	delfinidin	-OH	-OH	peonidin	-OCH ₃	-H	petunidin	-OCH ₃	-OH	malvidin	-OCH ₃	-OCH ₃						
		R_1	R_2																						
	cianidin	-OH	-H																						
	delfinidin	-OH	-OH																						
	peonidin	-OCH ₃	-H																						
petunidin	-OCH ₃	-OH																							
malvidin	-OCH ₃	-OCH ₃																							
NE-FLAVONOIDI																									
Hidroksicimne kisline																									
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">R_1</td> <td style="text-align: center;">R_2</td> <td style="text-align: center;">R_3</td> </tr> <tr> <td>kavna k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>ferulna k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>kumarna k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>klorogena k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td>kaftarna k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">  </td> </tr> </table>		R_1	R_2	R_3	kavna k.	-OH	-OH	-H	ferulna k.	-OH	-OCH ₃	-H	kumarna k.	-OH	-H	-H	klorogena k.	-OH	-OH		kaftarna k.	-OH	-OH	
		R_1	R_2	R_3																					
	kavna k.	-OH	-OH	-H																					
	ferulna k.	-OH	-OCH ₃	-H																					
	kumarna k.	-OH	-H	-H																					
klorogena k.	-OH	-OH																							
kaftarna k.	-OH	-OH																							
Derivati benzojske kisline																									
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">R_1</td> <td style="text-align: center;">R_2</td> <td style="text-align: center;">R_3</td> </tr> <tr> <td>benzojska k.</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-H</td> </tr> <tr> <td>galna k.</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> <tr> <td>vaniljeva k.</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OCH₃</td> </tr> <tr> <td>protokatehuična k.</td> <td style="text-align: center;">-H</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> <td style="text-align: center;">-OH</td> </tr> </table>		R_1	R_2	R_3	benzojska k.	-H	-H	-H	galna k.	-OH	-OH	-OH	vaniljeva k.	-H	-OH	-OCH ₃	protokatehuična k.	-H	-OH	-OH				
		R_1	R_2	R_3																					
	benzojska k.	-H	-H	-H																					
	galna k.	-OH	-OH	-OH																					
vaniljeva k.	-H	-OH	-OCH ₃																						
protokatehuična k.	-H	-OH	-OH																						
Stilbeni																									
	resveratrol																								

BIOLOŠKA UPORABNOST POLIFENOLNIH SESTAVIN RDEČEGA VINA

Biološka uporabnost je merilo deleža določene snovi, ki v nespremenjeni obliki pride od mesta vnosa v krvni obtok in tako prodre do tkiv in organov po vsem telesu. Za peroralno zaužitje rdečega vina je značilno, da se biološke uporabnosti posameznih polifenolov med seboj razlikujejo. Zato ni pomembno le, da vemo, kakšna je vsebnost posameznih sestavin rdečega vina, temveč tudi, kakšne so farmakokinetične lastnosti in posledično njihova biološka uporabnost (37).

V splošnem velja, da je biološka uporabnost polifenolov po peroralnem zaužitju nizka in se razlikuje med posameznimi podskupinami; npr. 2–10 % za katehin, 0,3–1,4 % za kvercetin, okoli 0,1 % za antociane itd. (38, 39). Večina polifenolov je ob zaužitju v obliki glikozidov, ki so odporni na hidrolizo v kislem okolju želodca. Tako nespremenjeni prispejo v tanko črevo, kjer jih črevesni encimi, kot so npr. β -glukozidaze, razgradijo v aglikonsko obliko (40). V tankem črevesu se lahko absorbirajo aglikoni in tudi nekateri glikozidi. Raziskave na podganah so pokazale, da je absorpcija nekaterih flavonoidov, kot so antociani in kvercetin, možna tudi preko želodčne sluznice (41). Antociani imajo namreč na celicah želodčne sluznice prenašalne proteine, npr. bilitranslokaze, ki so odgovorni za njihov prenos iz svetline želodca v notranjost celic (42, 43). Ostali neabsorbirani polifenoli potujejo do debelega črevesa, kjer jih lokalna mikroflora hidrolizira iz glikozidne v aglikonsko obliko in nastale aglikone nadalje presnovi v številne aromatske kisline (44).

Vpliv etanola in vinske kisline, ki sta pomembni sestavini rdečega vina, na obseg absorpcije polifenolov še ni natančno pojasnjen. V raziskavi, izvedeni na zdravih preiskovancih, so primerjali absorpcijo polifenolov iz dealkoholiziranega in nativnega rdečega vina. Ugotovili so, da etanol nima vpliva na obseg absorpcije polifenolov. Slabost omenjene raziskave je, da je imela majhno število vključenih preiskovancev (45). V poskusih na podganah so ugotovili, da ob hkratnem zaužitju vinske kisline pride do povečanega obse-

ga absorpcije in večje biološke uporabnosti polifenolov (46).

Po absorpciji se polifenoli v jetrih v procesu biotransformacije konjugirajo, kar poveča njihovo vodotopnost. Ti nastali presnovki se vežejo na plazemske beljakovine, predvsem na albumin, in se tako razporedijo po telesu (47). Presnovki polifenolov, ki so obsežno konjugirani, se v večji meri izločajo z žolčem, medtem ko se manjši konjugati, npr. monosulfati, izločajo preko urina (48). V kliničnih raziskavah so pokazali, da po zaužitju rdečega vina plazemske koncentracije flavonoidov redko presežejo $1 \mu\text{M}$ (49). V raziskavi, kjer so zdravi preiskovanci zaužili 400 ml rdečega vina z vsebnostjo 270 mg antocianov, so bile najvišje izmerjene koncentracije antocianov v plazmi 42 mg/l (50).

ATEROSKLEROZA

Ena izmed razširjenih hipotez za razvoj ateroskleroze je hipoteza odgovora na poškodbo, pri kateri je prva stopnja v procesu nastanka ateroskleroze endotelijska disfunkcija (51, 52). Endotelij zdravih arterij je namreč neprepusten za celične sestavine krvi (3). Endotelijske celice vzdržujejo ravnotežje med od endotelija odvisno vazodilatacijo in od endotelija odvisno vazokonstrikcijo, zaviranjem in spodbujanjem rasti in delitve gladkomišičnih celic ter trombozo in fibrinolizo. Vazodilatacijo povzročajo NO, prostaciklin in bradikinin; vazokonstrikcijo pa endotelin (ET-1) in angiotenzin II (53). V procesu ateroskleroze je izločanje navedenih snovi zmanjšano in posledično se poveča prepustnost endotelija (51, 54, 55). To omogoči prehajanje lipoproteinov z nizko gostoto (LDL; angl. *low density lipoproteins*) preko celičnih stikov med endotelijskimi celicami v intimo, kjer poteče oksidativna modifikacija delcev LDL s pomočjo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin. Pri tem se sprostijo številni vnetni posredniki (56).

Pod vplivom proinflammatoryh citokinov se na površini endotelijskih celic izražajo adhezijske molekule, kot so npr. žilne celične adhezijske molekule (VCAM-1; angl. *vascular cell adhesion molecules*), medcelične adhezijske molekule (ICAM-1; angl. *intercellular adhesion molecules*) in ostale (51, 54, 55). Adhezijske molekule omogočajo krvnim celicam z ustrez-

nimi receptorji pritrrditev na endotelijske celice ter prehod preko endotelija v žilno steno. Pritrditvi sledi povečano izločanje kemotaktičnih molekul v intimi, kot so npr. protein, ki privlači monocite MCP-1 (angl. *monocyte chemotactic protein-1*), P-selektini, E-selektini, rastni dejavniki itd., kar spodbudi prehajanje celičnih sestavin krvi preko celičnih stikov med endotelijskimi celicami v subendotelni prostor (2, 55, 57). Monociti, ki prehajajo preko endotelija, se v intimi pod vplivom makrofagnega kolonije stimulirajočega dejavnika (M-CSF, angl. *macrophage colony-stimulating factor*) diferencirajo v makrofage. To je ključni proces pri razvoju aterosklerotičnega plaka. Makrofagi preko specifičnih receptorjev (angl. *macrophage scavenger receptors*) privzamejo LDL-delce, ki imajo zaradi oksidacije polinenasičenih maščobnih kislin spremenjeno zgradbo (58). Holesterol, ki je eden od stranskih produktov razgradnje oksidiranih delcev LDL, se kopiči v citosolu makrofagov v obliki kapljic. Makrofagi se tako postopoma spremenijo v penaste celice. Nadaljnji privzem oksidiranih delcev LDL v makrofage je glavni dražljaj za nastanek in sproščanje številnih citokinov ter citotoksičnih snovi, ki vodijo v povečanje vnetnega dogajanja (57). Ti citokini povečajo izražanje endotelijskih adhezivskih molekul, kar olajša prehod makrofagov, limfocitov T in gladkomišičnih celic preko endotelija (52). Penaste celice nato z napredovanjem procesa ateroskleroze odmrejo, kar vodi do nastanka maščobne lehe (57).

Zaradi odziva na rastne dejavnike in citokine, ki se izločajo iz makrofagov, gladkomišične celice iz medije prehajajo v intimo. Gladkomišične celice se tam razraščajo in sintetizirajo proteine zunajceličnega matriksa, kot sta kolagen in elastin, kar vse vodi do nastanka fibroznega pokrova (52). Maščobna leha se tako postopoma spremeni v aterosklerotični plak, ki lahko zaradi odlaganja kalcija tudi kalcificira (2). Napredovanje aterosklerotičnega procesa povzroča večanje plaka, ki počasi oži svetlino žile in s tem privede do klinično zaznavne faze bolezni (59). Kronično vnetno dogajanje in posledična sprememba mehanskih lastnosti arterij lahko privede do pretrganja plaka. Trombogena vsebina plaka se tako izpostavi krvnemu obtoku, kar privede do nastanka krvnega strdka.

Slednji zapre svetlino žile, kar se lahko pokaže v obliki akutnega koronarnega sindroma (akutni miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris) ali ostalih ishemičnih žilnih bolezni (2, 52).

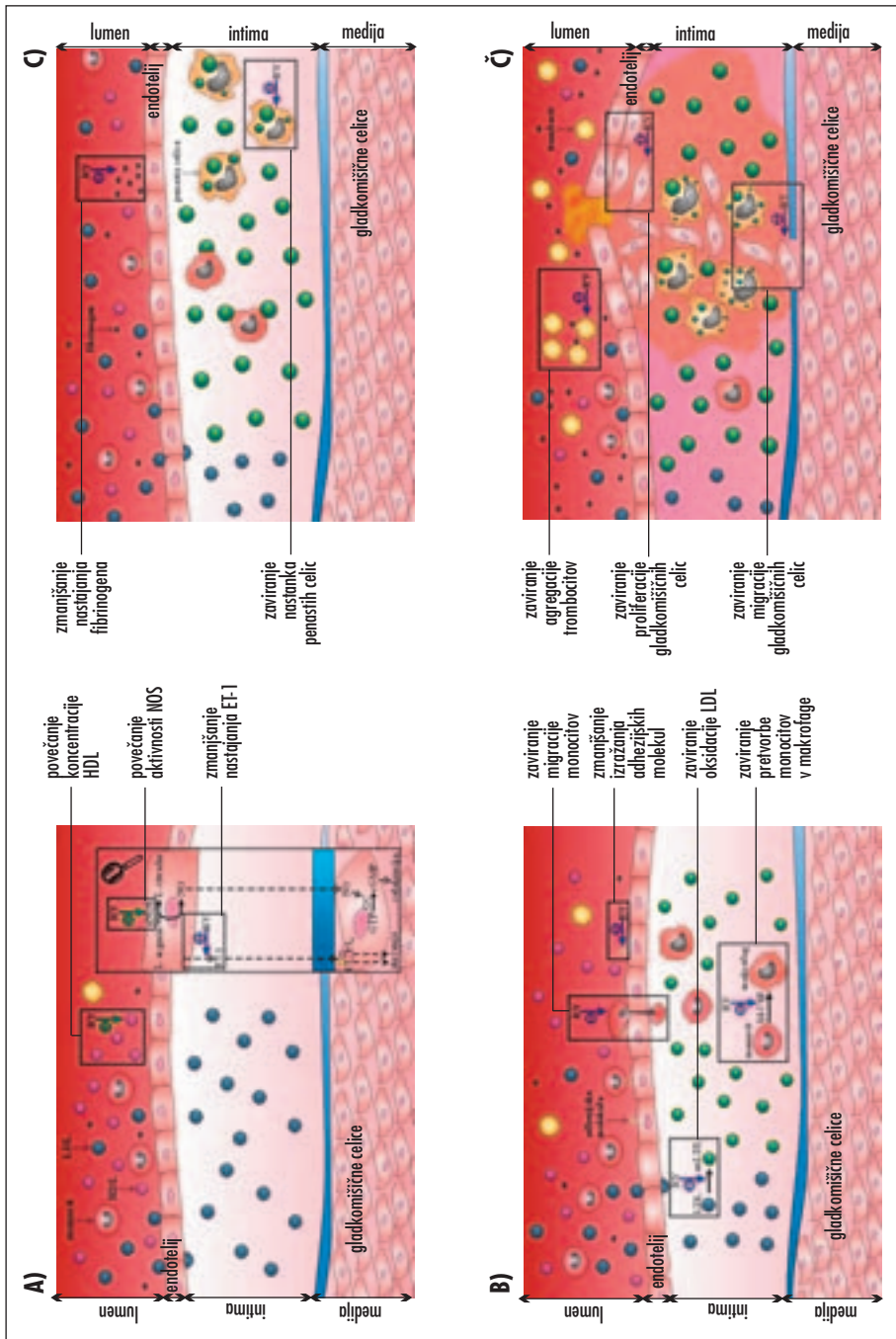
ANTIATEROSKLEROTIČNO DELOVANJE RDEČEGA VINA

Polifenolne sestavine rdečega vina in etanol delujejo na različne biokemične in celične procese, omenjene zgoraj, in tako vplivajo na razvoj in napredovanje ateroskleroze. Vpliv rdečega vina na procese, vključene pri aterosklerozi, je shematično prikazan na sliki 1.

Vpliv rdečega vina na izločanje dušikovega oksida (NO)

Dušikov oksid, ki nastaja in se izloča iz endotelijskih celic, sprošča gladkomišične celice v žilni steni, zato ima pomembno vlogo pri vzdrževanju žilnega tonusa (60). V zgodnjih fazah ateroskleroze NO preprečuje adhezijo monocitov na žilni endotelij in prehajanje v žilno steno. Zmanjša izražanje kemotaktičnih in površinskih adhezivskih molekul (61). Posledično se zmanjša prepustnost endotelija, dotok LDL v intimo žilne stene in oksidacija LDL (62). V kasnejših fazah NO deluje zaščitno preko zaviranja sinteze DNA, mitogeneze in proliferacije ter migracije gladkomišičnih celic (63). Poleg tega NO zavira agregacijo trombocitov in njihovo adhezijo na žilno steno (64). Prav tako preprečuje sproščanje trombocitnega rastnega dejavnika (PDGF; angl. *platelet-derived growth factor*), za katerega je znano, da poveča proliferacijo gladkih mišičnih celic (65).

Rdeče vino povzroča od endotelija odvisno sprostitvev žil, ker poveča tvorbo in biološko aktivnost NO (35). Za ta učinek so odgovorne predvsem polifenolne sestavine rdečega vina, za katere so ugotovili, da povzročijo sprostitvev predhodno skrčenih obročkov podganje aorte. Ob predhodni odstranitvi endotelija ali popolni blokadi delovanja encima NO-sintaze do sprostitvev žile ni prišlo (66). Podobne učinke so pokazali tudi na človeških koronarnih arterijah (67). Glavna mehanizma delovanja polifenolov sta povečanje sinteze NO v endotelijskih celicah in zaviranje njegove razgradnje z reaktivnimi kisikovimi spojinami,



Slika 1. Shematski prikaz delovanja rdečega vina pri posameznih fazah ateroskleroze: A) endoteljska disfunkcija, B) nastajanje maščobne lehe, C) maščobna leha, Č) pretrganje aterosklerotičnega plaka. cGMP – ciklični gvanozin monofosfat, ET_A – endoteljski receptor tipa A, ET_B – endoteljski receptor tipa B, $ET-1$ – endotelin-1, eNOS – endoteljska sintaza dušikovega oksida, GC – gvanilatna ciklaza, GTP – gvanozin trifosfat, HDL – lipoproteini visoke gostote, LDL – lipoproteini nizke gostote, M-CSF – makrofagni koloniji stimulirajoči dejavnik, NO – dušikov oksid, NOS – sintaza dušikovega oksida, oxLDL – oksidirani lipoproteini nizke gostote, RV – rdeče vino.

kar poveča njegovo biološko uporabnost (68). V poskusih na endotelijskih celičnih kulturah so pokazali, da vinski polifenoli povečajo encimsko aktivnost in izražanje endotelijske NO-sintaze (eNOS). Resveratrol ima izmed vseh polifenolov najmočnejši učinek, medtem ko etanol ne vpliva na izražanje eNOS (69). Vpliv na izražanje eNOS je odvisen tudi od vrste vina. Izpostavljenost francoskim rdečim vinom, neodvisno od načina zorenja – bodisi v hrastovih sodih (fr. »en barrique«) ali jeklenih rezervoarjih (fr. »non barrique«) – povzroči časovno in koncentracijsko odvisno povečanje encimske aktivnosti in izražanja eNOS v kultiviranih endotelijskih celicah iz popkovne vene (HUVEC; angl. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*). Ob uporabi določenih rdečih vin nemškega porekla pa so bili vplivi na eNOS precej manjši (70). Razlika v vsebnosti polifenolov je odgovorna za različne učinke, saj imajo rdeča vina z večjo vsebnostjo polifenolov tudi večjo biološko aktivnost (71).

Polifenoli iz rdečega vina povzročijo porast znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} v endotelijskih celicah, čemur sledi povečana tvorba in izločanje NO (72). Prav tako se pod vplivom ekstrakta rdečega vina poveča izražanje encimov ciklooksigenaze-2 in inducibilne NO-sintaze (iNOS) v podganji aorti (73). Polifenoli iz rdečega vina poleg tvorbe NO povečajo izločanje ostalih endogenih snovi iz endotelija, ki imajo potencialno zaščitno delovanje. Poveča se izločanje prostaciklina (PGI_2), ki je močan vazodilatator in antitrombotik, in hiperpolarizacijskega dejavnika endotelijskega izvora (EDHF), ki je pomemben vazodilatator v uporovnih žilah in v koronarnih arterijah (74, 75). Poleg tega pa izpostavitve polifenolom iz rdečega vina zmanjša sintezo endotelina-1 (ET-1), ki je močan vazokonstriktor (36).

Vpliv rdečega vina na koncentracijo lipoproteinov visoke gostote (HDL)

Lipoproteini visoke gostote so pomembni, ker v telesu odstranjujejo odvečni holesterol iz perifernih tkiv in ga prenašajo v jetra (76). Poleg tega HDL tudi preprečujejo oksidacijo LDL, kar pripomore k antiaterosklerotičnemu delovanju (77). Nedavne raziskave so tudi pokazale, da HDL povečajo nastajanje NO (78).

Uživanje rdečega vina poveča serumske vrednosti HDL (79). Etanol poveča sintezo apolipoproteina A-I in aktivnost lipoproteinske lipaze, kar vodi v povečano sintezo HDL (80). Vinski polifenoli neodvisno od etanola zmanjšajo oksidativno razgradnjo HDL (81). Rdeče vino poveča vsebnost polinenasičenih fosfolipidov (npr. arahidonska kislina) v HDL, kar deluje zaščitno (82).

Vpliv rdečega vina na oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL)

Polifenoli iz rdečega vina preprečujejo oksidacijo delcev LDL, ki je eden izmed ključnih dogodkov pri procesu ateroskleroze (83). Delci LDL, na katere so vezani vinski polifenoli, so odpornejši na oksidacijo v primerjavi z nativnimi LDL-delci (32). Poleg tega vinski polifenoli tudi zmanjšajo oksidativni stres v makrofagih, ker zavirajo encimsko aktivnost oksigenaz (kot so npr. NADPH-oksidaza, 15-lipoksigenaza, mieloperoksidaza itd.) in zvišajo koncentracije znotrajceličnih antioksidantov (kot je npr. glutation) (33).

V poskusih na miših z izbitim genom za apolipoprotein E (miši apoE⁻) je rdeče vino zmanjšalo oksidacijo LDL-delcev, čemur je sledilo tudi zmanjšanje aterosklerotičnih leh. V isti raziskavi so tudi ugotovili, da je pospešen proces ateroskleroze posledica povečane oksidacije LDL in VLDL v serumu (84). Vinski polifenoli so zmanjšali nastajanje penastih celic (84). Podobne učinke vinskih polifenolov so opazili tudi v raziskavi, opravljene na LDL-delcih, izoliranih iz plazme prostovoljcev, ki so dva tedna redno uživali rdeče vino. S Cu^{2+} povzročena lipidna peroksidacija se je po dveh tednih rednega uživanja rdečega vina zmanjšala na polovico (85). Za razliko od rdečega vina grozdni sok ni povečal odpornosti LDL na oksidacijo (86).

Vpliv rdečega vina na proliferacijo gladkomišičnih celic

Proliferacija gladkih mišičnih celic in migracija iz medije v intimo žil sta ključna dogodka, povezana s postopnim debeljenjem intime in z razvojem ateroskleroze (87). Polifenoli iz rdečega vina zavirajo tako proliferacijo gladkih mišičnih celic kot tudi sintezo DNA v pri-

marnih celičnih kulturah gladkih mišičnih celic podganje aorte (35). Predpostavlja se, da pride do zmanjšane izražanja ciklina A, ki je pomemben celični regulator podvojevanja DNA v celičnem ciklu (35). Resveratrol preprečuje napredovanje celičnega cikla pri prehodu iz S- v G₂-fazo in hkrati preprečuje proliferacijo žilnih gladkomišičnih celic (88).

Polifenoli iz rdečega vina preprečujejo proliferacijo in migracijo gladkih mišičnih celic tudi preko inhibicije vezave PDGF na receptorje (89). Aktivacija receptorjev za PDGF namreč poveča izražanje žilnega rastnega dejavnika (VEGF) in ostalih rastnih dejavnikov, kot so α -trombonin in transformirajoči rastni dejavnik β (TGF- β), ki so odgovorni za proliferacijo gladkih mišičnih celic (90).

Vpliv rdečega vina na vnetni proces

Zmerne količine rdečega vina zmanjšajo izražanje MCP-1, ki je kemoatraktant za monocite iz krvi, kar ima za posledico zmanjšanje hiperplazije intime (91). Poleg tega rdeče vino tudi preprečuje aktivacijo jedrnega dejavnika kappa B (NF κ B; angl. *nuclear factor kappa B*), ki je transkripcijski dejavnik, vključen v imunski in vnetni odziv mononuklearnih celic krvi (92). V klinični raziskavi, kjer so preiskovanci 28 dni uživali rdeče vino, se je ob zaključku raziskave znižala koncentracija vnetnih posrednikov, ki so vpleteni v proces ateroskleroze, kot so antigen-1, antigen-4, VCAM-1, ICAM-1, IL-1 α , C-reaktivni protein (93). S TNF- α posredovano izražanje VCAM-1 se je pod vplivom vinskih polifenolov zmanjšalo. V celični kulturi humanih endotelijskih celic iz popkovne vene (HUVEC) se je tako zmanjšala aderenza levkocitov in T-celic nanje (94). Resveratrol je zmanjšal s TNF- α in lipopolisaharidi povzročeno izražanje VCAM-1 v celični kulturi HUVEC. Močnejši učinek so opazili ob dodatku N-acetilcisteina, ki ima antioksidativne lastnosti. To nakazuje na vključenost reaktivnih kisikovih radikalov v ta proces (95). Vinski polifenoli so tudi zaviralci 5-lipooksigenaznih poti, za katere je znano, da so vključene v sintezo levkotrienov, ki so pomembni posredniki vnetnega dogajanja (24).

Vpliv rdečega vina na agregacijo trombocitov

Rdeče vino zavira agregacijo trombocitov in preprečuje nastanek tromboze na modelu mehanično zoženih koronarnih arterij psa (96). Na agregacijo trombocitov vplivajo tako vinski polifenoli kot tudi etanol (97, 98). Vinski polifenoli preko zvišanja znotrajceličnih koncentracij cAMP povečajo nastanek prostaglandinov PGI₂ v trombocitih. To privede do znižanja znotrajcelične koncentracije kalcija in posledično manjše agregacije trombocitov (99). Resveratrol je hkrati tudi zaviralec ciklooksigenazne poti, saj zavira nastajanje tromboksana A₂. Polifenoli iz rdečega vina prav tako zavirajo fosfodiesterazo, fosfolipazo A₂ in zmanjšujejo oksidativni stres trombocitov. Pellegrini s sodelavci je ugotovil, da etanol povzroči zmanjšanje s kolagenom spodbujene agregacije trombocitov in znižanje vsebnosti fibrinogena. Ugodni učinki rdečega vina na agregacijo trombocitov in parametre hemostaze so torej povezani tudi z vsebnostjo etanola v vinu (98).

Ob uživanju zmernih količin rdečega vina imajo tako etanol, predvsem pa polifenolne komponente rdečega vina, antitrombotično delovanje, zmanjšajo serumske vrednosti tkivnega dejavnika, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII (100). Poleg tega se zviša koncentracija tkivnega aktivatorja plazminogena in zniža koncentracija zaviralca plazminogen-skega aktivatorja antigena-1 (97, 101).

ZAKLJUČEK

Ateroskleroza je napredujoča bolezen arterij in je osnova za številne bolezni srčno-žilnega sistema, ki sodijo v vrh obolevnosti in smrtnosti v državah razvitega sveta. Pri nastanku in napredovanju procesa ateroskleroze imajo pomembno vlogo različni dejavniki tveganja, kot so povišana koncentracija holesterola v krvi, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in nezdrav življenjski slog. Glede na to, da se proces ateroskleroze prične razvijati že več desetletij prej, preden se klinično izrazi, je zelo pomembno preventivno delovanje. Slednje je lahko farmakološko ali nefarmakološko v smislu spreminjanja življenjskih navad. Poleg redne telesne aktivnosti, opustitve kajenja in zdravega načina prehranjevanja je treba oza-

vestiti prebivalstvo, da zmerne količine rdečega vina (za ženske največ 1 dl dnevno in moške največ 2 dl dnevno) delujejo zaščitno. Slednje zahteva od zdravnika in ostale strokovne javnosti veliko mero previdnosti, saj je v Sloveniji prekomerno uživanje alkoholnih pijač velik zdravstveni in socialni problem.

Številne raziskave so pokazale, da rdeče vino deluje zaščitno na procese, ki so vključeni v nastanek in napredovanje aterosklerotičnih sprememb. Za zaščitne učinke rdečega vina so odgovorne tako polifenolne sestavine rdečega vina kot tudi etanol. Polifenolne sestavine rdečega vina zmanjšujejo endotelijsko disfunkcijo, ker povečujejo sintezo NO v endotelijskih celicah in zavirajo njegovo razgradnjo z reaktivnimi kisikovimi spojinami. Prav tako delujejo protivnetno, preprečujejo oksidacijo delcev LDL, zavirajo proliferacijo

gladkih mišičnih celic in njihovo migracijo iz medije v intimo žil. Etanol poveča serumске vrednosti HDL, ker povečuje sintezo apolipoproteina A-I in aktivnost lipoproteinske lipaze. Tako polifenolne sestavine rdečega vina kot tudi etanol zavirajo agregacijo in adhezijo trombocitov.

Glavne težave raziskav, ki preučujejo zaščitno delovanje rdečega vina, so razlike tako v kvalitativni kot tudi v kvantitativni sestavi posameznih rdečih vin ter posledično omejeno znanje o odnosu med koncentracijo aktivnih snovi in učinki v srčno-žilnem sistemu. Polifenolne sestavine rdečega vina bodo v prihodnosti služile kot spojine vodnice za sintezo novih zdravilnih učinkovin, ki bodo imele večjo biološko uporabnost in močnejše zaščitne učinke.

LITERATURA

1. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-31.
2. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 131-9.
3. Kharbanda R, MacAllister RJ. The atherosclerosis time-line and the role of endothelium. *Curr Med Chem-Immun, Endocr & Metab Agents* 2005; 5: 47-52.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
5. Kannel WB, Wilson PW. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995; 79: 951-71.
6. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 543-55.
7. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L, et al. Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. *Stroke* 2007; 38: 2549-55.
8. Saini HK, Xu YJ, Arneja AS, et al. Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 818-39.
9. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2007.
10. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145-50.
11. Schroder H, Masabeu A, Marti MJ, et al. Myocardial infarction and alcohol consumption: a population-based case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 609-15.
12. Goldfinger TM. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 449-57.
13. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1017-20.
14. Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr* 2001; 131: 1401-4.
15. Szmítko PE, Verma S. Cardiology patient pages. Red wine and your heart. *Circulation* 2005; 111: e10-1.
16. Bohm M, Rosenkranz S, Laufs U. Alcohol and red wine: impact on cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 11-6.
17. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007; 28: 1683-93.
18. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993; 71: 467-9.

19. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
20. Yarnell JW, Evans AE. The Mediterranean diet revisited - towards resolving the (French) paradox. *QJM* 2000; 93: 783-5.
21. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
22. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, et al. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 585-95.
23. Cserhati T, Forgács E. *Chromatography in Food Science and Technology*. Lancaster (PA): Technomic Publishing Company; 1999.
24. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal* 1997; 11: 287-313.
25. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.
26. Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, et al. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 428-39.
27. Crews FT, Braun CJ. Binge ethanol treatment causes greater brain damage in alcohol-preferring P rats than in alcohol-nonpreferring NP rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1075-82.
28. Meagher EA, Barry OP, Burke A, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest* 1999; 104: 805-13.
29. Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve* 2004; 30: 689-707.
30. Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 21-36.
31. Brenna OV, Pagliarini E. Multivariate analysis of antioxidant power and polyphenolic composition in red wines. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4841-4.
32. Aviram M, Fuhrman B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 146-61.
33. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 41-8.
34. Fuhrman B, Volkova N, Suraski A, et al. White wine with red wine-like properties: increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3164-8.
35. Dell'Agli M, Busciala A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 593-602.
36. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001; 414: 863-4.
37. Srinivasan VS. Bioavailability of nutrients: a practical approach to in vitro demonstration of the availability of nutrients in multivitamin-mineral combination products. *J Nutr* 2001; 131: 1349S-50S.
38. Graefe EU, Wittig J, Mueller S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 492-9.
39. Wu X, Cao G, Prior RL. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. *J Nutr* 2002; 132: 1865-71.
40. Gee JM, DuPont MS, Rhodes MJ, et al. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 19-25.
41. Talavera S, Felgines C, Texier O, et al. Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats. *J Nutr* 2003; 133: 4178-82.
42. Passamonti S, Vrhovsek U, Vanzo A, et al. The stomach as a site for anthocyanins absorption from food. *FEBS Lett* 2003; 544: 210-3.
43. Passamonti S, Vrhovsek U, Mattivi F. The interaction of anthocyanins with bilitranslocase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 631-6.
44. Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976; 24: 117-91.
45. Bub A, Watzl B, Heeb D, et al. Malvidin-3-glucoside bioavailability in humans after ingestion of red wine, dealcoholized red wine and red grape juice. *Eur J Nutr* 2001; 40: 113-20.
46. Yamashita S, Sakane T, Harada M, et al. Absorption and metabolism of antioxidative polyphenolic compounds in red wine. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 325-8.
47. Dangles O, Dufour C, Manach C, et al. Binding of flavonoids to plasma proteins. *Methods Enzymol* 2001; 335: 319-33.
48. Natsume M, Osakabe N, Oyama M, et al. Structures of (-)-epicatechin glucuronide identified from plasma and urine after oral ingestion of (-)-epicatechin: differences between human and rat. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 840-9.

49. van het Hof KH, Wiseman SA, Yang CS, et al. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 203-9.
50. Bitsch R, Netzel M, Frank T, et al. Bioavailability and Biokinetics of Anthocyanins From Red Grape Juice and Red Wine. *J Biomed Biotechnol* 2004; 2004: 293-8.
51. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977-87.
52. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
53. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50: 535-46.
54. da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1275-95.
55. Eriksson EE. Mechanisms of leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions: future prospects. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 553-8.
56. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 Suppl: S33-8.
57. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
58. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
59. Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 2003; 21: 303-14, v.
60. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, et al. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation. *Circ Res* 2000; 87: 825-30.
61. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980-6.
62. Goss SP, Kalyanaraman B, Hogg N. Antioxidant effects of nitric oxide and nitric oxide donor compounds on low-density lipoprotein oxidation. *Methods Enzymol* 1999; 301: 444-53.
63. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-7.
64. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 1482-9.
65. Hirafuji M, Nezu A, Shinoda H, et al. Involvement of platelet cyclic GMP but not cyclic AMP suppression in leukocyte-dependent platelet adhesion to endothelial cells induced by platelet-activating factor in vitro. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 299-304.
66. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: H774-8.
67. Flesch M, Schwarz A, Bohm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 1998; 275: H1183-90.
68. Zenebe W, Pechanova O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. *Physiol Res* 2003; 52: 425-32.
69. Wallerath T, Deckert G, Ternez T, et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 1652-8.
70. Wallerath T, Poleo D, Li H, et al. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471-8.
71. Goldberg DM, Yan J, Ng E, et al. A Global Survey of Trans-Resveratrol Concentrations in Commercial Wines. *Am J Enol Vitic* 1995; 46: 159-65.
72. Andriambelose E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 248-54.
73. Diebolt M, Bucher B, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension* 2001; 38: 159-65.
74. Derek D, Pearson D, German J. Endothelial cell basal PGI2 release is stimulated by wine in vitro: one mechanism that may mediate the vasoprotective effects of wine. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 647-51.
75. Ndiaye M, Chataigneau T, Andriantsitohaina R, et al. Red wine polyphenols cause endothelium-dependent EDHF-mediated relaxations in porcine coronary arteries via a redox-sensitive mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 371-7.
76. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36: 211-28.
77. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
78. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7: 853-7.

79. Araya J, Rodrigo R, Orellana M, et al. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Br J Nutr* 2001; 86: 189-95.
80. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, et al. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994; 111: 99-109.
81. Rifici VA, Stephan EM, Schneider SH, et al. Red wine inhibits the cell-mediated oxidation of LDL and HDL. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 137-43.
82. Perret B, Ruidavets JB, Vieu C, et al. Alcohol consumption is associated with enrichment of high-density lipoprotein particles in polyunsaturated lipids and increased cholesterol esterification rate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1134-40.
83. Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-7.
84. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2744-52.
85. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-54.
86. Miyagi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1627-31.
87. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-9.
88. Ragione FD, Cucciolla V, Borriello A, et al. Resveratrol arrests the cell division cycle at S/G2 phase transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 53-8.
89. Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, et al. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the «French paradox». *FASEB J* 2002; 16: 1958-60.
90. Oak MH, Chataigneau M, Keravis T, et al. Red wine polyphenolic compounds inhibit vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells by preventing the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1001-7.
91. Feng AN, Chen YL, Chen YT, et al. Red wine inhibits monocyte chemotactic protein-1 expression and modestly reduces neointimal hyperplasia after balloon injury in cholesterol-Fed rabbits. *Circulation* 1999; 100: 2254-9.
92. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, et al. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000; 102: 1020-6.
93. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004; 175: 117-23.
94. Bagchi D, Bagchi M, Stohs S, et al. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 260-70.
95. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 622-9.
96. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91: 1182-8.
97. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation* 2001; 104: 1367-73.
98. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, et al. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 209-13.
99. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 207-19.
100. Mennen LI, Balkau B, Vol S, et al. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 887-92.
101. Mezzano D. Distinctive effects of red wine and diet on haemostatic cardiovascular risk factors. *Biol Res* 2004; 37: 217-24.

NOLPAZA®
pantoprazol



Lanzul®
lansoprazol



ULTOP®
omeprazol

NOLPAZA® pantoprazol
tablete, 20 mg, 40 mg

ULTOP® omeprazol
kapsule, 10 mg, 20 mg in 40 mg
prašek za raztopino za injiciranje in infundiranje, 40 mg

LANZUL® lansoprazol
kapsule, 15 mg, 30 mg

Izberite svobodo

Tradicija vrhunske kakovosti

Hitro, varno, zanesljivo

Indikacije Zdravljenje refluksne bolezni požiralnika ter spremljajočih simptomov, zdravljenje refluksnega ezofagitisa, preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa, zdravljenje razjede na dvanajstniku ali želodcu, odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*, preprečevanje razjed na dvanajstniku in dvanajstniku, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) pri bolnikih z velikim tveganjem, ki se morajo stalno zdraviti z neselektivnimi NSAR, zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odermanje** Običajni odmerek pantoprazola je 20 mg do 40 mg enkrat na dan. **Opozorilo** Pri bolnikih z zelo zmanjšanim jetrnim delovanjem dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola. Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem dnevni odmerek pantoprazola ne sme preseči 40 mg. Izjema je kombinirano zdravljenje za odstranitev bakterije *H. pylori*, ko starejši bolniki en teden jemljejo običajni odmerek pantoprazola (2-krat po 40 mg na dan). **Splošna navodila** Tableta Nolpaza se ne sme žvečiti ali zdrobiti. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za pantoprazol ali katerokoli pomožno snov. Bolniki z zelo zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem ne smejo jemati tablet Nolpaza 40 mg v kombinaciji z antibiotiki pri odstranitvi bakterije *H. pylori*. **Medsobojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pantoprazol lahko zmanjša absorpcijo zdravil, ki se absorbirajo v kislem okolju. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene. Zdravilo lahko uporabljamo samo, če je korist za mater večja od morebitne nevarnosti za plod ali dojenčka. **Neželeni učinki** Bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, vetrovi in glavobol. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 gastrorezičnih tablet po 40 mg pantoprazola. 28 gastrorezičnih tablet po 20 mg ali 40 mg pantoprazola. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Imetnik dovoljenja za promet** SALLUS, Ljubljana, d. d., Mašera-Zdravila, ulica 10, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum priprave besedila** Marec 2009.

Indikacije Odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*, razjeda na dvanajstniku, preprečevanje ponovitve razjede na dvanajstniku, želodčna razjeda, neulcusna dispepsija, razjeda na dvanajstniku ali želodcu, ki so jo povzročila nesteroidna protivnetna zdravila, preprečevanje ponovitve razjede na dvanajstniku ali želodcu in dispeptičnih simptomov, ki jih povzročajo nesteroidna protivnetna zdravila, refluksna bolezen požiralnika, dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve refluksne bolezni požiralnika, Zollinger-Elisonov sindrom in druga stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odermanje in način uporabe** Običajni odmerek za odrasle je 1 kapsula Ultopa (20 mg) ali 1 kapsula Ultopa S (10 mg) enkrat na dan pred zajtrkom. Otroci, starejši od 2 let, naj jemljejo od 0,7 do 1,4 mg omeprazola na kg telesne mase na dan, vendar ne več kot 40 mg na dan. Infuzijska raztopina Ultopa se običajno daje enkrat na dan po 40 mg. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za omeprazol ali druge sestavine zdravila. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Jemanje je indicirano v primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje morebitno tveganje za plod. Med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Neželeni učinki** Ob kratkotrajnem jemanju Ultopa in Ultopa S se redko pojavijo neželeni učinki, ki so navadno blagi in prehodni. Najpogostejši so na začetku zdravljenja. Med dolgotrajnim zdravljenjem se njihova pogostost zmanjša in je podobna kot pri ranitidinu. **Oprema** Ultop: 14 in 28 kapsul po 20 mg; 14 in 28 kapsul po 40 mg; 1 viala s 40 mg praška za raztopino za injiciranje in infundiranje. Ultop S: 28 kapsul po 10 mg. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** (Marec 2009).

Indikacije Zdravljenje razjede na dvanajstniku, benigne želodčne razjede, razjede na dvanajstniku ali v želodcu zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil, preprečevanje ponovitve razjed in erozij v želodcu in na dvanajstniku ter dispeptičnih simptomov zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil, preprečevanje razjede na dvanajstniku, zdravljenje refluksne bolezni požiralnika, odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*, zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odermanje in način uporabe** Običajni odmerek lansoprazola je 15 mg do 30 mg enkrat na dan. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za lansoprazol ali katerokoli pomožno snov. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Lansoprazol se izloča v mleko, zato med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Neželeni učinki** Neželeni učinki lansoprazola so praviloma blagi in prehodni. Možni so driska, slabost, zaprtje, glavobol, kožni izpuščaji, utrujenost in drugi. **Oprema** Lanzul: 14 kapsul po 30 mg, Lanzul S: 28 kapsul po 15 mg. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2009.

Sama za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si.



Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.

Zalika Klemenc - Ketiš¹

Obsmrtne izkušnje

Near-Death Experiences

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obsmrtne izkušnje, smrt – patofiziologija – psihologija

Obsmrtne izkušnje so doživljanja globokih občutkov v smislu izven telesnih doživetij in vstopa v druge dimenzije izven običajnih meja časa in prostora, ki najpogosteje nastopijo, ko je človek soočen z življenjsko nevarno situacijo, je po svoji oceni blizu smrti ali pa je celo klinično mrtev. Obsmrtne izkušnje se kažejo kot nepopisljiva doživetja, ki lahko vključujejo občutke miru in izven telesnega bivanja, zaznavanje nenavadnih zvokov, premikanje skozi temen predor, srečanja z duhovnimi ali že pokojnimi osebami, retrospektivni pregled lastnega življenja, prihod do točke, s katere ni vrnitve, vrnitev v fizično telo in globoke spremembe lastnih prepričanj ter vrednot. Obsmrtne izkušnje niso simptomi bolezni, saj se pojavljajo tudi pri duševno zdravih ljudeh. Pojav obsmrtnih izkušenj skuša razložiti več teorij (fiziološke, psihološke in transcendentne) in kombiniranih modelov, vendar za zdaj enotno sprejeta razlaga ne obstaja. Doživetje obsmrtnih izkušenj vpliva tako na fizično in psihološko okrevanje kot tudi na odnose bolnika s partnerjem, otroki in sorodniki. Značilno je, da bolniki o njih težko govorijo. Čeprav so obsmrtne izkušnje večinoma pozitivne in kot take celo varujejo bolnike pred razvojem potravmatske stresne motnje, le-ti ob psiholoških težavah zaradi strahu pred obsojanjem oziroma nerazumevanjem okolice zelo redko poiščejo strokovno pomoč. Zato je pomembno, da se zdravniki njihovega obstoja zavedajo in takšne bolnike primerno obravnavajo.

353

ABSTRACT

KEY WORDS: near-death-experience, death – physiopathology – psychology

Near-death experiences are experiences of deep feelings of out-of-body experiences and of entering other dimensions outside the usual borders of time and space. They mostly occur when a person is facing a life-threatening situation, is near death or is even clinically dead. One of the definitions of near-death experiences portrays them as indescribable events that may include feelings of peace, joy and out-of-body existence, moving through a dark tunnel, meeting with deceased or spiritual persons, a retrospective review of one's own life, coming to a point of no return, returning to one's own physical body and profound changes in values and beliefs. According to the international classification of diseases, they are classified as religious or spiritual disorders. Many theories (physiological, psychological and transcendental) and combined models have attempted to explain their existence, but so far none of them have provided an acceptable explanation. Near-death experiences affect both the physical and psychological recovery of such patients and also the relationship between the patients and their spouses, families and relatives. Characteristically, patients keep them confidential. Although near-death experiences are mostly positive and as such even protect patients from developing a posttraumatic stress disorder, such patients rarely seek medical help due to fear of being ridiculed by society in the case of psychological problems. It is nevertheless important for physicians to be aware of their existence and to treat such patients properly.

¹ Asist. Zalika Klemenc - Ketiš, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor.

UVOD

Že od nekdaj so ljudje, ki so bili soočeni z življenjsko nevarno situacijo, bili blizu smrti ali pa celo klinično mrtvi in so se kasneje zavedli, poročali o doživljanju globokih občutkov v smislu izven telesnih doživetij, vstopa v druge dimenzije izven običajnih meja časa in prostora (1, 2). Moody je ta doživetja imenoval obsmrtne izkušnje (3).

POJAVNE OBLIKE OBSMRTNIH IZKUŠENJ

Obstaja več opisov elementov obsmrtnih izkušenj, čeprav ni nujno, da je vsaka sestavljena iz vseh (4). Moody je prvi sistematično opisal značilne elemente obsmrtnih izkušenj: nepopisljivost, zaznavanje glasov, ki so nas razglasili za mrtve, občutki spokoja in tišine, zaznavanje nenavadnih zvokov, videnje temnega tunela, izven telesna izkušnja, srečanja s spiritualnimi bitji, doživljanje bleščeče svetlobe kot bitja iz svetlobe, panoramski pregled življenja, izkušnja popolnega vedenja, videnja mest svetlobe in osupljivih bitij, izkušnje nadnaravnih pomoči, zaznavanje meje, s katere ni vrnitve, in vrnitev v lastno fizično telo (3, 5–7).

Kasneje je Ring na osnovi strukturiranega intervjuja s pomočjo vprašalnika vpeljal izraz jedrna (osrednja) izkušnja (angl. *core experience*), ki je sestavljena iz petih stopenj, ki se zgodijo v naslednjem vrstnem redu (8):

1. Občutek popolnega spokoja in ugodja: pozitivni občutki so značilnost večine obsmrtnih izkušenj in po navadi trajajo ves čas njihovega doživljanja. Manjšina pa jih povzroči tudi negativne občutke.
2. Ločitev od fizičnega telesa: izven telesna doživljanja so pogosto del obsmrtnih izkušenj, čeprav se lahko zgodijo tudi neodvisno od njih. Gre za občutek ločitve zavesti od fizičnega telesa, po navadi takšne osebe opazujejo svoje fizično telo z neke točke na njim.
3. Vstop v območje teme: temen tunel, po katerem oseba potuje s hitrostjo, ki jo opiše kot svetlobno.
4. Videnje bleščeče svetlobe: ta svetloba je opisana kot zelo svetla in pogosto opredeljena kot neke vrste spiritualno bitje, ki je

osebe nezadržno privlačila k sebi. V to fazo spada tudi panoramski pregled življenja, ki vključuje predvajanje ključnih dogodkov iz življenja osebe in ni namenjen kakršnemu koli postavljanju sodbe.

5. Vstop v drugo sfero (skozi bleščečo svetlobo): vključuje videnje prelepih vrtoč s poslušanjem nebeške glasbe, srečanja z že umrlimi sorodniki ali spiritualnimi bitji, ki so v vlogi vodičev, in doživetje neke meje (črta, reka, ograja), ki simbolično predstavlja točko, s katere ni več vrnitve v fizično življenje. Na tej točki oseba, pogostokrat ob upiranju, sprejme odločitev o vrnitvi v lastno fizično telo.

Čeprav obsmrtne izkušnje večinoma veljajo za pozitivne, pa nekatere raziskave poročajo o 1 do 20 % ljudi, ki imajo negativno (neprijetno) obsmrtno izkušnjo (9–11). Le-ta naj bi v svojem poteku sledila osnovni shemi obsmrtne izkušnje, namesto pozitivnih občutkov pa jo spremljajo negativni (8):

1. občutek strahu in panike,
2. izven telesna izkušnja,
3. vstop v temno območje praznine,
4. zaznava negativne energije (opisane kot energija zla) in
5. vstop v območje, ki ga osebe opišejo kot območje pekla.

Po Greysonu obstajajo trije tipi neprijetnih obsmrtnih izkušenj (12). Prvi vsebuje fenomenološke značilnosti tipične pozitivne obsmrtne izkušnje, le da je njegov celoten potek neprijeten in doživet kot zastrašujoč. Drugi tip vključuje paradoksalne občutke prenehanja lastnega bivanja ali občutek obsodbe na večno bivanje v neskončnem praznem prostoru. Včasih ta tip vključuje tudi občutek, da se dejansko življenje osebe sploh nikoli ni zgodilo. Tretji tip pa vključuje zaznavanje »podob pekla«, kot so videnja demonov ali padanje v temno jamo.

EPIDEMIOLOGIJA OBSMRTNIH IZKUŠENJ

Pojavnost

Obsmrtne izkušnje se pojavljajo v različnih okoliščinah: srčni zastoj, hipovolemični šok zaradi izgube krvi ob porodu ali med operativ-

nim posegom, septični in anafilaktični šok, udar električnega toka, koma zaradi travmatске poškodbe možganov, znotrajmožganska krvavitev in možganski infarkt, poskus samomora, skorajšnja utopitev in zadušitev (13). Doživijo pa jih lahko tudi ljudje, ki zaradi bolezni ali poškodbe niso v smrtni nevarnosti, ali pa celo tisti, ki so pri polni zavesti brez prisotnosti bolezenskega ali poškodbenega stanja (13–15).

Epidemiološki faktorji

Do sedaj je bilo objavljenih več prospektivnih študij pri preživelih bolnikih po srčnem zastoju, ki so pokazale, da jih ima od 10 do 20 % obsmrtne izkušnje (7, 13, 16, 17). Nobena od teh pa tudi od pomembnejših retrospektivnih raziskav ni našla statistično pomembne povezave med pojavnostjo obsmrtnih izkušenj in bolnikovim spolom, izobrazbo, etničnim poreklom in verovanjem, trajanjem oživljanja, vzrokom srčnega zastoja, prejetimi zdravili in koncentracijo ogljikovega dioksida, natrija in kalija v krvi med oživljanjem ter časom, ki je pretekel med srčnim zastojem in izvedbo intervjuja (8, 18–20). Ljudje, ki doživijo obsmrtno izkušnjo, so psihično zdravi (8).

Statistično značilno pogosteje se obsmrtne izkušnje pojavljajo pri bolnikih, ki so mlajši od 60 let (13, 20, 21). Tako je Morse retrospektivno poročal o 85 % pogostnosti obsmrtnih izkušenj pri otrocih, Ring o 48 % pogostnosti pri bolnikih s povprečno starostjo 37 let in Sabom o 43 % pogostnosti pri bolnikih s povprečno starostjo 49 let (8, 18, 22). Možna razloga sta dva. Mlajši bolniki imajo večjo možnost preživetja in zato tudi večjo možnost poročanja o svoji izkušnji. Prav tako pa je za pomnjenje obsmrtne izkušnje potreben dober kratkotrajni spomin, ki pa je pri starejših že okrnjen (13).

Manjša prospektivna študija je pokazala, da se obsmrtne izkušnje pojavljajo statistično značilno pogosteje pri bolnikih, ki imajo višji nivo kisika v krvi (16). Avtorji poleg možne pristranskosti zaradi majhnega števila vključenih v študijo to razlagajo z boljšo nasičenostjo možganov s kisikom in posledično boljšo funkcijo možganske skorje.

Statistično značilno pogosteje se obsmrtne izkušnje pojavljajo pri bolnikih s srčnim zastojem v primerjavi z bolniki z drugimi dia-

gnozami srčne etiologije, kar nakazuje pove-zavo med obsmrtnimi izkušnjami in resnostjo življenjsko nevarne situacije (23).

TEORIJE VZROKOV ZA OBSMRTNE IZKUŠNJE

Obstaja več teorij o mehanizmih, ki vodijo do nastanka obsmrtnih izkušenj, vendar jih za zdaj nobena v celoti ni uspela pojasniti. Na začetku so bile spoznane kot dokaz življenja po smrti in bile kot take deležne velike pozornosti in nasprotovanj. Današnje splošno prepričanje pa je, da so kompleksen halucinatorni pojav, ki je povezan s fiziologijo umiranja in se zgodi, ko je posameznik prepričan, da je smrt neizbežna (14). Teorije obsmrtnih izkušenj v grobem razdelimo v tri skupine: fiziološke, psihološke in transcendentalne (16).

Fiziološke teorije

Te teorije razlagajo fenomen obsmrtnih izkušenj kot del (pato)fizioloških procesov, ki spremljajo proces umiranja.

Anoksija možganov

V končni fazi umiranja nastopi cerebralna anoksija. Napredujoča hipoksija, ki se odvija med zastojem srca, povzroči značilne spremembe zaznavanja in vedenja umirajočega. Le-te vključujejo občutek dobrega počutja in moči, izgubo kritične presoje in halucinacije, ki obsegajo elemente umiranja in življenja po smrti. Zato naj bi bile obsmrtne izkušnje plod anoksičnih možganov (24). To do neke mere potrjuje tudi dejstvo, da so ljudje, ki so bivali na zelo visokih nadmorskih višinah, poročali o občutkih prisotnosti in videnjih mističnih bitij, svetlobe in o občutkih strahu (25). Hipoksija možganov v situacijah, ki niso življenjsko ogrožajoče (npr. piloti, pri katerih zaradi nenadne spremembe položaja letala pride prehodno do slabše prekrvavitve možganov – sindrom G-LOC), lahko tudi povzroči halucinacije in izventelesne izkušnje (4).

Vendar pa se obsmrtne izkušnje pojavljajo tudi v situacijah, pri katerih ne pride do hipoksije (in posledično anoksije) možganov (14). Prav tako velja, da je bolnik med hipoksijo zmeden in ni sposoben jasnega mišljenja, ki

pa je ena od značilnosti obsmrtnih izkušenj (26). Največji dvom v to teorijo pa je postavila prospektivna raziskava, ki je ugotovila, da se obsmrtne izkušnje pojavljajo statistično značilno pogosteje pri bolnikih, ki imajo višji nivo kisika v krvi (16).

Kopičenje ogljikovega dioksida

Kopičenje ogljikovega dioksida v možganih, do česar med umiranjem nedvomno pride, lahko povzroča nenavadne izkušnje v obliki svetlobe, vizij in izventelesnih ter mističnih izkušenj (16, 26). Čeprav je ta teorija slabo raziskana, proti njej govori že prej omenjeno dejstvo, da se obsmrtne izkušnje pojavljajo tudi v situacijah, pri katerih ne pride do anoksije možganov (4).

Nevrotransmiterji

Endorfini se sproščajo v stanju stresa (fizična poškodba, pa tudi ekstremni strah). Njihovi učinki so v zmanjšanju občutka bolečine in zvečanju občutkov dobrega počutja, pozitivnih emocij in prijetnega stanja telesa. Zato naj bi bili odgovorni za pozitiven občutek, ki se pojavi pri večini obsmrtnih izkušenj (26). To teorijo podpirajo tudi podatki o nenadni spremembi prijetnih obsmrtnih izkušenj v neprijetne po dajanju blokatorjev endorfinskih receptorjev (npr. nalokson) (27). Vendar teorija o endorfinih ne razloži pojava negativnih obsmrtnih izkušenj, prav tako pa ne razloži vseh elementov obsmrtnih izkušenj (7).

Kot možen vzrok za nastanek obsmrtnih izkušenj je omenjen tudi serotonin, ki naj bi bil po nekaterih raziskavah celo pomembnejši kot endorfini in naj bi povzročil mistične halucinacije ter izventelesna doživetja (28).

Eksogene substance

Ketamin je v nekaterih raziskavah povzročil videnja luči in občutek premikanja skozi temen tunel. Tako naj bi v telesu obstajala še neidentificirana endogena snov, podobna ketaminu, ki se prav tako veže na receptorje NMDA in vpliva na prenos živčnega impulza (29). Vendar obstajajo precejšnje razlike med obsmrtnimi izkušnjami in ketaminski doživetji. Zadnja so namreč bolj neprijetna, bolniki pa jih doživljajo kot neresnična (4).

Tudi anestetik eter in substanca LSD lahko povzročita halucinacije, ki so podobne nekaterim elementom obsmrtnih izkušenj (videnja svetlobe, občutek premikanja skozi temen tunel, vizije mest in srečanja z duhovnimi bitji), vendar pojava obsmrtnih izkušenj in izkušenj ob vplivu omenjenih snovi ne moremo preprosto enačiti (30).

Temporalni lobus in limbični sistem

Temporalni lobus je skoraj zanesljivo vključen v nastanek obsmrtnih izkušenj, saj je znano, da poškodba ali neposredna stimulacija možganske skorje tega področja izzoveta obsmrtnim izkušnjam podobne izkušnje (izventelesna doživljanja, halucinacije in predvajanje slik iz preteklosti) (4, 31). Tudi bolniki z epilepsijo z napadi, lokaliziranimi v temporalnem lobusu, pogosto poročajo o občutkih sreče in doživljanju mističnih izkušenj med napadi (32). Obstajajo tudi dokazi, da imajo bolniki z epilepsijo s patološkim delovanjem temporalnega lobusa več obsmrtnih izkušenj (33). Tako naj bi bile obsmrtne izkušnje naravni adaptivni odgovor na ekstremen strah, poimenovan kot sindrom povečanega delovanja temporalnega lobusa (14).

Tudi limbični sistem naj bi bil povezan z obsmrtnimi izkušnjami. Po nekaterih teorijah naj bi bile le-te celo sindrom odgovora limbičnega sistema na stres (14). Pri disfunkciji tega sistema namreč pride do kompleksnih halucinacij, ki naj bi bile posledica izločanja endogenih halucinogenov med doživljanjem stresa (34).

Vendar te teorije ne razložijo vseh elementov obsmrtnih izkušenj niti njihovega pojavljanja pri ljudeh, ki niso bili v stresnih situacijah, pa so jih vseeno doživeli (7).

Psihološke teorije

Psihološke teorije so pomembne predvsem zaradi dejstva, da do neke mere razložijo pojav obsmrtnih izkušenj pri bolnikih, ki niso bili telesno ogroženi oziroma niso bili v smrtni nevarnosti (16).

Disociacija

Več oblik obsmrtnih doživetij je podobnih disociativnim procesom. Disociacija naj bi bila adaptivni odgovor psihičnega aparata člove-

ka na ekstremno fizično oziroma psihično travmo. Bolniki z obsmrtnimi izkušnjami imajo ob soočenju s stresom namreč več simptomov disociacije kot kontrolna skupina (20). Pri tem pa ne gre nujno za patološki odziv na stres (katerega osrednja značilnost je motnja povezav med mislimi, občutki in dejanji, ki se prepletajo z oblikovanjem spomina in identitete), ampak za močan obrambni mehanizem človeka v psihodinamskem smislu. Tako obsmrtne izkušnje razlagajo tudi kot obrambno fantazijsko dejavnost duševnosti z elementi zanikanja pred grozo smrti.

Depersonalizacija

Depersonalizacija je psihopatološko stanje občutka spremenjenega doživljanja samega sebe. Bolnikom se zdi, kot da ne obstajajo, nimajo identitete oziroma niso zmožni občutkov (30). Obsmrtne izkušnje naj bi bile oblika depersonalizacije ob soočenju s smrtno nevarnostjo, katere namen je izključitev realnosti in njena nadomestitev s prijetnimi fantazijami (6). Ta model dobro razloži izventelesno doživljanje pri obsmrtnih izkušnjah, drugih elementov (občutek resničnosti dogajanja, mistični elementi, jasnost mišljenja) pa ne (4).

Reaktivacija rojstnih spominov

V stanju zvečane pozornosti ob soočenju s smrtno nevarno situacijo naj bi prišlo do reaktivacije rojstnih spominov. Tako naj bi temen tunel in luč na njegovem koncu predstavljala porodni kanal, bitje iz svetlobe pa babico, porodničarja ali očeta (35). Vendar je ta teorija najmanj verjetna, saj obsmrtne izkušnje opisujejo tudi tisti, ki so bili rojeni s carskim rezom (4). Poleg tega pa naj bi bil novorojenček fiziološko nesposoben ustvarjati takšne spomine (14).

Regresija

Soočenje s smrtjo naj bi povzročilo vrnitev bolnikove zavesti na zgodnejše nivoje delovanja. V stanju regresije naj bi značilna nepopolnost obsmrtne izkušnje odražala predverbalno fazo razvoja otroka, občutek resničnosti obsmrtne izkušnje naj bi odgovarjal realnosti otrokove izkušnje, preden se nauči dvomiti v svoje občutke, občutek kozmične enotnosti pri obsmrtni izkušnji pa naj bi povzema-

ljal občutek izgube mejnega v simbiotični fazi razvoja otroka. Ta teorija ima precej prednosti pred drugimi psihološkimi teorijami, saj dobro razloži tako nastanek mističnih elementov obsmrtnih izkušenj kot tudi globoko spremembo osebnosti, ki se pojavi po doživetju obsmrtne izkušnje in jo lahko razložimo z večjo dojemljivostjo za spremembe v obdobju otroštva ali odrasčanja (36, 37).

Transcendentalne teorije

Zaradi nezmožnosti fizioloških in psiholoških teorij, da bi zadovoljivo razložile pojav obsmrtnih izkušenj, so nekateri raziskovalci in teoretiki predlagali spiritualne oziroma transcendentalne teorije (26). Njihov skupni imenovalec je, da obsmrtne izkušnje predstavljajo dokaz za obstoj posmrtnega življenja; po smrti naj bi duša zapustila telo in obsmrtne izkušnje predstavljajo bežen vpogled v življenje po smrti ter dokaz o obstoju boga in drugih mističnih bitij (38–40). Obsmrtne izkušnje naj bi tudi delovale kot katalizator duhovnega prebujenja, kar bolnika, ki jih je doživel, vodi v duhovno rast in razvoj mnogih fizičnih sposobnosti, ki jih do tedaj ni imel (11, 38). Po nekaterih teorijah naj bi celo šlo za ponovno rojstvo na višjo raven bivanja, kamor naj bi sčasoma prešlo vse človeštvo (11).

Modeli

Različni elementi obsmrtnih izkušenj najverjetneje nastanejo zaradi različnih patofizioloških in psiholoških mehanizmov, ki jih lahko strnemo v večdimenzionalnem modelu nastanka obsmrtnih izkušenj (26). Le-ta vključuje psihodinamske in stresne procese s pridruženimi nevrokemičnimi spremembami (14). Do sedaj je bilo predlaganih več kombiniranih modelov, ki poskušajo pojasniti nastanek obsmrtnih izkušenj.

Drab je razvil psihofiziološki model (41). Zaznavanje je neprestano potekajoč proces zbiranja informacij, njihove predelave in odločanja, odvisen od zanesljivosti vstopnih informacij in organizacijske sposobnosti možganov. Možgani delujejo tako, da osmislijo katero koli informacijo, ki jo dobijo. Ko so viri informacij omejeni, nejasni ali dvoumni, jih tudi možgani interpretirajo na ta način, kar se odraža v proizvajanju iluzij in halucinacij. Ta nered

zaznavanja se lahko pojavlja v različnih situacijah: zastrupitve z določenimi substancami, fizična ali psihološka bližina smrtne nevarnosti itd. Specifični elementi obsmrtnih izkušenj pa so odvisni od shranjenih spominov, kulturoloških pričakovanj in značilnosti posameznika (14). Dejansko so ugotovili, da med različnimi kulturami obstajajo določene razlike v interpretaciji obsmrtnih izkušenj (42).

Siegel je opisal obsmrtne izkušnje kot kompleksno disociativno in halucinatorno stanje, ki nastane zaradi vzbujenja centralnega živčnega sistema, v povezavi s funkcionalno dezorganizacijo tistega dela možganov, ki uravnava vstopne informacije (39). Vzroki za to so številni: psihedelične droge, anestetiki, povišana telesna temperatura, izčrpavajoča bolezen, poškodbe, nesreče in čustveni ter psihološki proces umiranja (14).

Blackmorova je poskušala razložiti različne elemente obsmrtnih izkušenj (40). Po njeni teoriji so značilna pozitivna čustva posledica izločanja endorfinov, redke neprijetne oblike obsmrtnih izkušenj pa so posledica aplikacije antagonistov morfina. Pojav temnega tunela je posledica dezinhibicije nevronov vidnega korteksa, izzvana (vendar ni nujno) z anoksijo. Izventelesne izkušnje temeljijo na spominih, domišljiji in pričakovanjih. Razlaga izventelesnih izkušenj temelji na predpostavki, da sta naše zavedanje samega sebe in tudi naš model realnosti miselna konstrukta naših možganov. Model realnosti se na temelju povezav med vstopnimi senzornimi informacijami in že obstoječega znanja, prepričan in pričakovanj nenehno spreminja. Naše zaznavanje samega sebe je tako pomemben del našega modela realnosti, ki je večinoma odvisen od senzornih informacij in kot tak najbolj odgovarja dejanskemu stanju realnosti. V nekaterih primerih, še posebej če so vstopne senzorne informacije okrnjene (vpliv zdravil, meditacija, anoksija), pa lahko naš model realnosti nevede spremenimo. To naj bi se zgodilo tudi pri izventelesni komponenti obsmrtnih izkušenj. To teorijo podpira tudi dejstvo, da religiozna bitja, ki jih bolnik vidi med obsmrtno izkušnjo, skoraj vedno odgovarjajo vrsti njegovega verovanja (kristjani vidijo Jezusa, hindujci glasnike Yamraja) (4).

DOLGOTRAJNE POSLEDICE OBSMRTNIH IZKUŠENJ

Vpliv obsmrtnih izkušenj na kakovost življenja bolnikov je večinoma dober, saj jih veliko poroča o polnejšem in kvalitetnejšem življenju (43). Znane pa so tudi negativne posledice, ki se kažejo kot tesnoba, jeza, depresija in socialna izolacija (44).

Pogosto so bolniki, ki so preživeli nek življenje ogrožajoč dogodek (npr. nenadni srčni zastoj), nagnjeni k razvoju potravmatske stresne motnje (PTSM). Čeprav tudi pri bolnikih po srčnem zastoju z obsmrtnimi izkušnjami pride do nastanka PTSM, pa raziskave kažejo, naj bi imela prisotnost obsmrtnih izkušenj zaščitno vlogo pred njenim razvojem in tudi pred razvojem drugih psihičnih motenj (45, 46).

Po doživetju obsmrtne izkušnje pogosto pride do trdne in trajne spremembe stališč, vrednot, prepričanj ter načel. Te spremembe so večje, če je bolnik verjel, da je bil bližju smrti, in pri tistih z jedrnimi obsmrtnimi izkušnjami (8, 14). Ta proces transformacije in adaptacije pa lahko traja tudi nekaj let. Poleg verjetnih notranjih psiholoških procesov lahko iščemo vzroke tudi v negativnem odnosu okolice do bolnika, ki je doživel obsmrtno izkušnjo, kar ga iz strahu pred posmehovanjem vodi v zaničanje ali zatiranje izkušnje (13, 47).

Življenjske spremembe po obsmrtnih izkušnjah lahko razdelimo v štiri skupine:

- Odnos do okolice: lažje kažejo svoja čustva, bolj sprejemajo druge in do njih kažejo razumevanje, so bolj empatični, se bolj vključujejo v svojo družino, so bolj razumevajoči, manj obsojajo in bolj pomagajo ter skrbijo za druge (13, 48).
- Odnos do duhovnosti in vere: razumejo smisel življenja, občutijo globlji pomen življenja, se bolj zanimajo za duhovnost, verjamejo v obstoj višje sile, vendar so hkrati tolerantnejši do drugih religij in odklonilni do organiziranih oblik religije (13, 49). Značilno je, da se prej redni obiskovalci verskih obredov le-teh ne udeležujejo več (11).
- Odnos do smrti: zmanjšan ali odsoten strah pred smrtjo, vera v posmrtno življenje in večje sprejemanje umiranja ter smrti (13, 50, 51).

- Drugo: večje zanimanje za smisel življenja in za razumevanje samega sebe ter znanje materializma (13).

Čeprav se nekatere od zgoraj opisanih življenjskih sprememb pojavijo tudi po srčnem zastoju ali drugih zelo stresnih stanjih brez doživetja obsmrtnih izkušenj, pa je van Lommelova s sodelavci dokazala, da so pri bolnikih po srčnem zastoju z obsmrtnimi izkušnjami te spremembe pogostejše, trdnejše in trajnejše (13, 52). Tako so bolniki z obsmrtnimi izkušnjami statistično značilno pogosteje poročali o povečani veri v posmrtno življenje in zmanjšanem strahu pred smrtjo. Prav tako so statistično pogosteje kazali večje zanimanje za smisel svojega življenja, se bolj zanimali za duhovnost in postali do sočloveka bolj empatični, razumevajoči in sprejemajoči ter se začeli bolj vključevati v svojo družino. Vse te spremembe so bile očitnejše osem let po zastoju kot pa dve leti po njem. Vsi bolniki (tudi tisti brez obsmrtnih izkušenj) so doživeli pozitivno preobrazbo svojega življenja in so postali bolj samozavestni, socialno usmerjeni in verni. Tisti, ki niso imeli obsmrtnih izkušenj, so postali bolj čustveni, njihovo zanimanje za duhovnost pa se je zmanjšalo.

SKLEP

Obsmrtne izkušnje so fenomen, ki se pojavi, ko je človek blizu smrti ali pa samo misli, da ji je blizu. Za zdaj vzroki za njihov nastanek še niso znani, pomembne pa so njihove posledice. Le-te so pri večini bolnikov ugodne in izboljšajo kakovost njihovega življenja. Možne pa so tudi neugodne posledice. Vsekakor pa pojav obsmrtnih izkušenj, pa naj se zgodi v kateri koli situaciji, vpliva tako na fizično in psihološko okrevanje kot tudi na odnose bolnika s partnerjem, otroki in sorodniki. Zaradi strahu pred posmehovanjem in obsojanjem okolice ter strahu pred tem, da bi jih okolica pa tudi zdravniki razglasili za duševno bolne, bolniki z obsmrtnimi izkušnjami s psihološkimi težavami zelo redko poiščejo strokovno pomoč. Zato morajo biti zdravniki, ki delajo na tistih področjih medicine, kjer pogosto prihajajo v stik s takšnimi bolniki (zdravniki družinske medicine, urgentni zdravniki, zdravniki v intenzivnih enotah, domovih za ostarele ...) glede obsmrtnih izkušenj in njihovih posledic, zlasti negativnih, osveščeni (14). Morajo se zavedati, da obsmrtne izkušnje niso bolezenski simptomi, saj se pojavljajo tudi pri duševno zdravih ljudeh.

LITERATURA

1. Dosegljivo na: <http://classics.mit.edu/Plato/republic.11.x.html>
2. Heim A. Notizen über den Tod durch Absterb. Jahrbuch des Schweizer Alpenclub 1892; 27: 327-37.
3. Moody RA. Life after life. New York: Bantam Books; 1975.
4. French CC. Near-death experiences in cardiac arrest survivors. Prog Brain Res 2005; 150: 351-67.
5. Moody RA. Reflections on life after life. St. Simon's Island, GA: Mocking Bird Books; 1977.
6. Greyson B. The near-death experience scale: construction, reliability, and validity. J Nerv Ment Dis 1983; 171: 369-75.
7. Greyson B. Near-death experiences. In: Cardena E, Lynn SJ, Krippner S, eds. Varieties of anomalous experiences: examining the scientific evidence. Washington DC: American psychological association; 2000. p. 315-52.
8. Ring K. Life at death: a scientific investigation of the near-death experiences. New York: Coward, McCain, and Geoghegan; 1980.
9. Garfield CA. More grist for the mill: additional near-death research findings and discussion. Anabiosis 1979; 1: 5-7.
10. Gallup G, Proctor W. Adventures in immortality: a look beyond the threshold of death. New York: McGraw-Hill; 1982.
11. Ring K. Heading toward omega: in search of the meaning of the near-death experiences. New York: William Morrow; 1984.
12. Greyson B, Bush NE. Distressing near-death experiences. Psychiatry 1992; 55: 95-110.
13. van Lommel P, van Wees R, Meyers V, et al. Near-death experience in survivors of cardiac arrest: a prospective study in the Netherlands. Lancet 2001; 358: 2039-45.
14. Roberts G, Owen J. The near-death experience. Br J Psychiatry 1988; 153: 607-17.

15. Owens JE, Cook EW, Stevenson I. Features of «near-death experiences» in relation to whether or not patients were near death. *Lancet* 1990; 336: 1175-7.
16. Parnia S, Waller DG, Yeates R, et al. A qualitative and quantitative study of the incidence, features and aetiology of near death experiences in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2001; 48: 149-56.
17. Schwaninger J, Eisenberg PR, Schechtman KB, et al. A prospective analysis of near-death experiences in cardiac arrest patients. *J Near-Death Studies* 2002; 20: 215-32.
18. Sabom MB. *Recollections of death: a medical investigation*. London: Corgi; 1982.
19. Morse M. *Transformed by the light*. New York: Villard Books; 1990.
20. Greyson B. Dissociation in people who have near-death experiences: out of their bodies or out of their minds? *Lancet* 2000; 355: 460-3.
21. Schoenbeck SB, Hocutt GD. Near-death experiences in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation. *J Near-Death Studies* 1991; 9: 211-8.
22. Morse M. Parting visions: a new scientific paradigm. In: Bailey LW, Yates J, eds. *The near-death experiences: a reader*. New York, London: Routledge; 1996. p. 299-318.
23. Greyson B. Incidence and correlates of near-death experiences in a cardiac care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 269-76.
24. Rodin EA. The reality of death experiences. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 259-63.
25. Arzy S, Idel M, Landis T, et al. Why revelations have occurred on mountains? Linking mystical experiences and cognitive neuroscience. *Med Hypotheses* 2005; 65: 841-5.
26. Blackmore SJ. Near-death experiences. *J R Soc Med* 1996; 89: 73-6.
27. Judson IR, Wiltshaw E. A near-death experience. *Lancet* 1983; 2: 561-2.
28. Morse ML, Venecia D, Milstein J. Near-death experiences: a neurophysiological explanatory model. *J Near death Stud* 1989; 8: 45-53.
29. Jansen KLR. The ketamine model of the near-death experience: a central role for the N-methyl-D-aspartate receptor. *J Near Death Stud* 1997; 16: 5-26.
30. Bates BC, Adrian Stanley BA. The epidemiology and differential diagnosis of near-death experience. *Am J Orthopsychiatry* 1985; 55: 542-9.
31. Blanke O, Ortigue S, Landis T, et al. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature* 2002; 419: 269-70.
32. Devinsky O, Putnam F, Grafman J, et al. Dissociative states and epilepsy. *Neurology* 1989; 39: 835-40.
33. Britton WB, Bootzin RR. Near-death experiences and the temporal lobe. *Psychol Sci* 2004; 15: 254-8.
34. Carr D. Pathophysiology of stress-induced limbic lobe dysfunction: a hypothesis for NDEs. *Anabiosis* 1982; 2: 75-89.
35. Grof S, Halifax J. *The human encounter with death*. New York: E. P. Dutton; 1977.
36. Prince R, Savage C. Mystical states and the concept of regression. *Psychodelic Rev* 1966; 8: 59-75.
37. Mahler M, Pine F, Bergmann A. *The psychological birth of the human infant*. New York: Basic Books; 1975.
38. Parnia S, Spearpoint K, Fenwick PB. Near death experiences, cognitive function and psychological outcomes of surviving cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 74: 215-21.
39. Siegel RK. The psychology of life after death. *Am Psychol* 1980; 35: 911-31.
40. Blackmore SJ. *Dying to live: science and the near-death experiences*. London: Grafton; 1993.
41. Drab KJ. The tunnel experience: reality or hallucination? *Anabiosis*; 1: 126-52.
42. Belanti J, Perera M, Jagadheesan K. Phenomenology of near-death experiences: a cross-cultural perspective. *Transcult Psychiatry* 2008; 45: 121-33.
43. Greyson B. The psychodynamics of near-death experiences. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 376-81.
44. Greyson B. The near-death experiences as a focus of clinical attention. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 327-34.
45. Greyson B. Posttraumatic stress symptoms following near-death experiences. *Am J Orthopsychiatry* 2001; 71: 368-73.
46. Greyson B. Near-death experiences in a psychiatric outpatient clinic population. *Psychiat Serv* 2003; 54: 1649-51.
47. Furn BG. Adjustment and the near-death experience: a conceptual and therapeutic model. *J Near Death Stud* 1987; 6: 4-19.
48. Flynn CP. Meanings and implications of NDE transformations, some preliminary findings and implications. *Anabiosis* 1982; 2: 3-13.
49. Twemlow SW, Gabbard GO. The influence of demographic/psychological factors and pre-existing conditions on the near-death experience. *Omega* 1984; 15: 223-35.
50. Noyes R. Attitude change following near-death experiences. *Psychiatry* 1980; 43: 234-42.
51. Bauer M. Near-death experiences and attitude change. *Anabiosis* 1985; 5: 39-47.
52. O'Reilly SM, Grubb N, O'Carroll RE. Long-term emotional consequences of in-hospital cardiac arrest and myocardial infarction. *Br J Clin Psychol* 2004; 43: 83-95.

Renata Košir¹, Nina Slabe², Robert Pantar³

Možnosti zdravljenja endometrioze

Treatment Modalities in Endometriosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrijoza, konzervativno zdravljenje, kirurško zdravljenje

Endometrijoza je estrogeno odvisna bolezen, ki prizadane od 5 do 20 % žensk v rodni dobi. Žarišča bolezní se najpogosteje nahajajo na materničnokrižničnih vezeh, v Douglasovem prostoru, jajcevodih in na jajčnikih. Današnje prevladujoče mnenje o etiopatogenezi endometrije temelji na predpostavki, da je endometrijoza posledica spremenjenega imunskega odziva. Zdravimo jo lahko z zdravili ali kirurško. Pri zdravljenju z zdravili se uporabljajo različni hormonski preparati, kot so danazol, progestageni, gestrinon, kombinirani estrogeno-progestagenski preparati in analogi gonadotropin sproščajočih hormonov. Hormonsko zdravljenje le začasno zazdravi endometrijozo, saj očitno ne zdravi vzroka bolezní. Cilj konzervativne operacije je odstraniti endometriotična žarišča in vzpostaviti pravilne anatomske odnose v mali medenici. Za poseg se odločimo pri neplodnih ženskah in tistih, ki še želijo zanositi. Pri dokončni operaciji poleg endometrije odstranimo tudi jajčnike in maternico. Imunološka teorija etiopatogeneze endometrije vodi k imunološkemu pristopu zdravljenja z imunomodulatorji.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, conservative treatment, surgical treatment

Endometriosis is an estrogen dependent disease that affects 5–10% of women of reproductive age. The disease occurs most commonly on the uterosacral ligaments, in the pouch of Douglas, on the oviducts and on the ovaries. Nowadays, prevailing opinion about endometriosis is based on presumption, that endometriosis is a result of changed immune system. The treatment approach towards endometriosis can be either surgical or with medicaments. Medicamental treatment of endometriosis is focused on the hormonal alterations such as danazol, progestational drugs, gestrinone, combination of an estrogen and a progestogen and gonadotropin – relasing hormone agonists. Hormonal manipulation can only temporarily affect endometriosis, and quite clearly does not address the underlying aetiology of the disease. The goal of conservative surgery is to remove all apparent endometriosis and restore normal anatomical relations. This approach is used with infertile women and women seeking conception. With definitive surgery not only all endometriosis is removed, but also the ovaries and the uterus. The immunological theory of etiopathogenesis of endometriosis leads to an immunological treatment approach with immunomodulators.

¹ Renata Košir, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

² Nina Slabe, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

³ Robert Pantar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Endometrioza je bolezen neznane patogeneze, ki prizadene ženske v rodni dobi (1). Izven maternice se pojavi endometriju podobno tkivo, ki vsebuje vezivno ogrodje in žlezne strukture (2). Endometrioza ni življenje ogrožajoča bolezen, vendar predstavlja pomemben vzrok obolevnosti pri ženskah (1).

Klinična slika in naravni potek bolezni sta zelo raznovrstna, obstajajo številne variacije v morfološki in anatomski strukturi, vzrok je še vedno neznan, vendar določene značilnosti kažejo, da je endometrioza avtoimunska bolezen.

POTEK BOLEZNI IN KLINIČNA SLIKA

Bolezen se klinično in patogenetsko izraža v različnih oblikah: kot notranja endometrioza (znotraj medenice) ali adenomioza oziroma adenomiomi in zunanja endometrioza, pri kateri glede na lokalizacijo procesa ločimo zunaj- in znotrajmedenično obliko (2, 3).

Najpogostejša žarišča v medenici so na materničnokrižničnih vezeh, v Douglasovem prostoru, jajcevodih in na jajčnikih. Zunaj medenice se žarišča pogosto nahajajo v genitalnem traktu, redkeje v urinarnem in gastro-intestinalnem traktu, pljučih, živcih in na okončinah (4). Na jajčnikih so najpogostejše spremembe v obliki čokoladnih cist oziroma endometriomov (2).

Bolnice z endometriozo imajo zelo različne klinične znake. Nekateri simptomi so odvisni od tega, na katerem mestu se bolezen pojavi. Najpogostejši simptomi so dismenoreja, disparevnija, kronična bolečina v predelu medenice (KPB) in neplodnost (4). Drugi simptomi, ki jih tudi lahko pripišemo endometriozi, a se pojavljajo redkeje, so: bolečina v času ovulacije, kronična utrujenost in bolečine pri odvajanju blata. Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko.

INCIDENCA IN PREVALNECA

Različni avtorji ocenjujejo, da je incidenca endometrioze pri splošni populaciji žensk v rodni dobi med 5 in 20% (5, 6). Natančne incidence in prevalence endometrioze ne

moremo ugotoviti zaradi kompleksnosti kliničnih znakov, katerih intenzivnost ni vedno sorazmerna s stadijem bolezni (3).

TEORIJE NASTANKA

Sampsonova teorija zagovarja tezo, da je za nastanek endometrioze krivo retrogradno zatekanje menstruacije skozi jajcevode v trebušno votlino, s posledično ugnездitvijo ektopičnega endometrijskega tkiva na visceralno in parietalno trebušnično površino (5, 7, 8). Ta teorija patofiziologije endometrioze ne pojasni povsem, saj do retrogradnega toka menstruacije prihaja pri vsaj 80% žensk v rodnem obdobju, medtem ko se ocene o prevalenci bolezni gibljejo nekje med 10 in 20% (9).

Drugačno možnost nastanka opisuje t. i. hipoteza o metaplaziji celomskega epitelija, ki pravi, da endometriotične lezije izvirajo iz celomskega epitelija. Celomski epitelij, ki je v embrionalnem razvoju zasnova za Müllerjeve vode, popljučnico in potrebušnico, naj bi se pod vplivom hormonov, raznih dejavnikov iz okolja ali nekaterih še nepoznanih kemičnih substanc dediferenciral v endometriotično lezijo (5, 10).

Tretja izmed teorij, ki deloma pojasnjujejo nastanek oddaljenih zasevkov, je teorija žilnega in limfatičnega razsoja endometrioze, ki predpostavlja, da do oddaljenih lezij pride z razsojem endometričnih celic po krvnih žilah in mezigovnicah s posledično embolizacijo (5, 10, 11).

Današnje prevladujoče mnenje o patogenezi temelji na predpostavki, da je endometrioza posledica spremenjenega imunskega odziva na prisotnost endometrijskih celic znotraj potrebušnične votline. Endometriotične celice v njej predstavljajo avtologni tujek in naloga imunskega sistema je, da tak tujek odstrani, kar pa se pri ženskah z endometriozo ne zgodi. Značilnosti avtoimunskih bolezni, ki jih najdemo pri endometriozi, so: pogostejše pojavljanje pri ženskah, vpletenost številnih organov, družinsko pojavljanje, genetska osnova, okoljski dejavniki, odziv na hormonsko terapijo, poškodba tkiva, aktivacija poliklonskih limfocitov B, imunološke motnje v funkciji limfocitov T in B ter pridružena avtoimunska bolezen (4, 12).

DIAGNOSTIKA

Klinični pregled ni dovolj zanesljiva metoda za ugotavljanje bolezni. Blago obliko endometriozе težko ugotovimo pri ginekološkem pregledu. Pri napredovali bolezni na endometriozо pomislimo ob prisotnosti tipnih vozličev v predelu materničnokrižnične vezi, bolečih rezistencah priveskov ter če je maternica obrnjena navzd in pritrjena (3).

Tumorski označevalci, ki so na voljo, niso dovolj specifični in občutljivi, da bi jih lahko uporabljali za presejalne teste (13, 14). Sum na endometriozо na jajčnikih lahko potrdimo z ultrazvočno preiskavo. Transrektalni ultrazvok nam je lahko v pomoč pri odkrivanju globokih infiltrativnih lezij, predvsem v rektovaginalni pregradi (11). Občutljivost ultrazvočne preiskave pri odkrivanju drobnih endometriotičnih žarišč je zelo nizka. Zato danes velja, da je za diagnozo medenične endometriozе potrebna laparoskopija, ki je edina metoda, s katero lahko postavimo dokončno diagnozo (3, 4, 6, 10, 11, 15, 16). Laparoskopija omogoča neposreden prikaz endometriotičnih lezij, kadar je videz žarišč neznačilen, poleg tega pa omogoča tudi biopsijo lezij, ki jih nato histološko analiziramo. Laparoskopija ni le diagnostična metoda, ampak predstavlja tudi način kirurškega zdravljenja. Z njeno pomočjo lahko izrežemo ali koaguliramo žarišča, odstranimo endometriozо in prirastline.

ZDRAVLJENJE

Kljub mnogim raziskavam, ki so bile opravljene na področju zdravljenja in raziskovanja vzroka endometriozе, vzročno zdravljenje trenutno še ni mogoče, zato je pristop zdravljenja odvisen od bolnice in njene klinične slike. Ta se lahko spreminja od občasnih blagih bolečin do neplodnosti. Mogoče je zdravljenje z zdravili ali kirurško zdravljenje. Izbira pristopa zdravljenja je odvisna predvsem od stopnje izraženih simptomov in znakov ter želje bolnice po zanositvi. Poleg zmanjšanja bolečine je cilj zdravljenja upočasnitev ali preprečitev napredovanja bolezni.

Zdravljenje z zdravili je primernejše za starejše bolnice z blažjimi simptomi, ki ne načrtujejo več nosečnosti. V uporabi so različni hormonski preparati, kot so danazol, progesta-

geni, gestrinon, kombinirani estrogensko-progestagenski preparati (oralni hormonski kontraceptivi) in analogi GnRH (gonadotropin sproščajočih hormonov). Vsi naštetih preparati zavrejo funkcijo jajčnikov in s tem zmanjšajo endometriotične lezije ter posledično bolečine. Po mnenju številnih avtorjev so zdravila prvega izbora oralni hormonski kontraceptivi, nato sledijo analogi GnRH, danazol in progestageni (17–19, 20). Treba je poudariti, da so vsi naštetih pristopi zdravljenja dolgotrajni in le omilijo simptome in znake, vzroka bolezni pa ne odpravijo. Hkrati obstaja velika možnost, da se bo po prekinitvi zdravljenja bolezen ponovila ne glede na izbiro zdravila.

Klinična slika bolezni je zelo raznovrstna, zato je za dokončno postavitev diagnoze še vedno potrebna laparoskopija. Nekateri avtorji se ob sumu, da gre za blago obliko bolezni, odločajo za izkustveno zdravljenje s protibolečinskimi sredstvi in oralnimi hormonskimi kontraceptivi, ker povzročajo manj neželenih stranskih učinkov in imajo na organizem manjši vpliv kot npr. danazol ali analogi GnRH (21, 22).

Protibolečinska terapija

Eden vodilnih simptomov endometriozе je bolečina. Bolnice najpogosteje navajajo dismenorejo, disparevnijo in kronične bolečine v medenici. Bolečino lajšamo z blagimi protibolečinskimi sredstvi, kot je paracetamol, in različnimi nesteroidnimi antirevmatikami, kot so aspirin, ibuprofen in naproksen (21). Če upoštevamo, da je bolečina tudi posledica vnetja, se zdijo nesteroidni antirevmatikami primerna izbira, a je njihova učinkovitost vprašljiva (17). Pri hujših bolečinah je mogoča uporaba blagih narkotikov, kot je kodein, vendar je to zelo redko.

Kombinirani estrogensko-progestagenski preparati

Modernejša oblika sestavljenih estrogensko-progestagenskih preparatov so oralni hormonski kontraceptivi. Njihova uporaba privede do postopne atrofije endometrija, obenem pa preprečujejo ciklično izločanje gonadotropinov. Ni dokazov, da bi bili eni oralni hormonski kontraceptivi učinkovitejši od drugih (23). Njihova glavna prednost je, da imajo

blage stranske učinke in da čas jemanja ni omejen (18). Priporoča se jemanje dlje časa brez vmesnih premorov (24).

Analogi GnRH

Analogi GnRH so analogi naravnih GnRH z zamenjavo aminokislin na različnih mestih (25). Hipofizni gonadotropini postanejo neobčutljivi na spodbujanje, kar vodi v zaviranje izločanja gonadotropinov. Ker se zmanjša izločanje FSH (folikel stimulirajočega hormona) in LH (luteinizirajočega hormona), pride do hipogonadotropnega hipogonadizma. Hipolestrogensko stanje vodi v atrofijo endometrija in amenorejo in torej ustvarja umetno povzročeno menopavzo. Čas jemanja je omejen na 6 mesecev zaradi nevarnega zmanjšanja kostne gostote in morebitnega razvoja osteoporoze (5, 22). Ker so oralno neučinkoviti, jih dajemo kot nosno pršilo, podkožno ali v mišico (3, 23).

Danazol

Danazol, poznan tudi kot 17- α -etiniltestosteron, je derivat sintetičnega steroida etisterona. Etisteron je derivat testosterona s šibko androgensko aktivnostjo. Preprečuje steroidogenezo v jajčniku. Učinkovitost zdravljenja je odvisna od stopnje diferenciacije ektopičnega endometrija: slabo diferencirane žleze se na zdravljenje odzovejo slabše kot dobro diferenciran endometrij, pri katerem je učinkovitost 80 % (3). Zmanjšuje koncentracijo SHBG (vezalnega globulina za spolne hormone), zato se poveča prosti testosteron, ker pa pride do kompetitivne blokade androgenskih, estrogenskih in progesteronskih receptorjev v jajčniku in endometriju, nastane atrofija endometrija (3, 26). Ker zmanjša vrh LH v sredini menstruacijskega ciklusa, povzroči anovulacijo in amenorejo (23). Je zelo učinkovit pri zdravljenju simptomov in znakov, vendar je zaradi motečih stranskih učinkov, kot so hirtutizem, akne in poglobljanje glasu, pri bolnicah nepriljubljen (18, 21).

Progestageni

Z uporabo progestagenov dosežemo hipolestrogenizem in hiperprogesteronizem, kar povzroči decidualizacijo endometrija in atrofijo ter s tem zmanjšanje endometriotičnih

žarišč (23, 25). Proces odstranitve nekrotičnega decidualiziranega endometrija je odvisen od prisotnosti estrogena, zato je ta proces pri jemanju gestagenov moten (3, 23). Uporaba je kmalu začela izgubljati pomen, saj se je izkazalo, da dolgotrajno jemanje povzroča prekinjivne krvavitve, porast telesne teže, dolgotrajne izcedke in povečan apetit.

Gestrinon

Gestrinon je sintetični 19-norsteroid z blagim androgenim in antiagonadotropnim delovanjem ter močnim antiprogesteronskim in antiestrogenskim učinkom. Bazalni koncentraciji FSH in LH se ne spremenita, zavrt je le vrh LH in FSH (3). Zmanjša se SHBG, zaradi česar se zniža koncentracija estradiola (E2) in testosterona, poveča pa se koncentracija prostega testosterona. Uporaba privede v atrofijo endometrija in amenorejo.

Kirurško zdravljenje

Za kirurško zdravljenje se navadno odločamo pri bolnicah, ki želijo ohraniti rodno sposobnost, ter pri tistih z močnejše izraženimi znaki in simptomi bolezn. Endometriotične lezije s tvorbo zarastlin med jajčniki, jajcevodni in okoliškimi strukturami znotraj medenice poslabšujejo in onemogočajo prehod jajčne celice skozi jajcevode, kar vodi v zmanjšano možnost oploditve po naravni poti (27). Zdravljenje z zdravili zmanjša število in obseg lezij, a poruši normalen ovulacijski cikel in spremeni strukturo endometrija, kar posledično onemogoči oploditev in ugnezdenje jajčne celice. Kirurško zdravljenje se zato pri bolnicah z željo po zanositvi zdi bolj smiselno.

Do male medenice in abdomna lahko dostopamo z laparotomijo ali pogosteje z laparoskopijo. Prednost zadnje je predvsem v manjši invazivnosti operativnega posega in posledično krajšem času, ki ga mora bolnica po operaciji preživeti v bolnišnici (3, 24, 28). Laparoskopjska mikrokirurgija in uporaba laserja sta po letu 1960 močno razširila možnost kirurškega zdravljenja endometrioze (3).

Laparoskopija je dokončen diagnostični in hkrati tudi kirurški poseg (29). Cilj konservativne operacije je odstranitev endometrioze in vzpostavitev pravih anatomskih odnosov med reprodukcijskimi organi v mali

medenici, saj jo po navadi opravimo pri bolnicah, ki so neplodne, in pri tistih, ki še načrtujejo nosečnost. Najbolj uveljavljen način odstranjevanja endometriotičnih potrebušničnih lezij je s pomočjo bipolarne koagulacije. Koagulacija poteka le med obema krakoma prijemalke. Poseg je varen, vendar je potrebna previdnost, ker toplota deluje tudi na sosednje strukture. Lasersko uparjanje je bila sprva zelo uporabljena metoda, danes pa prevladujejo viri energije, ki so enostavnejši in dostopnejši. Prednost laserja je, da izredno natančno upari nenormalno tkivo, sloj za slojem, dokler v celoti ne odstranimo bolezenskih žarišč. Enostavna, a žal premalo uporabljena metoda je izrez endometriotičnih žarišč. Potrebušnična žarišča lahko predstavljajo le vrh globoke infiltrativne endometrioze (30). Endometriome, manjše od 1 cm, zdravimo z zdravili, če pa so večji od 1 cm, je verjetnost, da počijo, večja. Posledica je lahko nastanek vnetja potrebušnice.

Prvi izbor kirurške tehnike pri zdravljenju endometriomov je enukleacija endometrioma. Obstaja možnost izluščenja celotnega endometrioma ali pa najprej posrkamo vsebino, jajčnik izperemo in šele nato izluščimo ovojnico. Nevarnost prekomerne koagulacije baze jajčnika je, da poleg tega odstranimo tudi jajčne folikle, s tem povzročimo neplodnost in prezgodnjo menopavzo. Endometriomi se lahko ponovijo pri 5 do 12% bolnic (31).

Endometriotične lezije lahko prizadenejo tudi črevesje, najpogosteje sigmoidni kolon in danko. Zajamejo lahko samo povrhnjo vezivno mrežo in del mišične plasti ali celotno steno črevesja in s tem povzročijo zožitev svetline. Za njihovo odstranitev so na voljo naslednje kirurške metode: izrez lezije, izrez stene danke in odstranitev dela črevesja z anastomozo. Če se lezije nahajajo na površini črevesja, jih lahko odstranimo s škarjami, skalpelom ali laserjem in pri tem črevesja ne odpiramo (32).

Nasprotno pri definitivni operaciji ne odstranimo samo endometrioze, ampak tudi jajčnike in maternico (23), kar vodi v umetno povzročeno menopavzo. Pri ženskah, ki nosečnosti ne načrtujejo več, lahko odstranimo le maternico in ne povzročimo menopavze, vendar s tem vzdržujemo predhodno

hormonsko stanje, ki je lahko vzrok za ponovitve bolezni (33).

Pomembna je pravilna izbira metode pristopa, inštrumentov in zdravljenja lezij. Uspešnost prepoznavanja in odstranitve lezij je v veliki meri odvisna od usposobljenosti in spretnosti operaterja. Vsaj 10% endometriotičnih lezij je nepopolno odstranjenih in to predstavlja pomembno težavo pri kirurškem pristopu zdravljenja (24, 34). Abbott v svoji raziskavi navaja, da se na kirurško zdravljenje ni odzvalo le 20% bolnic, kar nakazuje visoko pomembnost kirurškega načina zdravljenja (35).

Zdravljenje z imunomodulatorji

Podatki kažejo, da hormonsko in kirurško zdravljenje na endometriozo vplivata le začasno in boleznine pozdravita (12). V zadnjih letih se je uveljavila teorija o spremembah celične in humoralne imunosti kot vzroku za nastanek endometrioze, v prid katere govori dejstvo, da so imunske spremembe prisotne že pri blagi obliki bolezni. Mnogo zdravil, ki so v uporabi za različne avtoimunske bolezni, tako obeta nove načine zdravljenja endometrioze (12). Zdravljenje temelji na imunomodulaciji. Opravljenih je bilo že nekaj raziskav na živalih in ljudeh, ki podpirajo zdravljenje z imunomodulatorji (12, 13). Ker pri endometriozni pride do vnetnih reakcij na mestih ektopičnih lezij, bi v terapiji morala biti učinkovita tudi protivnetna zdravila (11). Steinleitner je s sodelavci objavil raziskavo, v kateri so na živalskih modelih dokazali, da pentoksifilin prepreči neplodnost zaradi endometrioze (5, 36, 37). Kasneje je Balasch s sodelavci objavil raziskavo o uporabi pentoksifilina pri zdravljenju neplodnosti zaradi endometrioze pri ljudeh. Rezultati so pokazali večje število nosečnosti pri bolnicah, zdravljenih s pentoksifilinom, vendar pa je bila v raziskavo zajeta premajhna populacija, zato razlika ni bila statistično pomembna (38). Raziskave na živalih in tudi na ljudeh so pokazale, da je pentoksifilin lahko učinkovit pri zdravljenju endometrioze (5). Deluje kot zaviralec fosfodiesteraze, kar povzroči regresijo ektopičnega endometrija, in ne povzroča hipoestrogenskega stanja (5). Pentoksifilin zmanjša nastanek in delovanje citokinov, kot je npr. TNF- α . Povzroči zvišanje

znotrajceličnega cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP), s tem posledično zmanjša nastajanje citokinov in njihovo delovanje (5).

Priporočila za zdravljenje

Po priporočilih Kraljevega združenja ginekologov in porodničarjev Velike Britanije o diagnostiki in zdravljenju endometrioze iz leta 2006 moramo pri načrtovanju zdravljenja endometrioze upoštevati naslednje dejavnike: starost bolnice, klinično sliko in željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. Na podlagi naštega se nato odločimo za najprimernejši pristop.

Večina avtorjev kot metodo izbora pri ženskah brez definitivne diagnoze endometrioze in brez želje po takojšnji zanositvi priporoča izbiro različnih oralnih hormonskih kontraceptivov in ustrezno simptomatsko protibolečinsko zdravljenje (21, 24). Če je bil sum na endometriozo postavljen v sklopu zdravljenja neplodnosti, je metoda izbora še vedno kirurški pristop, ki je lahko konservativen ali dokončen (18). Pri bolnicah, ki ne želijo več zanositi, se lahko odločimo za hormonsko medikamentozno zdravljenje s progesterageni, agonisti GnRH ali danazolom in za konservativno ali dokončno operacijo. Izbira hormonskega preparata je težavna, saj so si rezultati različnih raziskav o uspešnosti posameznih prepa-

ratov nasprotujoči. Raziskav, ki bi natančno ocenile učinek progesteragenov, agonistov GnRH ali danazola na klinične znake, je premalo (18, 19, 22, 39). Skupna težava vsem navedenim možnostim hormonskega zdravljenja so njihovi neželeni stranski učinki, zaradi česar so manj primerni za dolgotrajnejše zdravljenje. Med njimi se za tovrstno zdravljenje še vedno najbolj priporoča oralne hormonske kontraceptive (18, 24). Mnenja avtorjev o hkratnem konservativnem in kirurškem zdravljenju so si bila v preteklosti prav tako nasprotujoča, a sodeč po novejših raziskavah skupno delovanje vseeno daje nekoliko boljše rezultate (24, 39).

ZAKLJUČEK

Avtorji smo mnenja, da bomo v prihodnosti priča večjim spremembam na področju zdravljenja endometrioze, kajti bolezen za zdaj ostaja neraziskana in njen vzrok kljub številnim raziskavam ostaja neznan. V tem trenutku smo z zdravljenjem omejeni predvsem na lajšanje bolečine in omogočanje zanositve. Kljub temu so naša prizadevanja včasih tudi neuspešna, kajti večina bolnic po prenehanju zdravljenja ponovno razvije znake in simptome bolezni. Precej upov za prihodnost polagamo prav v zdravljenje z imunomodulatorji.

LITERATURA

1. Hornung D, Dohrn K, Sotlar K, et al. Localization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (7): 2604–8.
2. Feroze RM. Endometriosis. *Postgrad Med J* 1956; 32 (373): 532–6.
3. Meden - Vrtovec H, Šinkovec J. Endometrioza. *Med Razgl* 1993; 32: 253–69.
4. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 1–10.
5. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76 (2): 223–31.
6. Barbieri RL, Missmer S. Endometriosis and infertility: A cause - effect relationship? *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 23–33.
7. Treloar S, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide Linkage Study in 1,176 Affected Sister Pair Families Identifies a Significant Susceptibility Locus for Endometriosis on Chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77 (3): 365–76.
8. Robins SL, Kumar V, Cotran R. Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders; 2003.
9. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9 (5): 223–8.
10. Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47 (2): 84–8.
11. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 193–208.
12. Gleicher N. Immune dysfunction - a potential target for treatment in endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 Suppl 12: S4–7.
13. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68 (4): 585–96.
14. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, et al. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68 (5): 941–2.

15. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48 (2): 135-9.
16. Gajbhiye R, Suryawanshi A, Khan S, et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2008; 16 (6): 817-24.
17. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Non-steroidal targets in the diagnosis and treatment of endometriosis. *Curr Med Chem* 2008; 15 (10): 1006-17.
18. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, et al. Management of the pain associated with endometriosis: An update on the painful problems. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210 (3): 175-88.
19. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J* 2008; 31 (5): 431-40.
20. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 275-306.
21. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (2): 243-55.
22. Winkler CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 397-408.
23. Thomas EJ. Endometriosis, 1995 - confusion or sense? *Int J Gynecol Obstet* 1995; 48 (2): 149-55.
24. Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod* 2006; 12 (2): 179-89.
25. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 266-275.
26. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56 (1): 45-51.
27. Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (6): 102-7.
28. Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 223-34.
29. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Šinkovec J. Globoka infiltrativna endometrioza. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 179-88.
30. Ribič - Pucelj M, Vogler A, Tomažević T. Peritonealna endometrioza. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 168-72.
31. Ribič - Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Endometrioza jajčnika. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 173-8.
32. Jelenc F, Ribič - Pucelj M, Šinkovec J. Endometrioza črevesa. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 189-97.
33. Nannoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64 (5): 898-902.
34. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82 (6): 1633-7.
35. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878-84.
36. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75 (1): 1-10.
37. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, et al. Immunomodulation in the treatment of endometriosis - associated subfertility: use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgically induced endometriosis in a rodent model. *Fertil Steril* 1991; 56 (5): 975-9.
38. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12 (9): 2046-50.
39. Rice VM. Conventional Medical Therapies for Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343-52.

Tadeja Matos¹

Povzročitelji endemskih mikoz

Agents of Endemic Mycoses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikoze-etilogija, endemije, blastomikoza, histoplazmoza, parakokcidiomikoza, kokcidiomikoza

Med najpomembnejše povzročitelje endemskih mikoz, za katerimi zbolevalo tudi zdravi posamezniki z normalnim imunskim odgovorom, sodijo *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* in *Coccidioides immitis*. Za vse naštetih gliv je značilen temperaturni dimorfizem. Najdemo jih na omejenih geografskih področjih sveta in za okužbami z njimi zbolevalo ljudi, ki stalno ali začasno živijo na teh področjih. Ker je naravna ekološka niša večine povzročiteljev endemskih mikoz prst, za okužbami z njimi zbolevalo zlasti kmetje in tisti, ki so zaradi drugih dejavnosti blizu zemlje ali prahu, kjer se nahajajo infektivne oblike gliv. V Evropi so opisani le posamični primeri avtohtone histoplazmoze, sicer pa okužbe s povzročitelji endemskih mikoz v Evropi odkrivamo izključno pri ljudeh, ki prihajajo z znanih endemskih področij. V članku so opisane glavne značilnosti povzročiteljev, epidemiologija in patogeneza okužb, najznačilnejše klinične manifestacije bolezni, mikrobiološka diagnostika in zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: mycoses-etiology, endemic diseases, blastomycosis, histoplasmosis, paracoccidiomycosis, coccidiomycosis

The most important agents of endemic mycoses that can cause disease in healthy hosts are *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Coccidioides immitis*. They occupy specific ecologic and geographic niches and exhibit temperature dimorphism. As these fungi are soil-based, people engaged in agriculture or recreational and work activities that expose them to disrupted soil are at the highest risk of infection. In Europe, only sporadic cases of autochthonic histoplasmosis were reported, but otherwise cases of endemic mycoses were reported only in patients from known endemic sites. This article discusses the characteristics of infectious agents causing endemic mycoses, along with their epidemiology and pathogenesis, as well as clinical manifestations, microbiological diagnostics and treatment of endemic mycoses.

¹ Asist. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

UVOD

Med klasične povzročitelje endemskih mikoz – blastomikoze, histoplazmoze, parakokcidioidomikoze in kokcidioidomikoze – sodijo glive, ki povzročajo bolezni na omejenih geografskih področjih sveta (tabela 1). Iz Evrope so opisani le posamični avtohtoni primeri histoplazmoze (1). Zaradi vedno večjega obsega potovanj pa te okužbe pridobivajo pomen tudi v evropskem prostoru.

V literaturi najdemo vedno več primerov endemskih okužb zlasti pri ljudeh, ki so imunsko oslabiljeni – najpogosteje gre za bolnike, okužene s HIV, in imajo v anamnezi potovanja na endemska področja. Na te okužbe pa moramo pomisliti tudi pri vseh tistih, ki so kakorkoli drugače povezani s temi področji: turisti, begunci, imigranti, posvojeni otroci, transplantiranci, ki potujejo, in tudi takšni, ki bi lahko prejeli okužen organ.

Glive, ki povzročajo histoplazmozo in kokcidioidomikozo, najdemo v prsti, zlasti v pomešani s ptičjimi iztrebki in iztrebki podgan. Naravna ekološka niša povzročiteljev drugih dveh sistemskih mikoz, blastomikoze in parakokcidioidomikoze, še ni natančno opredeljena, čeprav tudi za ti dve menijo, da je to naverjetneje prst, zlasti v nabrežinah rek in jezer.

Do okužbe v večini primerov pride z dihanjem konidijev v pljuča. Prekuženost prebivalstva na endemskih področjih je visoka, ob izpostavitvi konidijem gliv razvije bolezensko simptomatiko majhen delež ljudi (manj kot 10%), ta delež je lahko bistveno višji (50–100%) ob epidemijah bolezni, ki se razvijejo, če so ljudje izpostavljeni velikemu številu konidijev.

Bolezni znaki se kažejo najpogosteje s prizadetostjo pljuč, v redkih primerih se okužba razširi tudi v druge organe.

Povzročitelji vseh štirih sistemskih mikoz so glive, ki imajo izražen temperaturni dimorfizem. To pomeni, da v naravi ali pri temperaturi inkubacije okoli 25 °C rastejo v obliki plesni, v gostitelju oz. pri temperaturi inkubacije 37 °C pa se preoblikujejo v obliko kvasovk.

BLASTOMIKOZA

● mikroorganizmu

Naravno okolje *Blastomyces dermatitidis* je zemlja. Dlje časa preživi v toplih, vlažnih in kislih tleh, ki vsebujejo veliko dušika in organskih sestavin. Daleč največ primerov blastomikoze je opisano iz Severne Amerike (ZDA in Kanada), posebno na področjih ob velikih rekah in jezerih (2). Bolezen je endemska tudi v delih Afrike (3). Posamezni avtohtoni primeri so opisani iz Srednje in Južne Amerike, Indije in Srednjega vzhoda (tabela 1) (4).

B. dermatitidis je dimorfna gliva. Raste na standardnih mikoloških gojiščih, kot je gojišče po Sabouraudu (SABA). Pri sobni temperaturi v enem do treh tednih zraste v obliki bele do rjavkasto obarvane, puhasto rastoče plesni. Hruškasto oblikovani konidiji (3–5 µm) nastajajo na vrhu konidiofor, ki izhajajo iz dolgih močno septiranih in razvejanih hif. Tvori lahko tudi večje klamidospore, premera 7–18 µm. Do konverzije v kvasno obliko pride ob ugodnih hranilnih pogojih pri temperaturi inkubacije 37 °C. Kolonije kvasovk so nagubane, smetanasto do svetlo rjavo obarvane. Mikroskopsko rastejo v obliki večjedrnih (8–12 jeder) okroglih kvasovk (8–15 µm)

Tabela 1. Geografska razširjenost povzročiteljev endemskih mikoz.

Mikoza	Histoplazmoza	Kokcidioidomikoza	Blastomikoza	Parakokcidioidomikoza
Povzročitelj	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> <i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	<i>Coccidioides immitis</i> <i>C. posadasii</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Geografska razširjenost	Doline rek Ohio, Missouri, Mississippi; Srednja in Južna Amerika, Avstralija, vzhodna Azija (Indija, Malezija) osrednja Afrika (var. <i>duboisii</i>)	JZ predeli ZDA, deli Srednje Amerike (Honduras, Gvatemala, Mehika) in Južne Amerike (Argentina, Venezuela, Paragvaj, Bolivija in Kolumbija)	Doline rek Mississippi, Ohio, St. Lawrence; JV deli ZDA; Kanada, Afrika, Srednja in Južna Amerika	Srednja in Južna Amerika (Brazilija, Venezuela, Kolumbija)

z debelo steno, iz katerih brsti navadno posamezen brst. Ta je z materinsko kvasno celico povezan s široko bazo. Hčerinska celica raste do velikosti materinske, preden se od nje popolnoma odcepi. V tkivu se kvasovke lahko nahajajo v makrofagih ali izven njih (4, 5).

Epidemiologija in patogeneza

Vdihovanje konidijev ali spor *B. dermatitidis* vodi do širokega spektra kliničnih slik. Okužba pogosto poteka subklinično, pri večini, ki zbolijo, pa se bolezen kaže v gripi podobni okužbi s prehodno prizadetostjo pljuč, v redkejših primerih se razvije kronična pljučna bolezen ali se okužba celo razširi (6, 7). Poleg pljuč so pri diseminiranih oblikah okužbe najpogosteje prizadeti koža, kosti in genitourinarni trakt. Opisani so sporadični primeri vdora mikroorganizma preko poškodovane kože. Epidemije se lahko pojavijo pri ljudeh, ki se zadržujejo bodisi zaradi opravljanja poklica ali rekreativno ob rekah in jezerih, kjer se v prsti nahaja ta gliva (8, 9). Pogosteje zbolevalo odrasli kot otroci, pogosteje moški kot ženske. Ni značilen oportunistični patogen, vendar za težje potekajočimi oblikami okužbe zbolevalo posamezniki s prizadeto celično posredovano imunostjo (4, 9).

Klinične oblike okužbe

Pljučna blastomikoza

Po inkubacijski dobi štirih do šestih tednov se pri polovici ljudi, ki so bili izpostavljeni sporam *B. dermatitidis*, razvije akutna pljučna okužba. Kaže se z utrujenostjo, mialgijami, artralgijski, produktivnim kašljem, povišano telesno temperaturo, plevritično bolečino in izgubo telesne teže. Rentgenski znaki so neznačilni. Večina sicer zdravih ljudi po nekaj tednih ozdravi brez zdravljenja. Pri nekaterih se bolezen po nekaj mesecih ponovi na drugem mestu, pri drugih preide akutna oblika v kronično ali diseminirano okužbo (10).

Kožna blastomikoza

Kožna blastomikoza je najpogostejša izvenpljučna manifestacija okužbe. Ob diseminaciji okužbe je koža prizadeta kar v 70%. Čeprav prizadetost kože običajno sovpadajo s pljučno prizadetostjo, pa se lahko pojavlja tudi samo-

stojno. Spremembe na koži so dveh oblik, obe sta lahko prisotni pri istem bolniku. Prve se kažejo v obliki nebolečih izbočenih bradavičastih lezij z nepravilnimi robovi, običajno so na izpostavljenih delih telesa in spominjajo na ploščatocelični karcinom. Druga oblika kožnih sprememb so površinske razjede, ki so rahlo dvignjene, s centralnim krhkim granulacijskim tkivom, rahlo lahko krvavijo. Razjede se lahko pojavijo tudi na sluznicah nosu, ust in žrela.

Blastomikoza skeleta

Osteomielitis se razvije pri tretjini bolnikov z diseminirano okužbo. Najpogosteje so prizadeta vretenca, rebra in dolge kosti. Lezije lahko dolgo časa ostanejo asimptomatske, dokler se vnetni proces ne razširi na sosednje sklepe in v mehka tkiva, kjer se razvijejo abscesi in fistule.

Druge oblike diseminirane okužbe

Prostata, epididimis in testisi so prizadeti pri 15–35% moških z diseminirano okužbo. Razen pri imunsko oslabljenih bolnikih je centralni živčni sistem (CŽS) prizadet le izjemoma, v obliki kroničnega meningitisa, abscesov v hrbtenjači in možganih.

Imunsko oslabljeni, zlasti tisti z okrnjeno celično posredovano imunostjo, imajo običajno težji potek okužbe, pogoste so ponovitve. Umrljivost je bistveno višja (30–40%) kot pri imunsko kompetentnih ljudeh. Pri bolnikih z aidsom se običajno razvije diseminirana okužba, ko imajo število CD4 T-limfocitov zmanjšano pod 200/μl. Kožne lezije so pri teh bolnikih manj pogoste kot pri imunsko kompetentnih, do 40% bolnikov z aidsom ima ob razširitvi prizadet CŽS (11).

Mikrobiološka diagnostika

Mikroskopiranje

V neposrednih razmazih vzorcev (sputum, aspirat traheje, bronhoalveolarna lavaža – BAL, punktati abscesov, likvor, bioptični vzorci pljuč in kože), pripravljenih z 10% KOH in barvanih s fluorescentnim barvilom (ang. *calcoufluor white*, CFW), opazujemo velike kvasne celice z debelo steno. Brstijo z enim brstom, ki iz matične celice izhaja z značilno

široko bazo. Podobno sliko dobimo tudi v citoloških in histoloških preparatih. Neznačilne oblike *B. dermatitidis* se lahko zamenjajo z nebrstečimi celicami *P. brasiliensis*, *H. capsulatum* var. *duboisii* in nekapsuliranim *Cryptococcus neoformans* (5).

Osamitev

Klinične vzorce zasejemo na poševno gojišče SABA ali BHI (ang. *brain heart infusion*) z dodanimi antibiotiki in jih inkubiramo vsaj 4 tedne pri temperaturi 25–30 °C. Kolonije *B. dermatitidis* zrastejo običajno v enem tednu. Pri zasejanju sumljivega materiala in delu z micelijsko obliko glive je treba upoštevati predpisane varnostne ukrepe zaradi možnosti okužbe laboratorijskih delavcev. Identifikacijo potrdimo z dokazom konverzije v kvasovko, z ekstrakcijo in dokazom specifičnega antigena A s komercialno pripravljenimi serološkimi reagenti ali s specifično DNA-sondo. Za dokaz konverzije v kvasno obliko, micelijsko kulturo prenesemo na novo BHI-gojišče in inkubiramo pri 37 °C. Osamitev kvasne oblike neposredno iz vzorca je manj občutljiva kot osamitev v micelijski obliki. *B. dermatitidis* v kvasni obliki je občutljiva na cikloheksimid in kloramfenikol, zato teh antibiotikov ne smemo dodajati gojišču za kultivacijo pri 37 °C. *B. dermatitidis* se preoblikuje v kvasno obliko običajno v dveh do treh dneh, vendar nekateri izolati za to potrebujejo tudi do štiri tedne (5).

Serološki testi

Pri diagnostiki blastomikoze imajo serološki testi, reakcija vezave komplementa (RVK) in encimsko imunski testi (EIA) zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti omejeno uporabnost. Od omenjenih se je za najbolj specifičnega izkazal imunodifuzijski test (ID), vendar so tudi pri tem dobili lažno negativne rezultate pri 10 % bolnikov z razširjeno okužbo in pri več kot 60 % bolnikov z lokalizirano okužbo. Ob sumu na akutno obliko okužbe in negativnem rezultatu serološkega testa je treba testiranje ponoviti po treh do štirih tednih. Pozitivna reakcija z ID-testom je diagnostično pomembna (4, 12).

Zdravljenje

Vse bolnike z aktivno boleznijo je treba zdraviti. Zdravljenje je dolgotrajno. Pri lažje potekajočih okužbah pljuč je zdravilo izbora itrakonazol. Priporočen odmerek je 200–400 mg/dan v obliki peroralne suspenzije. Alternativno zdravilo je flukonazol v odmerkih 200–400 mg/dan. Zdravljenje traja 6 mesecev. Za bolnike, ki imajo težji potek pljučne blastomikoze, in za diseminirane okužbe, zlasti za tiste s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, je zdravilo izbora amfotericin B (0,7–1,0 mg/kg/dan do skupnega odmerka 1,5 mg), ki ga lahko v poteku zdravljenja nadomesti eden od azolov (13, 14).

HISTOPLAZMOZA

○ mikroorganizmu

Naravno okolje *Histoplasma capsulatum* je zemlja. Najpogosteje so jo osamili iz prsti, bogate z iztrebki ptičev (piščanci, škorci) in netopirjev. Iztrebki ptičev služijo kot hrano že prisotnim *H. capsulatum* v zemlji, medtem ko so netopirji lahko nosilci te glive in jo z iztrebki lahko širijo daleč od izvornega mesta (15). Najpomembnejši endemski področji sta dolini rek Missisipi in Ohio v ZDA, izolirali pa so jo tudi iz številnih drugih geografskih področij (tabela 1). V 20-letnem obdobju (1984–2004) je bila histoplazmoza diagnosticirana v Evropi pri 72 bolnikih, okuženih s HIV. Le 7 (9,7 %) od teh je bilo opredeljenih kot avtohtoni primer (štirje iz Italije, dva iz Španije in eden iz Nemčije), ostali bolniki so imeli anamnestično podatke o potovanjih ali so izvirali z endemskih področij (1).

H. capsulatum je dimorfna gliva. Za človeka sta pomembni dve različici, var. *capsulatum* in var. *duboisii*. *H. capsulatum* v naravi raste v obliki plesni, v človeku in živalih oz. se pri temperaturi inkubacije 37 °C preoblikuje v kvasno obliko. Raste na običajnih mikoloških gojiščih. Kolonije na SABA pri temperaturi inkubacije 25 °C so počasi rastoče, bele ali rjavo rumene barve, opisane so tudi kolonije z rdečim pigmentom, površina je kompaktna, spominja na jelenjo kožo, ozadje kolonij je obarvano blede kremasto. Poznan je tudi trd tip kolonij, gladke ali brada-

vičaste površine. Mikroskopsko so značilni okrogli, enocelični makrokoniidiji, premera 8–15 µm, z drobnimi žarkasto izhajajočimi brsti, nabrekliami ali tuberkli. Makrokoniidiji izvirajo iz hialinih, nediferenciranih konidiofor. Mikrokoniidiji so infektivni delci. Površina je gladka, so okroglih do ovalnih oblik, premera 2–4 µm, izvirajo iz kratkih razvejitev ali neposredno iz hif. Afriška različica var. *duboisii* se od var. *capsulatum* razlikuje le v kvasni obliki. Mikrokoniidiji so pri var. *duboisii* večji, premera 8–15 µm in imajo debelejšo celično steno.

Histoplasma capsulatum na BHI-gojišču z ovčjo krvjo, inkubirana pri 37 °C, raste kot gladka, vlažna, bela kvasovka. Mikroskopsko so vidne brsteče celice, blastokoniidiji, velikosti 3–4 × 2–3 µm. V tkivu se nahajajo lahko prosto, pogosto tudi znotraj makrofagov (4).

Epidemiologija in patogeneza

Histoplazmoza je znotrajcelična okužba retikuloendotelijskega sistema, do katere pride z vdihovanjem konidijev glive *H. capsulatum*. Konidiji dosežejo alveole in intersticijsko tkivo pljuč, tu jih fagocitirajo makrofagi in levkociti. Preko limfe dosežejo lokalne bezgavke, ki se zaradi vnetnega procesa povečajo. Značilen odgovor tkiva na okužbo s *Histoplasma capsulatum* je nastanek kazeoznih in nekazeoznih granulomov, v katerih se lahko kopiči kalcij. Po ozdravitvi ostanejo na mestih vnetja brazgotinske kalcifikacije. Granulome poleg nekroze sestavljajo še makrofagi in pretežno limfociti T. Verjetno igrajo pomembno vlogo pri zadrževanju rasti in širjenja glive. Nastanek granulomov je zlasti značilna pri okužbah, ki se same pozdravijo. Pri progresivnih, razširjenih oblikah histoplazmoze dobro omejenih granulomov običajno ni, v histoloških preparatih so v teh primerih prisotni številni makrofagi in redki limfociti.

Inkubacijska doba, ki je ocenjena iz primerov epidemij ob množični izpostavljenosti masi konidijev, je 1–3 tedne, v primerih ponovne okužbe se ta skrajša na 4–7 dni. Približno 95 % histoplazmoze poteka neopazno ali je potek bolezni blag. 5 % okuženih razvije prehodno pljučno okužbo, ki lahko pri nekaterih napreduje v kronično progresivno pljučno obliko. Pri redkih se razvije težko potekajoča diseminirana bolezen (16). Teža bolezni je

do neke mere povezana s trajanjem in intenziteto izpostavljenosti povzročitelju. Večina histoplazmoze se večinoma pojavlja posamično, opisanih pa je tudi več epidemij (4, 15). Večina opisanih epidemij se je zgodila ob izpostavljenosti mestom z visoko koncentracijo konidijev v zemlji in hkratno aktivnostjo na tistem prostoru, kot so razna gradbena dela, izkopavanje prsti, jamarstvo itd. Osebe z določenimi osnovnimi boleznimi imajo večje tveganje za nastanek težjih oblik okužbe. Kronična pljučna histoplazmoza je pogostejša pri ljudeh z že obstoječimi pljučnimi boleznimi, kot je na primer emfizem. Diseminirane oblike bolezni so pogostejše pri osebah z okrnjeno, celično posredovano imunostjo (okuženi s HIV, transplantirani, bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, bolniki, ki prejema-jo kortikosteroide in druga imunosupresivna zdravila). Za bolnike z aidsom, ki živijo na endemskih področjih, je histoplazmoza pomembna oportunistična okužba. Na začetku epidemije aidsa je na endemskih področjih ZDA za to okužbo zbolelo okoli 5 % teh bolnikov. Incidenca histoplazmoze pa se je pri tej skupini bistveno zmanjšala po uvedbi učinkovitejših kombinacij antiretrovirusnih zdravil, vključno z visoko aktivnim antiretrovirusnim zdravljenjem (ang. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) (16).

Klinične oblike okužbe

Akutna pljučna histoplazmoza

Manj kot 5 % ljudi, ki so izpostavljeni *H. capsulatum* na endemskih področjih, zbolijo za simptomatsko okužbo. Ta delež je lahko precej večji (več 10 %) ob epidemiji histoplazmoze, do katere pride ob masivni izpostavljenosti sporam povzročitelja. Akutna pljučna histoplazmoza se običajno kaže s številnimi nespecifičnimi znaki okužbe, ki spominjajo na gripo. Povišana telesna temperatura, glavobol, mialgije, nepreduktiven kašelj, plevritična bolečina, izguba apetita in utrujenost so najpogostejši simptomi okužbe. Pri posameznikih se lahko razvije aseptični artritis, artralgie in eritema nodosum in multiforme. Večina sicer zdravih ljudi okreva po nekaj tednih brez zdravljenja, vendar jih utrujenost in šibkost lahko spremljata še nekaj mesecev (16).

Kronična pljučna histoplazmoza

Je počasi potekajoča bolezen, ki običajno nastane pri osebah s kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Na začetku se kaže kot prehodna segmentna pljučnica, ki se lahko pozdravi brez zdravljenja, pogosteje pa napreduje v fibrozo z nastankom kavitacij, ki lahko prizadene pomemben del pljučnega tkiva in nezdravljena vodi v progresivno pljučno odpoved. Najpogostejši simptom pri bolnikih s kronično fibrozo in kavitacijami je produktiven kašelj, pri tretjini bolnikov se pojavljajo hemoptize. Kašelj lahko spremlja povišana telesna temperatura, prsna bolečina, utrujenost in izguba telesne teže.

Diseminirana histoplazmoza

Hematogena diseminacija okužbe se razvije pri večini bolnikov v prvih dveh tednih po okužbi, ko še ni razvit specifični obrambni sistem gostitelja. V večini primerov je okužba neprogresivna in vodi le do nastanka kalcificiranih granulomov v jetrih in vranici. Večje tveganje za diseminacijo imajo bolniki z okrnjeno T-celično posredovano imunostjo. Spekter kliničnih slik diseminirane okužbe je širok, poteka kot akutna bolezen, ki se v nekaj tednih lahko konča smrtno (otroci, imunosuprimirani) ali kot kronična bolezen, ki lahko prizadane več organskih sistemov. Pri imunsko normalnih posameznikih ima bolezen kroničen potek. Najpogosteje so prizadeta jetra, vranica in nadledvična žleza, v več kot polovici primerov so opisane ulceracije na sluznici ustne votline, žrela in spolovil. Kožne spremembe so redke. ČŽS je prizadet v približno 10% in se kaže v obliki kroničnega meningitisa.

Otroci in imunsko oslabljeni bolniki imajo bistveno težji potek diseminirane okužbe. Pri bolnikih z aidsom se diseminirana okužba razvije pri večini, ko je število CD4 T-limfocitov znižano pod 75/μl. Simptomi okužbe so nespecifični, povišana telesna temperatura, izguba telesne teže, povečana jetra in vranica, pancitopenija, makulopapulozni eritematozni kožni izpuščaj, prizadetost ČŽS v smislu meningitisa in žariščnih nevroloških izpadov. Pri 10–20% bolnikov z aidsom se ob razširitvi razvije klinična slika septičnega šoka z vročino, hipotenzijo, jetrno, ledvično in respiratorno odpovedjo in diseminirano intravasku-

laro koagulacijo. Smrtnost te oblike je zelo visoka.

Afriška histoplazmoza

Bolezen, ki jo povzroča var. *duboisii*, se precej razlikuje od histoplazmoze, ki jo povzroča var. *capsulatum*. Potek bolezni običajno ni težak, najpogosteje so prizadeti koža in kosti. Spremembe na koži se kažejo v obliki papularnih ali nodularnih lezij, ki so napogosteje lokalizirane na obrazu in trupu. Osteomielitis se razvije pri tretjini bolnikov, najpogosteje so prizadeta vretenca, rebra in kosti lobanje. Spremembe običajno niso boleče. Vnetje se s kosti lahko razširi na sosednja mehka tkiva in sklepe. Če bolezen diseminira, so najpogosteje prizadeta jetra in vranica. Nezdravljena okužba se konča s smrtjo v nekaj tednih ali mesecih (16).

Mikrobiološka diagnostika

Mikroskopiranje

Pri bolnikih s sumom na akutno histoplazmozo je smiselni čimprejšnji histopatološki pregled bioptičnih vzorcev tkiv (razmazi kostnega mozga, kri, biopti jeter, sprememb na koži in sluznicah) (17). Fiksiran preparat z metanolom barvamo po Wrightu ali po Giemsi. Kvasovke se prikazujejo kot ovalne celice, velikosti 2–4 μm, z velikimi vakuolami in polmesečasto oblikovano rdeče obarvano protoplazmo. Brsti so z matično celico povezani z ozko bazo. Kvasovke so lahko nakopičene v makrofagih in monocitih ali prisotne prosto v tkivu (17, 18). Okužbe z nekaterimi drugimi glivami imajo lahko podoben mikroskopski izgled, *Penicillium marneffeii*, atipične majhne celice *B. dermatitidis* in majhne neinkapsulirane celice *C. neoformans* (16). V vzorcih iz dihal lahko zelo redko prikažemo glivne celice. Celice *H. capsulatum* var. *duboisii*, ki povzroča afriško histoplazmozo, so v mikroskopskih preparatih večje (10–15 μm) in imajo debelejšo celično steno kot var. *capsulatum*. Značilna je tudi izrazita brazgotina na matični celici, od koder je izšel brst, česar se pri *H. capsulatum* var. *capsulatum* ne vidi.

Osamitev

Diagnozo potrdimo z osamitvijo povzročitelja. *H. capsulatum* lahko osamimo iz krvi, spu-

tuma, BAL-a, kostnega mozga, punktatov abscesov, tkiv in drugih vzorcev. Za osamitev iz krvi se je metoda lize s centrifugiranjem (Isolator) izkazala za občutljivejšo od klasičnih avtomatiziranih sistemov (19). Hemokulture postanejo v povprečju pozitivne šele po 7–10-dnevni inkubaciji. Za ostale vzorce velja, da je treba material inkubirati 4–6 tednov do izdaje negativnega izvida. Najprimernejša gojišča za primarno osamitev *H. capsulatum* so BHI z ovčjo krvjo, IMA (ang. *inhibitory mold agar*), SABA in SABHI (ang. *Sabouraud-Brain-Heart-Infusion*). Za osamitev iz urina, sputuma in gnoja naštetim gojiščem dodajamo še antibiotike. Vzorci krvi in aspirati kostnega mozga se nanesejo na gojišča brez dodanih antibiotikov. Osamitev v tekočih gojiščih je manj uspešna. Nacepljena gojišča s kliničnimi vzorci inkubiramo pri 25–30 °C najmanj 4–6 tednov. Na primarnih ploščah (BHI z ovčjo krvjo, SABHI) se po nekaj tednih razvije zračni micelij. Na hifah se tvori dva tipa konidijev, mikrokonidiji in značilni makrokonidiji z radialnimi tuberkli, vendar sami po sebi ne zadoščajo za dokončno diagnozo (17). Značilnih makrokonidijev na primarnih ploščah običajno ne moremo prikazati, jih je pa veliko v subkulturi. Osamitev iz kliničnega materiala je najverjetnejša pri bolnikih z diseminirano obliko okužbe, kronično kavitaro pljučno histoplazmozo in akutno pljučno histoplazmozo po masivni izpostavljenosti povzročitelja. Pri drugih oblikah, kot so blage do zmerne oblike akutne pljučne histoplazmoze, granulomatozni mediastinitis, mediastinalna fibroza in kronični meningitis, ostajajo kulture običajno negativne (4, 17). Zaradi nevarnosti okužbe laboratorijskih delavcev z micelijsko obliko glive je potrebno, da pri zasajanju sumljivega materiala in delu z micelijsko obliko kulture upoštevamo ustrezne varnostne ukrepe. Včasih je težko ločiti med micelijsko obliko kolonij *H. capsulatum* in *B. dermatitidis* ter *Chrysosporium*. Identifikacijo potrdimo s konverzijo micelijske v kvasno obliko, z inkubacijo pri 37 °C, kar lahko traja 3–6 tednov. Za konverzijo se najpogosteje uporabljata gojišči BHI z ovčjo krvjo in BGC (ang. *Blood-Glucose-Cystein*). Dolgotrajen postopek konverzije nadomešča komercialno dostopna kemiluminiscentna DNA sonda (Gen-Probe system, San Diego,

ZDA), s katero pridemo do identifikacije že v 4 urah (20).

Serološki testi

Serološki testi so pogosto dobri za diagnozo različnih oblik histoplazmoze. Najpogosteje se uporabljata metodi ID in RVK. Kot antigen se uporablja histoplazmin, ki je topni filtrat micelijske faze *H. capsulatum*. Vsebuje dva antigena, ki sta po svoji sestavi glikoproteina; H-antigen, proti kateremu se tvorijo protitelesa v akutni fazi okužbe, in M-antigen, proti kateremu nastajajo protitelesa v vseh fazah bolezni (4). Ob pozitivnem testu lahko dobimo dve precipitacijski črti. H-črta je specifična za akutno pljučno histoplazmozo, vendar se pojavlja le v 10–15 % primerov. M-črta je prisotna pri 75 % primerov akutne histoplazmoze, pozitivna ostane lahko še nekaj mesecev po okužbi. Lažno negativne rezultate lahko dobimo pri zelo imunsko oslabljenih bolnikih z diseminirano histoplazmozo. RVK-metoda je bolj občutljiva, vendar manj specifična kot ID. Pozitivna postane 2–6 tednov po okužbi. RVK-titri 1 : 32 ali več oz. štirikratni porast titra parnih serumskih vzorcev kažejo, da gre pri bolniku za aktivno okužbo. Pri RVK lahko pride zaradi nespecifičnosti metode do navzkrižnih reakcij pri bolnikih z blastomikozo ali s kokcidiodomikozo pa tudi drugih granulomatoznih boleznih, tuberkulozi, sarkoidozi in limfomih (21). Titri so običajno nižji 1 : 8–1 : 32, žal pa se lahko rezultati tudi prekrivajo.

V diagnostične namene se uporablja tudi detekcija antigenov, ki jih lahko dokažemo v urinu, krvi, likvorju in bronhoalveolarnem izpisku (BAL). Antigene v urinu dokažemo 14 dni po izpostavitvi okužbi pri akutni pljučni histoplazmozi. Najbolj uporaben je ta test za diagnozo diseminirane okužbe bolnikov z aidsom. Antigene *H. capsulatum* pri teh bolnikih v urinu dokažemo v 95 % in v krvi v 86 % (22). Z merjenjem nivoja antigenov v urinu lahko spremljamo odziv na zdravljenje in eventualen pojav ponovitve bolezni (23, 24).

Zdravljenje

Specifično protiglivično zdravljenje ni vedno indicirano pri akutni lokalizirani pljučni

histoplazmozi, saj pride v večini primerov do zamejitve in spontane ozdravitve. Zdravilo izbora za zdravljenje lažjih oblik akutne pljučne histoplazmoze je itraconazol, v obliki peroralnega zdravila in priporočenem odmerku 200 mg 3-krat/dan 3 dni, nato 1–2-krat/dan 6–12 tednov. Bolniki z resnejšo klinično sliko in difuznejšo prizadetostjo pljuč se najprej zdravijo z amfotericinom B (0,7–1,0 mg/kg/dan) ali liposomalnim amfotericinom B (3–5 mg/kg/dan) 1–2 tedna in kasneje nadaljujejo zdravljenje z itraconazolom, 200 mg 3-krat/dan 3 dni, nato 2-krat/dan še 12 tednov. Včasih se temu zdravljenju dodajajo še kortikosteroidi (metilprednizolon 0,5–1,0 mg/kg/dan, 1–2 tedna) (14, 24).

Z antimikotiki je treba zdraviti tudi vse oblike kronične pljučne histoplazmoze in vse oblike diseminirane histoplazmoze, tudi v primeru, če je dokazano le eno žarišče. Zdravilo izbora je itraconazol v odmerku 200 mg 3-krat/dan 3 dni, nato 1–2-krat/dan vsaj 12 mesecev, nekateri priporočajo celo 18–24 mesecev (14, 25). Vorikonazol se daje v primerih slabega odgovora na zdravljenje z itraconazolom ali v primerih pojava težkih stranskih učinkov, zlasti nefrotoksičnosti, ob zdravljenju z amfotericinom B. Njegovo učinkovitost pa bo treba ovrednotiti še v večjih kliničnih študijah (26). Ehinokandini za zdravljenje histoplazmoze niso primerni (17).

PARAKOKCIDIOIDOMIKOZA

o mikroorganizmu

Glivo *Paracoccidioides brasiliensis* so nekajkrat osamili iz prsti, vendar njena ekološka niša še ni natančno opredeljena. Najbolj značilna je njena geografska omejenost. Nahaja se v Srednji in Južni Ameriki na področjih tropskega in subtropskega deževnega gozda (tabela 1). Največ primerov parakokcidioidomikoze izhaja iz Brazilije, Venezuele in Kolumbije (27–29). *P. brasiliensis* je temperaturno dimorfna gliva. V naravi in pri sobni temperaturi inkubacije na obogatenih gojiščih raste v obliki plesni. Po 20–30 dneh inkubacije pri 25 °C zraste običajno v obliki gladkih, ploščatih kolonij s posameznimi šopi zračnega micelija, kolonije so lahko tudi puhaste, nagubane ali žametaste, bele do svetlo rjave barve. Mikroskopsko tvorijo tanke septirane hife z redkimi terminalnimi

in interkalarnimi klamidiosporami. Konidije tvori le v okolju s pomanjkljivo sestavo hranil, v obliki artrokonidijev ali mikrokonidijev, premera manj kot 5 µm. Konidiji se v tkivu ali pri ustrezni sestavi hranil in pri temperaturi inkubacije okoli 37 °C v 10–15 dneh preoblikujejo v velike okrogle celice, premera 4–30 µm. Iz njih žarkasto brstijo številni brsti z ozko bazo, ki obkrožajo materino celico (4, 30).

Epidemiologija in patogeneza

Okužba se razvije po vdihovanju spor *P. brasiliensis*. Inkubacijska doba ni znana. Parakokcidioidomikoza je redka pri otrocih, simptomatska oblika je najpogostejša pri odrasli populaciji nad 30 let. Pogosteje zbolevajo moški kot ženske (15 : 1) (31). Med dejavniki tveganja za okužbo sta opisana alkoholizem in kajenje (4, 27). Pljuča so primarno mesto okužbe, preko limfnih žil se gliva razširi v regionalne bezgavke. Glede na pozitivne kožne teste populacije na endemskih področjih sklepajo, da velik delež ljudi preboli okužbo asimptomatsko.

Klinične oblike okužbe

Ločimo lahko dve obliki bolezni. Akutno (subakutno) obliko bolezni, ki je značilna za mlajšo populacijo, in kronično, za katero zbolevajo odrasli. Večina odraslih s simptomatsko okužbo zboli za kronično progresivno pljučno obliko (več kot 90% obolelih). Kaže se v obliki produktivnega kašlja, bolečin v prsih, z izgubo telesne teže, utrujenostjo, s težkim dihanjem in povišano telesno temperaturo. Bolezen lahko traja več tednov ali mesecev. Na rentgenski sliki so vidni številni bilateralni intersticijski infiltrati in v polovici primerov povečane bezgavke v hilusih. Če bolezen ni zdravljena, napreduje v pljučno fibrozo s kavitacijami. Pri približno 20% simptomatskih bolnikov pride do razsoja okužbe v sluznico, kožo in druge organe. Bolezen je počasi napredujoča, najpogosteje so prizadete sluznice nosu in ust ter koža obraza. Boleče, infiltrirane in ulcerirane lezije lahko napredujejo več mesecev ali celo let. Ob diseminirani okužbi je lahko prizadet praktično katerikoli organ. Opisane so nodularne lezije tankega in debelega črevesja, granulomi v jetrih, lezije v kosteh in sklepih, hematogen endoftal-

mitis, možganski granulomi in meningoencefalitis. Večina bolnikov odgovori na protiglivično zdravljenje, vendar so ponovitve pogoste. Otroci, mladostniki in imunsko oslabljeni pogosteje razvijejo akutno diseminirano obliko okužbe (okoli 3–5 % obolelih), katere glavna manifestacija je povečanje površinskih in visceralnih bezgavk. Ta oblika okužbe ima slabo napoved. Pri latentni okužbi ostane gliva v mirujoči obliki, najpogosteje v bezgavkah, lahko tudi več let. Ob reaktivaciji se razvije kronična pljučna oblika okužbe in prizadetost kože in sluznic (27, 31).

Mikrobiološka diagnostika

Mikroskopiranje

Neposredni mikroskopski pregled vsebine punktata bezgavk, sputuma, BAL-a, bioptičnih vzorcev kože in sluznic lahko že v večini primerov privede do pravilne diagnoze bolezni. Za povzročitelja so značilne velike okrogle celice s številnimi perifernimi brsti. Lepše so vidne, če jih obarvamo s CFW, modrilom (ang. *lactophenol cotton blue*) ali po Gramu (4). V histoloških preparatih vzorcev, odvzetih pri biopsiji, se lahko prikažejo tipične brsteče kvasne celice. Priporočajo barvanje po Gomori-ju, HE&E (ang. *hematoxylin – eosin*) in PAS (ang. *periodic acid Schiff*).

Osamitev

Diagnozo potrdimo z osamitvijo povzročitelja v kulturi. Material zasejemo na SABA ali, še bolje, na YEA (ang. *yeast extract agar*), ki mu dodamo antibiotike in cikloheksimid. Po inkubaciji 2–4 tednov pri temperaturi 25–30 °C zraste micelijska oblika, ki redko sporulira. Konverzijo v kvasno obliko dokažemo s subkultivacijo na BHI ali na Kelleyjevem gojišču, ki ga inkubiramo pri 37 °C vsaj štiri tedne. Kolonije so nagubane, v začetni fazi so poleg kvasnih oblik v kulturi prisotni tudi micelijski fragmenti. Konverzija v kvasno obliko poteka počasi (običajno 10–15 dni) (4, 32).

Serološki testi

Serološka diagnostika z detekcijo protiteles je pomembna za diagnostiko parakokcidioidomikoze. Najenostavnejša metoda je ID, ki pokaže cirkulirajoča protitelesa v več kot 90 %

primerov. Test je tudi visoko specifičen in omogoča postavitev diagnoze, vendar samo ta test ne zadošča, saj je lahko pozitiven še več let po uspešno pozdravljeni okužbi. Uporablja se tudi metode RVK in ELISA, žal pa ni komercialno dostopnih testov (4). Pomemben razvoj v diagnostiki so prinesla monoklonska protitelesa, tako pri detekciji specifičnih protiteles, ki se vežejo na specifične antigenske determinante, kakor tudi za detekcijo antigenov, ki jih dokažemo pri približno 60 % bolnikov, vključno s tistimi, ki so imunsko oslabljeni. Titer antigena korelira s potekom bolezni in je dober pokazatelj uspešnosti zdravljenja (27, 30).

Zdravljenje

Bolniki s parakokcidioidomikozo potrebujejo dolgotrajno protiglivično zdravljenje. Napoved je dobra, vendar je treba bolnike še dolgo po končanem zdravljenju kontrolirati, saj so ponovitve bolezni pogoste. Zdravilo izbora je oralni itrakonazol v odmerku 200 mg/dan, ki ga bolniki prejemajo 6 mesecev. Kasnejše ponovitve zdravijo z dodatkom itrakonazola. Tudi oralni ketokonazol je približno enako učinkovit kot itrakonazol, vendar ga bolniki težje prenašajo, priporočen odmerek je 400 mg/dan, 6–18 mesecev. Amfotericin B (0,4–0,5 mg/kg/dan, do skupnega odmerka 1,5–2,5 mg) ostaja zdravilo izbora za težke in neodzivne oblike parakokcidioidomikoze na zgoraj navedena zdravila. Zdravljenje se nadaljuje z azoli ali s sulfonamidi (14).

Napoved poteka bolezni je odvisna od začetnega stadija, v katerem se je bolnik začel zdraviti. Kožne lezije se pozdravijo po nekaj tednih zdravljenja, regresija sprememb v bezgavkah poteka počasneje. Zdravljenje prizadetih notranjih organov poteka s fibrozo in tvorbo granulomov, ki ostajajo trajen vir za kasnejše ponovitve bolezni (27).

KOKCIDIIDOMIKOZA

O mikroorganizmu

Naravno okolje *Coccidioides immitis* je prst na endemskih geografskih področjih, za katere so značilna vroča poletja z malo padavin, mile zime in alkalna prst. V Severni Ameriki so to osrednja in južna Kalifornija, južna Arizona,

južni del Nove Mehike, zahodni deli Teksasa, endemska področja segajo še južneje, v puščavske regije Srednje in Južne Amerike (tabela 1). Z molekularnimi analizami so dokazali, da se izolati iz Kalifornije razlikujejo od izolatov iz drugih regij, zato so predlagali, da se prvotno ime ohrani za izolate iz Kalifornije, ostale pa so poimenovali *Coccidioides posadasii*. Obe vrsti povzročata identično klinično sliko in se ju s klasičnimi mikološkimi preiskavami ne da ločiti med seboj (33).

C. immitis je dimorfna gliva. V naravi raste kot plesen, ki se fragmentira v enocelične strukture, ki jih imenujemo artrospore ali artrokonidiji (3–6 µm). Širijo se po zraku, so močno infektivni in odporni na številne zunanje vplive. Artrospore se pojavijo v kulturi po petih do desetih dneh inkubacije. V okolju preživijo več let. Na običajnih mikoloških gojiščih, na primer na SABA, so kolonije lahko zelo raznolike. Zrastejo običajno že po nekaj dneh inkubacije. Relief je lahko puhast, prašnat, granularen, gladek ali celo naguban, rob kolonij je gladek ali naguban. Barva kolonij je običajno bela, vendar tudi tu opazamo za to vrsto značilno raznolikost, opisane so sive, vijolične, rjavkaste, cimetaсте in rumene barve. Ozadje kolonij je rumene do rjave barve. V tkivu se artrospore preoblikujejo v velike, okrogle, debelostene sferule (10–100 µm), ki vsebujejo številne endospore (2–4 µm). Z rastjo sferula počni in iz nje se sprostijo endospore, ki se naprej razvijajo v nove sferule. Parazitska oblika *C. immitis* se razvije iz saprofitske na posebnih za to pripravljenih gojiščih, ki omogočajo konverzijo. Čeprav konverzija ni popolnoma temperaturno odvisna, so ugotovili, da temperatura inkubacije med 37 in 40 °C pospeši konverzijo. Poleg posebno strukturiranega gojišča so ugotovili, da na konverzijo ugodno vpliva tudi pribitek CO₂ (10–20 %) v atmosferi. Do nje pride običajno po treh do petih dneh inkubacije (4, 34, 35).

Epidemiologija in patogeneza

Endemska področja, kjer se v prsti nahajajo artrokonidiji *C. immitis*, so dobro opredeljena. Z epidemiološkimi študijami so potrdili, da ima na teh področjih do 50 % odraslega prebivalstva pozitivno kožno reakcijo na antigene *C. immitis*. Inhalacija prahu z artrokonidiji je najpogostejši način okužbe. Okužba

pušča trajno imunost. Dejavniki tveganja za okužbo so povezani z vremenskimi razmerami okolja in z imunskim stanjem gostitelja. Okoljske študije so pokazale, da večina mikroorganizmov v zgornjih plasteh prsti v najbolj vročih delih poletja, ko prst doseže 60 °C in več, propade. V globini micelij ostane vitalen, posebno v bližini prebivališč glodalcev, saj menijo, da so njihovi izločki pomembni za razmnoževanje glive. V deževni dobi se *C. immitis* razmnoži in ponovno naseli zgornje plasti prsti. Ko se prst posuši, se artrospore z vetrom ali raznimi aktivnostmi (kmetovanje, gradbena dela, arheološka izkopavanja) dvigajo v zrak in s prahom dosežejo dihala ljudi. Večje zbolevanje je povezano z daljšo in intenzivnejšo izpostavljenostjo artrokonidijem. Dovzetnost za primarno okužbo s *C. immitis* je enaka ne glede na raso, spol ali starost, vendar pa je potek simptomatskih okužb težji pri črncih, aziatih in Filipincih ter pri nosečnicah v zadnjem trimesečju nosečnosti. Pri teh skupinah je večji tudi delež diseminiranih oblik bolezni. Do slednje prihaja štirikrat pogosteje pri odraslih moških kot pri ženskah. Za težjimi oblikami zbolevalo tudi vsi z okrnjeno celično posredovano imunostjo (33, 36).

Klinične oblike okužbe

Po vdihovanju artrokonidijev se lahko razvijejo različne klinične slike, od prehodne pljučnice, ki se pozdravi brez zdravljenja, do kronične pljučne okužbe ali diseminirane oblike bolezni, ki ogroža življenje bolnika. Večina ljudi okužbo preboli brez simptomatike.

Akutna pljučna kokcidioidomikoza

Med imunsko kompetentnimi približno 40 % ljudi zbolijo za akutno respiratorno boleznijo, ki se razvije 1–3 tedne po okužbi. Najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, plevritična bolečina, suh ali produktiven kašelj. Spremljajo jih nespecifični simptomi, podobni gripi, kot so mialgije, artralgijske utrujenost, glavobol in slabši apetit. V prvih dneh bolezni se pri polovici zbolelih pojavi eritematozni kožni izpuščaj po trupu in okončinah. Dlje časa trajajoč izpuščaj in težji potek je tipa eritema nodosum ali eritema multiforme, pojavlja se pri 5 % zbolelih, pogosteje pri ženskah. Oba tipa izpuščaja izzvenita po nekaj

tednih. V eni tretjini primerov jih spremljajo artralgijske enega ali več sklepov. Skupek teh simptomov so včasih poimenovali puščavski revmatizem. Na rentgenski sliki akutne pljučne kokcidioidomikoze lahko vidimo eno ali več področij zgotovitve tkiva zaradi pneumonitisa s povečanimi hilusnimi bezgavkami ali brez in manjši plevralni izliv. V hemogramu je rahlo povečano število levkocitov, značilen je porast eozinofilcev, delež le-teh je lahko povečan tudi do 25 %. Kožni test postane pozitiven 2–21 dni po pojavu prvih kliničnih znakov bolezni. Akutna pljučna bolezen lahko napreduje v hitro napredujočo diseminirano obliko, ki se lahko konča tudi s smrtnim izidom. Nekateri bolniki ostanejo težko bolni več mesecev, s povišano telesno temperaturo, produktivnim kašljem, prsno bolečino in splošno oslabelejo. Smrt je lahko posledica bodisi pljučne prizadetosti ali diseminacije. Težji potek bolezni je običajnejši pri imunsko oslabljenih bolnikih. HIV-pozitivni bolniki, zlasti tisti z zelo nizkim številom CD4 T-limfocitov (manj kot 50/μl), imajo pogosto difuzno prizadetost pljuč, v obliki difuznih retikulonodularnih infiltratov, smrtnost je okoli 70 % (33).

Kronična pljučna kokcidioidomikoza

Približno pri 5–10 % okuženih ostanejo znaki pljučne kokcidioidomikoze dlje časa. Pri nekaterih se oblikujejo solidna žarišča, pogosteje kavitacije, ki običajno izginejo v dveh letih. Večina je asimptomatskih, v 25 % se pojavijo hemoptize (33). V žariščih so pogosto še vitalne glivne celice.

Diseminirana kokcidioidomikoza

Pri manj kot 1 % okuženih posameznikov se razvije diseminirana oblika bolezni. Ta progresivno potekajoča bolezen se razvije običajno 3–12 mesecev po začetni okužbi, lahko pa tudi mnogo kasneje, v obliki reaktivacije prikritih okužbe, ob padcu imunske sposobnosti organizma. Diseminirana oblika okužbe se pogosto razvije pri bolnikih z aidsom in bolnikih po transplantacijah čvrstih organov. Potek okužbe je lahko fulminanten in se nezdravljena že v nekaj tednih konča s smrtnim izidom ali pa okužba poteka v obliki kronične prizadetosti. Najpogosteje so prizadeti koža, kosti, sklepi in meninge. Kožne spre-

membe pogosto spremljajo diseminirano bolezen. Lahko so posamezne ali jih je več, kažejo se v obliki verukoznih papul ali eritematoznih plakov in vozličev. Osteomielitis se pojavlja pri 40 % ljudi z diseminirano okužbo, prizadeta so vretenca, rebra, kosti lobanje in konci dolgih kosti. Vnetje se lahko razširi na sklepe, v obliki artritisa, in na sosednja mehka tkiva, razvijejo se podkožni abscesi. Od sklepov so najpogosteje prizadeti gležnji in kolena. Meningitis se razvije pri 30–50 % diseminiranih oblik okužbe in je najresnejši zaplet kokcidioidomikoze. Potek je prikrit, s kroničnim glavobolom in mentalnimi spremembami v obliki zaspanosti in zmedenosti (33, 34, 37).

Mikrobiološka diagnostika

Pomembno je, da pošiljatelj, ki sumijo na kokcidioidomikozo, ta sum sporočijo laboratoriju, da ti zagotovijo pravilne postopke dela z vzorci in izolati, saj je gliva v micelijski obliki visoko infektivna in za laboratorijske delavce med povzročitelji sistemskih mikoz najbolj nevarna.

Mikroskopiranje

Neposredni mikroskopski preparat kliničnih vzorcev, obdelan s KOH in barvan s CFW (sputum in drugi vzorci spodnjih dihal, sklepna tekočina, punktati abscesov, likvor, bioptični vzorci tkiv), lahko potrdi diagnozo, če v preparatu najdemo značilne debelostene sferule z endosporami. Neposredni mikroskopski preparat je manj občutljiv kot histološko pripravljene preparate, barvani s PAS, z GMS (ang. *Grocott methenamin silver*) ali s H&E. Še nezrele sferule in proste endospore lahko zamenjamo z nebrstečimi celicami *B. dermatitidis* ali *C. neoformans* (4, 33).

Osamitev

Zaradi velike nevarnosti okužb z micelijsko obliko glive za laboratorijske delavce je potrebno, da pri zasajanju sumljivega materiala ravnamo posebej pazljivo. Priporočajo, da naj se material cepi na poševna trdna gojišča in ne v petrijevke. Primerna gojišča za primarno osamitev so SABA, BHI in krvni agar. Pri vzorcih iz kožnih lezij se gojiščem dodajajo antibiotiki in cikloheksimid. Rast lahko opazujemo že po 3–5 dneh inkubacije pri 25–30 °C. Pred mikroskopskim pregledom kulturo glive pre-

lijemo z 1 % formaldehidom, ki naj deluje nekaj ur, s tem uničimo glivo in preprečimo laboratorijske okužbe. Precepljanje arthropor je treba izvajati v biološko varni komori razreda II. ob upoštevanju varnostnih ukrepov 3. stopnje (ang. *biosafety level 3*, BSF-3) (4, 35, 38). Ob pozitivnem izvidu neposrednega mikroskopskega preparata ali pozitivni serokonverziji identifikacija micelijske oblike s konverzijo ali drugimi metodami ni potrebna. V nasprotnem primeru je za potrditev identifikacije na razpolago metoda izbora za rod specifična DNA-sonda (ACCUPROBE, GenProbe, San Diego, ZDA) (35). Druga metoda je potrditev eksoantigena z imunodifuzijo. Konverzija artrokonidijev v sferule pa se izvaja le v referenčnih laboratorijih (38).

Serološki testi

Serološki testi so pomembni za diagnostiko in spremljanje zdravljenja kokcidioidomikoze. V kliničnih laboratorijih so v uporabi trije testi, EIA, imuno-ID in RVK (35). Zadnji naveden je pomemben zaradi zgodovinskih razlogov in je še vedno standard za dokazovanje okužbe mening. Bolj občutljiva od slednjega sta EIA in ID, z njima dokazujemo prisotnosti IG-M in Ig-G. Za dokazovanje nedavne okužbe določamo Ig-M, ki jih lahko dokažemo 1–3 tedne po pojavu simptomov in izginejo pri ljudeh z akutno pljučno kokcidioidomikozo po nekaj mesecih. IgG se pojavijo šele 4–12 tednov po okužbi in ostanejo pozitivna še nekaj mesecev. Titer protiteles korelira s klinično sliko bolezni. Občutljivost ID se giblje med 77 in 90 %. Dostopen je tudi komercialno pripravljen test, ki poleg antigena kokcidioidina vsebuje še pozitivne kontrolne serume in reakcijsko ploščico. Negativni serološki testi okužbe ne izključujejo okužbe, saj je občutljivost najboljčlovejšega testa (EIA) ocenjena na 83 %. Možne so navzkrižne reakcije z antigeni povzročiteljev histoplazme in blastomikoze (33, 35).

Zdravljenje

Potek bolezni je pri večini okuženih (95 %) lahek, okužba se pozdravi brez specifičnega protiglivičnega zdravljenja. Kljub vsemu je treba bolnike, pri katerih se je razvila slika akutne pljučne kokcidioidomikoze in niso potrebovali zdravljenja, spremljati še 1–2 leti

zaradi možnosti razvoja pljučnih ali izvenpljučnih zapletov, ki jih je treba zdraviti. Zdraviti je treba tudi vse s progresivno pljučno boleznijo ali diseminirano okužbo. Skupine, ki zahtevajo zdravljenje, so otroci, nosečnice v tretjem tromesečju nosečnosti, okuženi s HIV, bolniki po transplantacijah čvrstih organov, bolniki na visokodoznem kortikosteroidnem zdravljenju in skupine z večjim tveganjem za težji potek bolezni. Zdravilo izbora je amfotericin B v odmerku 0,6–1 mg/kg/dan 7 dni, nato 0,8 mg/kg vsak drugi dan ali liposomalni amfotericin B 3–5 mg/kg 7 dni, intravenozno, do kliničnega izboljšanja. Oba se v poteku zdravljenja nadomesti s flukonazolom ali z itraconazolom. Skupno trajanje zdravljenja naj ne bi bilo krajše od 12 mesecev. Milejše oblike bolezni se začnejo zdraviti že takoj z enim od slednjih dveh. Priporočeni dnevni odmerki za itraconazol so 200 mg peroralne raztopine 2-krat/dan in za flukonazol 400 mg *per os* 4-krat/dan, 3–12 mesecev. Za imunsko oslabiljene priporočajo dosmrtno/vseživljenjsko preventivno zdravljenje (14, 33, 35).

BIOLOŠKA VARNOST PRI DELU Z DIMORFNIMI GLIVAMI

Opisane so laboratorijske okužbe imunsko kompetentnih posameznikov z glivami *Coccidioides* spp., *H. capsulatum* in *B. dermatitidis*. Do teh je prišlo ob izpostavljenosti sporam gliv, ki so bile prisotne bodisi v okoljskem materialu (prst) ali v kulturah micelijske oblike gliv. Že minimalno odpiranje plošč je dovolj za okužbo, saj pride ob tem do sproščanja ogromnega števila spor, ki je veliko večje od koncentracije spor v endemskem okolju (38). Poročajo, da je kar 90 % laboratorijskih okužb s *Coccidioides* spp. vodilo do razvoja klinične slike (38). Zato je potrebno, da se vsi postopki s sporulirajočimi kulturami *Coccidioides* spp. in *H. capsulatum* ter iz okoljskega materiala, za katerega sumimo, da vsebuje spore teh gliv, izvajajo v biološko varnih komorah razreda II. ob upoštevanju varnostnih ukrepov 3. stopnje. Za rokovanje s kliničnim materialom priporočajo upoštevanje varnostnih ukrepov 2. stopnje (ang. *biosafety level-2*, BSF-2). Laboratorijska okužba s *P. brasiliensis* do sedaj še ni bila opisana (4). Standardi za varno delov v laboratorijih so dostopni na spletu <http://www.cdc.gov/od/sap>.

LITERATURA

1. Antinori S, Magni C, Nebuloni M, et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* 2006; 85: 22–36.
2. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, et al. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: Evidence for multiple high-risk environmental foci following a sustained period of diminished precipitation. *Mycopathologia* 2002; 153: 113–20.
3. Baily GG, Robertson VJ, Neill P, et al: Blastomycosis in Africa: Clinical features, diagnosis and treatment. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1005–8.
4. Brandt ME, Warnock DW. Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, and Other Dimorphic Fungi Causing Systemic Mycoses. In: Murray PR, Baron EL, Jorgensen JH, et al, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007. p. 1857–73.
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Blastomycosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1992. p. 248–79.
6. Cockerill III FR, Roberts GD, Rosenblatt JE, et al. Epidemic of pulmonary blastomycosis (Nanekagan fever) in Wisconsin canoeists. *Chest* 1984; 86: 688–92.
7. Armstrong CW, Jenkins SR, Kaufman L, et al. Common source outbreak of blastomycosis in hunters and their dogs. *J Infect Dis* 1987; 155: 568–70.
8. Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al. Isolation of Blastomyces dermatitidis in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. *N Engl J Med* 1986; 314: 529–34.
9. Klein BS, Vergeront JM, DiSalvo AF, et al. Two outbreaks of blastomycosis along rivers in Wisconsin: Isolation of Blastomyces dermatitidis from riverbank soil and evidence of its transmission along waterways. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1333–8.
10. Bradsher RW. Pulmonary blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29 (2): 174–81.
11. Bradsher RW, Stanley W, Chapman PG, et al. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17 (1): 21–40.
12. Richardson MD, Warnock DW. Blastomycosis. In: Richardson MD, Warnock DW, eds. *Fungal infection: Diagnosis and Management*. 3th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 241–9.
13. Chapman SW. Blastomyces dermatitidis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practica of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 3026–40.
14. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy* 2008. 38th ed. Sperryville, ZDA: Antimicrobial therapy Inc; 2008.
15. Deepe GS. Histoplasma capsulatum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practica of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 3012–26.
16. Richardson MD, Warnock DW. Histoplasmosis. In: Richardson MD, Warnock DW, eds. *Fungal infection: Diagnosis and Management*. 3th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 264–79.
17. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (1): 115–32.
18. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia London: Lea & Febiger; 1992. p. 464–513.
19. Paya CV, Roberts GD, Cockerill III FR. Transient fungemia in acute pulmonary histoplasmosis: detection by new blood-culturing techniques. *J Infect Dis* 1987; 156: 313–5.
20. Stockman L, Clark KA, Hunt JM, et al. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, and Histoplasma capsulatum. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 845–50.
21. Wheat LJ, French MLV, Kamel S, et al. Tewari. Evaluation of cross-reactions in Histoplasma capsulatum serologic tests. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 493–9.
22. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 1–19.
23. Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, et al. Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal amphotericin B versus itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2354–7.
24. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 248–50.
25. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (7): 807–25.
26. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (4): 1648–51.
27. Richardson MD, Warnock DW. Paracoccidioidomycosis. In: Richardson MD, Warnock DW, eds. *Fungal infection: Diagnosis and Management*. 3th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 280–7.
28. Calle D, Rosero S, Orozco LC, et al. Paracoccidioidomycosis in Colombia: An ecological study. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 309–15.
29. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: How far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001; 39: 232–41.

30. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: un Update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6 (2): 89–117.
31. Restrepo A, Tobon AM. Paracoccidioides brasiliensis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practica of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 3062–8.
32. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Paracoccidioidomycosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia London: Lea & Febiger; 1992. p. 594–619.
33. Richardson MD, Warnock DW. Coccidioidomycosis. In: Richardson MD, Warnock DW, eds. *Fungal infection: Diagnosis and Management*. 3th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 249–63.
34. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Coccidioidomycosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia London: Lea & Febiger; 1992. p. 356–96.
35. Saubolle MA, Laboratory Aspects in Diagnosis of Coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1111: 301–14.
36. Galgiani J. Coccidioides Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practica of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 3041–51.
37. Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 249–58.
38. Sutton DA. Diagnosis of Coccidioidomycosis by Culture: Safety Considerations, Traditional Methods, and Susceptibility Testing. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1111: 315–25.

Prispelo 23. 3. 2009

Ivana Kreft¹

Soočanje mladostnika s kronično ledvično boleznijo

Adolescent Coping with Chronic Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ledvična odpoved kronična, adolescence

Mladostništvo je razvojno obdobje, v katerem posameznik usvaja spoznavno, čustveno, socialno in moralno zrelost. Pri mladostniku, ki odrašča s kronično ledvično boleznijo, se to razvojno obdobje praviloma začne kasneje in traja dalj časa, saj bolezen pomeni še dodaten izziv za njegovo življenje in samostojnost. Vendar obstajajo dejavniki, ki pozitivno vplivajo na proces prilagoditve na bolezen, kot sta zgodnja priprava na zdravljenje in spodbudno družinsko okolje. Zato je psihosocialna pomoč usmerjena v doseganje uspešne prilagoditve na bolezen, zato da bi mladostniku in družini pomagali nadaljevati vsakodnevno življenje ob najmanjšem možnem vplivu zdravljenja – torej da bi dosegli optimalno stopnjo delovanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: kidney failure chronic, adolescence

Adolescence is a developmental stage in which a person is learning to master cognitive, emotional, social and moral maturity. Adolescents growing up with chronic renal disease enter this stage later and it usually takes them longer to reach the next developmental stage of early adulthood. The reason for this is probably the disease, which brings additional challenges to their lives and to the achievement of autonomy. However, there are factors which have a positive influence on the process of adapting to the disease, such as early preparation for treatment and an encouraging family environment. This is why psychosocial interventions focus on achieving successful adaptation to the disease with the aim of helping adolescents and their families continue their everyday life with minimum impact of treatment, i. e. to achieve their best stage of functioning.

383

¹ Ivana Kreft, univ. dipl. psih., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana.

RAZVOJNO OBDOBJE MLADOSTNIŠTVA

Mladostništvo je razvojno obdobje, v katerem posameznik osvaja spoznavno, čustveno, socialno in moralno zrelost (1). V psihologiji opredeljujemo to obdobje približno med 11. in 24. letom. Mladostnik v tem času postaja vse bolj samostojen in se iz otroka spreminja v odraslega človeka. To pa pomeni, da na koncu obdobja prevzame nekatere socialne vloge, ki so značilne za odrasle (zaposleni, roditelj, diplomiran, partner ipd.) ter stopi v razvojno obdobje zgodnje odraslosti.

Že iz opredelitev obdobja je možno razbrati, da je zgornjo mejo obdobja težko določiti, saj mladostniki dosežejo psihološko zrelost ob različnem času ali prevzamejo socialne vloge odraslih ljudi odvisno od socialno-ekonomskega statusa družine, izobraževalnega procesa in pričakovanj staršev ter mladostnika (1).

Razvojne naloge mladostništva so torej kompleksne in jih že zdravi posamezniki dosežajo ob različnem času in odvisno od svojega okolja ter osebnostnih značilnosti. Pri mladostniku, ki odraščá s kronično ledvično boleznijo, pa se obdobje praviloma začne kasneje in traja dalj časa, saj bolezen pomeni še dodaten izziv za njegovo življenje in samostojnost (2). Lahko bi pričakovali, da otroci in mladostniki, ki se srečajo z izkušnjo kronične bolezni, zaradi tega prej kot zdravi vrstniki dosežejo osebnostno zrelost, vendar v praksi opažamo, da temu ni tako. Morda je to posledica odvisnosti od pomoči staršev in zdravstvenega osebja pri skrbi zase in za svoje telo.

MLADOSTNIK, KI IMA KRONIČNO BOLEZEN

Če upoštevamo definicijo mladostništva in razvojne naloge obdobja, lahko sklepamo, da mladostnik z leti postaja čedalje bolj samostojen. Mladostnik, ki ima kronično bolezen, pa lahko doseže samostojnost, če poleg običajnih nalog prevzame tudi naloge zdravljenja. To pa pomeni, da prevzame zahtevno in življenjsko pomembno nalogo usklajevanja vsakdanjega življenja z zdravljenjem – skrb za jemanje zdravil, skrb za ustrezno prehrano in nego, vodenje datumov zdravniških pre-

gledov in preiskav ipd. To pa je tudi mnogo več, kot zahtevamo od zdravih mladostnikov.

Kronična bolezen otežuje prevzemanje in opravljanje nekaterih socialnih vlog, na področju šolanja, zaposlitve ali opravljanja poklica (3). Zaradi pogostih odsotnosti v šoli veliko mladostnikov potrebuje dodatno pedagoško pomoč, da doseže učne cilje in zaključí šolanje. Včasih pa se šolanje zaključí prej, kot bi se, če bi bil otrok zdrav. Kronična bolezen lahko pusti posledice tudi na kognitivnih sposobnostih in znižuje psihofizične sposobnosti (4). Dodatno lahko na psihofizične sposobnosti vpliva tudi bolečina. Hkrati tudi mladostnik zamuja dragocen pouk socialnega življenja, kjer se učijo socialnih veščin in pridobivajo prijatelje, kasneje pa tudi partnerje. Običajno manj časa preživi s svojimi vrstniki. Posledično je kasneje kronično bolan človek težko zaposljiv, saj ima ožji nabor možnih del, ki jih lahko opravlja, delodajalec ve, da bo veliko odsoten zaradi zdravljenja, bolezen običajno spremljajo utrujenost in slabšanje psihofizičnih sposobnosti, in vse to pomeni slabšo delovno učinkovitost.

V obdobju mladostništva se začne oseba soočati s psihosocialnimi težavami, saj vse bolj razume resnost svojega položaja, običajno pa nima še dovolj zmoglosti, da bi se s težavami spoprijel. V mladostniku se lahko porajajo občutki izgube samostojnosti in nemoči, odvisnosti, žalost in strahovi – tudi strah pred smrtjo (3). Zdravljenje lahko povzroči neprijetne stranske učinke zdravil, operacije pa spremembo telesnega videza in občutek drugačnosti, zato lahko mladostnik pomanjkljivo sodeluje pri zdravljenju (5). Značilen je občutek skrčene kakovosti življenja, ki se pokaže v okrnjeni gibljivosti, utrujenosti, spremenljivi učinkovitosti, v pogostih bolnišničnih zdravljenjih, bolečinah in strahovih.

Bolan mladostnik je zaradi naštetih težav lahko telesno in psihosocialno ogrožen. Razmišljati lahko začne o smiselnosti svojega življenja in včasih tudi o samomoru.

Večina mladostnikov s kronično boleznijo in tudi njihovih svojcev gre skozi proces soočanja z boleznijo (6). Ko izvedo za diagnozo kronične bolezni, se na to zelo različno odzovejo. Lahko se počutijo ranljive, so zmedeni ali zaskrbljeni za zdravje in za svojo prihodnost. Nekateri so žalostni, razočarani nad

svojim telesom, spet drugi so jezni nase in lahko tudi na svoje bližnje. Pogosto smo tudi zdravstveni delavci deležni njihovih občutkov žalosti ali jeze. Ko se to zgodi, je pomembno, da takšnih občutkov ne razumemo kot nevhvaležnost ali žalitev, temveč kot del procesa prilagajanja na kronično bolezen. Za mladostnika je še posebej pomembno, da čuti, da so njegovi občutki normalni in da lahko z nami o tem spregovori.

Po tem obdobju mladostnik in starši začnejo iskati informacije o svoji bolezni in se želijo čim več naučiti o njej. Zdravstveni delavci jim lahko pomagamo tako, da si vzamemo čas za pogovor, v katerem razložimo lastnosti bolezni in način zdravljenja ter pri tem spodbujamo postavljanje vprašanj – predvsem vprašanja mladostnika, ki je ob prisotnosti staršev pogosto manj aktiven. Lahko smo začuden, ker smo vse to bolniku in svojcem že razložili, vendar moramo razumeti, da želijo podrobnosti o bolezni slišati večkrat. V prvi fazi se spoprijemajo s svojimi strahovi in občutki, zato lahko takrat preslišijo ali pozabijo, kar jim povemo.

Temu običajno sledi obdobje, ko se bolnik in njegovi svojci prilagodijo na zahteve zdravljenja in sprejmejo bolezen. Mladostnik, ki se je ustrezno prilagodil na svojo bolezen, aktivno sodeluje pri zdravljenju in ga starosti primerno samostojno tudi obvladuje. Še vedno pa potrebuje podporo in vodstvo staršev. Seveda je možno, da nikoli ne pride do te faze in se vrta v začaranem krogu jeze, žalosti, obupa ali celo zanikanja bolezni. Vsak mladostnik se različno in na svoj način prilagaja na kronično bolezen, tudi različno dolgo. Če pa imamo občutek, da traja proces prilagajanja predolgo, verjetno tak mladostnik in njegova družina potrebujejo pomoč psihologa.

MLADOSTNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Kronična ledvična bolezen je praviloma napredujoča in zahteva stalno zdravstveno oskrbo ter intervencije (7). Napredovanje bolezni vpliva na fizično in mentalno zdravje, posameznikovo funkcionalnost, samostojnost, kakovost življenja, medosebne odnose in socialno delovanje (2–4, 8–10). Bolniki občutijo omejitve na področju fizičnega in mentalnega

delovanja in ocenjujejo, da imajo nižjo kakovost življenja kot zdravi vrstniki. Ugotovitve so pričakovane, saj zdravljenje zahteva omejitve v prehranjevanju (dieta), preživljanju prostega časa (odsvetujemo tekmovalne in kontaktne športe), zmanjšuje tudi prosto načrtovanje časa (hemodializno zdravljenje poteka v centru za dializo trikrat tedensko po več ur, zdravljenje s peritonealno dializo pa zahteva vsakodnevno dializiranje s sodelovanjem bolnika – bodisi večkrat čez dan ali vso noč). Omejitve se stopnjujejo z napredovanjem kronične ledvične bolezni in so največje po končni odpovedi ledvic, ko mladostnik potrebuje nadomestno dializno zdravljenje (težave mladostnikov s presajeno ledvico pa so nekoliko drugačne). Medtem ko je v Sloveniji preverjenih podatkov o doživljanju kroničnih ledvičnih bolnikov zelo malo, pa je iz tujih raziskav možno sklepati, da se zato soočajo z različnimi neprijetnimi občutki strahu, nemoči, žalosti in izgube (2, 6, 11).

Mladostnik s kronično ledvično boleznijo pogosto ne more uresničiti najpomembnejše razvojne naloge, da bi postal samostojen in dobro prilagojen odrasel, ali pa to doseže kasneje v primerjavi z zdravimi vrstniki (2). Odvisen je od zdravil, ustrezne prehrane in v primeru dializnega zdravljenja tudi od dializnih aparatov. Zdravljenje zahteva usklajevanje vsakodnevnih obveznosti in zdravljenja, kar je zahtevna naloga za mladostnika in zato to pogosto prevzamejo starši. Mladostnik tako prevzame pasivno vlogo pri zdravljenju oziroma nadaljuje tisto vlogo, ki jo je dobil leta prej kot bolan otrok. Tako na našem oddelku ni redko, da želi mama ostati v času bolnišničnega zdravljenja zraven mladostnika ali da poskrbi za to, da vzame vsa zdravila, popije dovolj tekočine in poje kosilo. Starše je treba vključiti v zdravljenje, vendar naj mladostnik postopno in svoji zrelosti primerno vse bolj prevzema naloge zdravljenja.

Vendar pa mladostnik potrebuje pri zdravljenju nadzor staršev in zdravstvenega osebja. Mladostniki so manj pripravljeni sodelovati pri zdravljenju kot otroci ali odrasli (5, 12, 13). Predvsem tisti, ki doživljajo občutke jeze, se najmanj držijo navodil za jemanje zdravil. Po presaditvi ledvice občutke depresivnosti, tesnobe in jeze doživlja tretjina mladostnikov (13). Občutke lahko razumemo, saj je

življenje mladostnika s kronično ledvično boleznijo drugačno od življenja vrstnikov. Namesto brezskrbnega uživanja na zabavah s prijatelji ali potovanja po uspešno opravljeni maturi se soočajo z utrujenostjo, omejitvami pri hrani in pijači ter s pomanjkanjem prostega časa, ki bi ga lahko izkoristili za druženje ali hobije. Začnejo se zavedati, da življenja ne bodo živeli tako kot njihovi zdravi prijatelji, in se pogosto počutijo drugačne ali odtujeno od vrstnikov.

Tuje raziskave s področja psihosocialnega delovanja otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo ugotavljajo, da imajo več psiholoških težav kot zdravi vrstniki (14). Prisotno je več agresivnega vedenja, tesnobe, depresije, težav v razmišljanju o prihodnosti, težav pri poklicnem odločanju in negotovosti v medosebnih odnosih (15). Težko usklajujejo zdravljenje in šolsko delo ter so manj zadovoljni s svojo kakovostjo življenja (14, 16, 17). Pričakujemo lahko, da se težave nadaljujejo tudi v odraslosti, saj B. Logar v svoji raziskavi na slovenskem vzorcu odraslih bolnikov na nadomestnem zdravljenju opisuje, da imajo težave v čustvovanju, pri soočanju s posledicami zdravljenja in v medosebnih odnosih v družini in s prijatelji (18). Manj težav so opisovali bolniki, ki so jim presadili ledvico, in sicer so njihove ocene pokazale boljšo kakovost življenja, manj zdravstvenih, socialnih in psihičnih težav. Rezultati mnogih raziskav kažejo, da presaditev ledvice v primerjavi z dializnim zdravljenjem omogoča kakovostnejše življenje na področju fizičnega, socialnega in čustvenega delovanja, vendar so ocene kakovosti življenja v primerjavi z zdravo populacijo še vedno pomembno nižje (13, 19).

PSIHOSOCIALNA POMOČ PRI SOOČANJU Z BOLEZNIJO

Psihosocialna pomoč mladostnikom s kronično ledvično boleznijo in njegovi družini je usmerjena v ustrezno prilagoditev na bolezen, zato da bi mladostnik in družina nadaljevali vsakodnevno življenje ob najmanjšem možnem vplivu zdravljenja – torej da bi dosegli optimalno stopnjo delovanja. Cilj je družina, v kateri vsak opravlja svojo družinsko vlogo in medsebojno usklajujejo vsakodnevne aktiv-

nosti z mladostnikovim zdravljenjem (šola, vrtec, hobiji, služba, druženje). Da bi to dosegli, pa mora bolan in negovan otrok zrasti v mladostnika, ki starosti primerno prevzema naloge zdravljenja in kasneje postane samostojen odrasli, ki sam nadzoruje zdravljenje. Starši pogosto vprašajo, kdaj je pravi čas, da mladostnik prevzame skrb za zdravljenje. Pravzaprav pa je najbolje, da sodeluje pri zdravljenju ne glede na starost, ampak starosti primerno.

Mladostniki se različno soočajo s kronično ledvično boleznijo, vendar obstajajo dejavniki, ki pozitivno vplivajo na proces prilagoditve. Pomemben dejavnik pri prilagoditvi na bolezen je družina. Družina, kjer obstaja visoka podpora članov (visoka kohezivnost), v kateri se spodbuja neposredno izražanje čustev (visoka ekspresivnost) in v kateri je malo konfliktov (nizka stopnja konfliktnosti), je varovalni dejavnik pri prilagajanju na kronično ledvično bolezen (16, 20). Zato je pomembno, da je o zdravljenju poučena celotna družina, če ne celo vključena vanj. Prilagajanje in sprejemanje kronične bolezni je proces, ki vpliva na vse družinske člane, in zato je dobro, da ima celotna družina ustrezno psihološko podporo.

Priprave na nadomestno zdravljenje na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike potekajo multidisciplinarno in celostno, in sicer so vanj vključeni zdravnik, psiholog, dietetik, medicinske sestre in učitelji Bolnišnične šole. Medtem ko zdravnik in medicinska sestra predstavitva način zdravljenja, dietetik pripravi prehranska priporočila, učitelji in specialni pedagog vzpostavijo stik z matično šolo in organizirajo pouk, pa je psiholog tisti član tima, ki oceni psihosocialne razmere družine in učinek zdravljenja na življenje mladostnika in družine ter ponudi psihološko podporo. Pogosto se odločimo tudi za to, da mladostnik, ki se pripravlja na nadomestno zdravljenje, spozna vrstnika, ki je že vključen v zdravljenje in se je nanj ustrezno prilagodil. Z vrstnikom se lahko bolj sproščeno pogovori o zdravljenju in njegovih posledicah na življenje, hkrati pa pridobi še en vir podpore. Prav tako ponudimo enako možnost staršem – da se spoznajo in pogovorijo s starši drugih bolnikov bodisi samostojno ali pa v okviru srečanj staršev kronično ledvično bol-

nih otrok, ki jih organiziramo na oddelku. Cilj priprave je, da mladostnik in družina pridobijo informacije o bolezni in zdravljenju ter posledično načrtujejo način usklajevanja življenja in zdravljenja. Tudi po vključitvi v domačo zdravljenje je pomembno, da periodično ocenimo prilagajanje na zdravljenje in obvladovanje le-tega pri mladostniku in družini.

ZAKLJUČEK

Mladostnik, ki ima kronično ledvično bolezen, se zaradi bolezni in zdravljenja sooča z omejitvami, zaradi katerih težje doseže razvojne naloge. Pogosto ne more uresničiti najpomembnejše razvojne naloge, to je postati samostojen in dobro prilagojen odrasel, ali pa

to doseže kasneje v primerjavi z zdravimi vrstniki. Pri prilagajanju na bolezen in zdravljenje mu ponudimo psihosocialno pomoč, z namenom, da bi uskladili vsakdanje življenje z zdravljenjem in mu pomagali doseči samostojnost. V pripravah in kasneje pri samem zdravljenju naj bodo vključeni vsi družinski člani, saj bolezen in zdravljenje vplivata na družinsko življenje. Seznanijo naj se z vsemi vidiki bolezni in zdravljenja, torej tudi z vsemi člani strokovnega tima. Pomembno je, da mladostnik živi podobno kot vrstniki – da je vključen v šolanje, vzdržuje prijateljske odnose, se udeležuje dejavnosti v družini in izven nje. Prav tako je pomembno, da vsakdanje življenje čim manj okrnjeno nadaljujejo tudi drugi družinski člani. Bolezen naj mladostnik in družina vključijo v svoje življenje in ne izključijo življenja zaradi bolezni.

LITERATURA

1. Zupančič M. Opredelevitev razvojnega obdobja in razvojne naloge v mladostništvu. In: Marjanovič Umek L, Zupančič M, eds. Razvojna psihologija. Ljubljana: Rokus; 2004. p. 511–25.
2. Kaplan BS, Meyers KEC. Pediatric nephrology and urology. Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2004.
3. Rakovec Felser Z. Zdravstvena psihologija. Maribor: Visoka zdravstvena šola; 2002.
4. Falger J, Latal B, Landolt MA, et al. Outcome after renal transplantation. Part I: Intellectual and motor performance. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (8): 1339–45.
5. Buturović Ponikvar J, Novljan G, Ponikvar R. Cosmetic side effects of immunosuppressive therapy in children and adolescents with renal grafts. *Transpl Proc* 2002; 34 (7): 3009–11.
6. Pearl Ben-Joseph E. Dealing with a health condition. 2007. Dosegljivo na: <http://www.kidshhealth.org/>
7. Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl* 2005; 44 (3): 315–37.
8. Slickers J, Duquette P, Hooper S, et al. Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease. *Ped Nephrol* 2007; 22 (4): 565–72.
9. Gipson DS, Hooper SR, Duquette PJ, et al. Memory and executive functions in pediatric chronic kidney disease. *Child Neuropsychol* 2006; 12 (6): 391–405.
10. Kirby A, Wright SJ. Deconstructing conceptualizations of »adjustment« to chronic illness. *Journal of Health Psychology* 1999; 4 (2): 259–72.
11. Falger J, Landolt MA, Latal B, et al. Outcome after renal transplantation. Part II: Quality of life and psychosocial adjustment. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (8): 1347–54.
12. Fadrowski J, Cole SR, Hwang W, et al. Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (3): 394–9.
13. Muehrer RJ, Becker BN. Life after transplantation: New transitions in quality of life and psychological distress. *Semin Dial* 2005; 18 (2): 124–31.
14. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol* 2005; 21 (6): 846–50.
15. Anastasio, Lama, Graziano, et al. Social and emotional problems in children with renal failure: evidence and proposed interventions. Proceedings of 32nd Annual Conference of the European Working Group on Psychosocial Aspects of Children with Chronic Renal Failure; 2001 May 10–12; Toulouse, France. Toulouse: Hopitaux de Toulouse; 2001.
16. Madden SJ, Hastings RP, V'ant Hoff W. Psychological adjustment in children with end stage renal disease: the impact of maternal stress and coping. *Child Care Health Dev* 2002; 28 (4): 323–30.

17. Minificat S, Cochat P, Morin D, et al. Quality of life of children and adolescents with a chronic renal disease: Results of a survey using quality of life questionnaires. Proceedings of 32nd Annual Conference of the European Working Group on Psychosocial Aspects of Children with Chronic Renal Failure; 2001 May 10–12; Toulouse, France. Toulouse: Hopitaux de Toulouse; 2001.
18. Logar B. Psihosocialni vidiki transplantacije ledvic. In: Kandus A, Buturović Ponikvar J, Bren A, eds. Presaditev ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center; 2005. p. 149–55.
19. Burra P, De Bona M. Quality of life following organ transplantation. *Transpl Int* 2007; 20 (5): 397–409.
20. Soliday E, Kool E, Lande MB. Psychosocial adjustment in children with kidney disease. *J Pediatr Psychol* 2000; 25 (2): 93–103.

Prispelo 27.3.2009

Zlata Remškar¹

Diferencialno diagnostična analiza primera bolnika z bilateralnimi pljučnimi infiltrati, hipoksemijo in hemoptizami

Differential Diagnosis in a Patient with Bilateral Pulmonary Infiltrates, Hypoxemia and Hemoptysis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: respiracijski distres sindrom, Goodpasturjev sindrom, hemoptiza, diagnostika diferencialna

Pri osemnajstletnem bolniku z bilateralnimi pljučnimi infiltrati, hipoksemijo in hemoptizami, pri katerem je bilo bolezensko stanje opredeljeno kot atipični Goodpasturjev sindrom, je bila retrogradno analizirana pot kliničnega odločanja za obstoj omenjene diagnoze in tudi razčlenjen potek zdravljenja. Narejena retrogradna analiza bolnikove bolezni in zdravljenja je vzbudila dvom v pravilnost postavljene diagnoze bolezni ter v potrebnost večmesečnega zdravljenja z metilprednizolonom in ciklofosfamidom.

ABSTRACT

KEY WORDS: respiratory distress syndrome, Goodpasture syndrome, hemoptysis, diagnosis differential

Eighteen years old male with bilateral pulmonary infiltrates, hypoxia and hemoptysis was diagnosed with Goodpasture syndrome. We present a retrospective analysis of the clinical decision making that lead to the diagnosis and the analysis of the treatment course. Retrospective analysis puts into question the accuracy of the diagnosis and thereby also questions the indication for several months of treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide.

¹ Dr. Zlata Remškar, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik.

UVOD

Naključna retrogradna analiza enoletnega obravnavanja osemnajstletnega bolnika je odkrila dvome v diagnostično opredelitev njegove bolezni za atipični Goodpasturjev sindrom. Diagnoza je vplivala na uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, ki ga osemnajstletni bolnik zelo verjetno ni potreboval, pri tem pa so imunosupresivno zdravljenje spremljali stranski pojavi.

Da bi lahko sledili razpravljanju o primeru osemnajstletnega bolnika, moramo poznati kriterije za tri bolezenska stanja, in sicer difuzno alveolarno hemoragijo, Goodpasturjev sindrom ter akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (1–6). Kot bomo videli po predstavitvi bolezenskih entitet, obravnavana bolezenska stanja niso povsem razmejena ter se občasno medsebojno prekrivajo, kar zahteva pozornost pri njihovem razločevanju.

Difuzna alveolarna hemoragija (DAH) je potencialno življenje ogrožajoče bolezensko dogajanje, ki ga lahko opazujemo v poteku različnih avtoimunskih bolezni. Najpogosteje je bila opisana pri Wegenerjevi granulomatozi, Goodpasturjevem sindromu, idiopatični pljučni hemosiderozi, skupini sistemskih vezivnotkivnih bolezni in mikroskopskem poliangiitisu. Klinično se kaže s simptomom hemoptiz, ki so lahko malo do zelo obilne, ter lahko povzročijo respiratorno stisko ali celo respiratorno odpoved. Gre za vnetno prizadetost pljučne mikrocirkulacije, in sicer alveolnih kapilar, arteriol in venul, s posledičnimi acinarnimi krvavitvami, ki so lahko v pljučih zelo lokalizirane ali pa so bolj difuzne. Izrazito simetrična prizadetost pljučnih kril za DAH ni značilna. Pri DAH ne gre za krvavitev iz bronhialnega žilnega sistema, ki jo je treba diferencialnodiagnostično izključiti. Histološko vidimo pri DAH intraalveolarno prisotnost fibrina ter v alveolarnih stenah in makrofagih hemosiderin. Hemosiderin (ki je produkt razgradnje hemoglobina) se pojavi po približno 48-ih urah po krvavitvi. Najznačilnejša patohistološka ugotovitev pri DAH je vnetje kapilar, še zlasti pri sistemskih vaskulitisih in vezivnotkivnih boleznih. Pri tipično izraženem vnetju kapilar vidimo v kapilarah alveolnih sept fibrinske trombe in fibrinoidno nekrozo kapilarnih sten ter intersticijsko

kopičenje segmentiranih nevtrofilcev. V primerih zelo masivne alveolarne krvavitve je vnetje kapilar lahko nezaznavno. Zdravljenje DAH je odvisno od njene podrobnejše opredelitve (1, 2).

Goodpasturjev sindrom je bolezensko stanje, za katerega je značilna triada DAH, glomerulonefritisa in prisotnosti cirkulirajočih anti-GBM-protiteles v serumu bolnika. Prvič je bil opisan leta 1919. V zadnjem času raje govorimo o anti-GBM-bolezni, ki poudarja patogenezo bolezni in zajame tudi primere bolezni, ki nimajo vseh značilnosti prvotno opisanega Goodpasturjevega sindroma. Anti-GBM-bolezen je bolezensko dogajanje, ki je povzročeno zaradi pojava oziroma tvorbe po telesu krožečih protiteles proti Goodpasturjevemu antigenu v bazalni membrani glomerula in/ali alveola. Nastala protitelesa se vežejo na značilne reaktivne epitope v omenjenih bazalnih membranah, kar sproži avtoimunske, po drugem preobčutljivostnem tipu povzročeno, vnetno dogajanje v ledvicah in/ali pljučih. Izolirana prizadetost pljuč brez ledvične prizadetosti je zelo redka. Specifična afiniteta anti-GBM-protiteles za bazalne membrane ledvic in/ali pljuč se razlaga z gostoto in izraženostjo epitopov alfa 3-verige kolagena IV v omenjenih bazalnih membranah, ki tudi s posebnostmi svoje zgradbe pogojujeta, da je Goodpasturjev antigen v njih bolj dostopen vezavi krožečih anti-GBM-protiteles kot v drugih bazalnih membranah. Ugotovilo se je tudi, da vbrizganje bolnikovega seruma sproži bolezen pri zdravem človeku. Diagnoza anti-GBM-bolezni temelji torej na najdbi krožečih in/ali v tkivu vezanih anti-GBM-protiteles, usmerjenih proti Goodpasturjevemu antigenu v bazalni membrani ledvic in/ali alveolov. Svetuje se zdravljenje z visokimi odmerki metilprednizolona v kombinaciji s ciklofosfamidom (3, 4).

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je bil prvič opisan leta 1967. Zanj je značilen hiter, akuten razvoj klinično pomembne hipoksemije s pojavom difuznih pljučnih infiltratov, kot jih vidimo pri pljučnem edemu. Edem je posledica povečane žilne prepustnosti v pljučih, ki pa ne nastane zaradi levostranske srčne prizadetosti oziroma povišanja tlakov v levem atriju (pljučni zagozditveni pritisk manjši od 18 mmHg). Glede na

stopnjo hipoksemije ločimo blažjo obliko, ki jo imenujemo *acute lung injury* (ALI), pri kateri je razmerje med parcialnim tlakom kisika v arterialni krvi in inspiratorno koncentracijo kisika ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) med 300 do 200, ter hujšo obliko, ki jo poimenujemo ARDS, pri katerem je razmerje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nižje od 200. Domneva se, da je pri razvoju ARDS-a verjetno pomembna tudi genetska predispozicija, ki pripomore k takemu načinu odziva organizma na neposredne ali posredne sprožiteljne pljučne prizadetosti. Med neposrednimi sprožitelji so bili opazovani pljučnica, utopitev, aspiracija želodčne vsebine, vdihovanje dima ali dražječih plinov, maščobna embolija, obtolčenina prsnega koša, alveolarna hemoragija, med posrednimi pa sepsa, transfuzija, šok, pankreatitis, predoziranje salicilatov ali narkotikov. ARDS lahko prizadene bolnike vseh starosti. Zdravljenje je prvenstveno usmerjeno v popraviljanje hipoksemije, ki je posledica distribucijskih motenj ventilacije zaradi pljučnega edema, ter v prepoznanje in zdravljenje neposrednega vzroka za razvoj respiratorne stiske. Poskuša se preprečiti hipoksična okvara vitalnih organov organizma, še zlasti možganov. Ker so za prepoznanje akutne pljučne stiske ključna klinična opazovanja, kot sta pojav nenadne hude hipoksemije in difuznih alveolarnih infiltratov, ter zanjo ni značilnega laboratorijskega dokaza ali samo za ARDS specifične rentgenske slike, lahko prihaja do težav pri prepoznavanju diagnoze oziroma zamenjave z drugimi diagnozami. Med njimi sta tudi predhodno opisani DAH in Goodpasturjev sindrom, pri katerih so tudi prisotni bilateralni pljučni infiltrati in hipoksemija. Prepoznanje akutne pljučne stiske in vzroka zanjo je za bolnika, prav zaradi pristopa k zdravljenju, pomembno. Večina primerov bolnikov z ALI oziroma ARDS, ki preživi kritično obdobje prvih desetih dni, namreč v nadaljevanju ne potrebuje posebnega kroničnega zdravljenja (5, 6). Neposredna smrtnost bolnikov z akutno pljučno stisko je odvisna od nastale večorganske prizadetosti zaradi hipoksemije. Histološko vidimo v zgodnji fazi akutne pljučne stiske difuzno nevtrofilno alveolarno infiltracijo s krvavitvami in alveolarno eksudacijo. Le redko pride v pljučih po akutni fazi ARDS-a do sproženja kronične fibroplazije. Praviloma se opazuje v nekaj

mesecih do enega leta po ALI oziroma ARDS-u popolna spontana regresija pljučnih sprememb. Mnjenja glede koristnosti kortikosteroidnega zdravljenja (razen pri ARDS-u, sproženem v sklopu imunološkega bolezenskega dogajanja) ostajajo pri zdravljenju akutne respiratorne stiske deljena. Pri septičnem dogajanju pa je, v kolikor morebiti ne obvladujemo povzročitelja infekta, kortikosteroidno zdravljenje lahko celo škodljivo (5, 6).

PRIKAZ PRIMERA

Osemnajstletni bolnik, nekadilec, ki je bil sicer zdrav, je zbolel iznenada sredi januarja 2007 s kratkotrajno mrzlico ter sprva suhim, nato pa produktivnim kašljem z nekajdnevnim, precej obilnim zeleno gnojnim izpljunkom. V izkašljanem je nekajkrat opazil tudi primesi krvi. V naslednjih dneh je enkrat bruhal. Povišane telesne temperature si ni izmeril. Počutil se je slaboten, zato se je konec januarja, približno štirinajst dni po pojavu prvih simptomov bolezni, odločil za pregled pri zdravniku. Usmerjen je bil na rentgensko slikanje prsnih organov in takoj nato v bolnišnico.

Ob sprejemu v bolnišnico 30. 1. 2007 je bil afebrilen, blede, tahipnoičen s frekvenco dihanja 26/min, nad pljuči so se slišali posamezni redki inspiratorni poki. Na dan sprejema ni izkašljeval.

Na rentgenogramu prsnih organov se je ob sprejemu 30. 1. videlo bilateralno infiltracijo pljuči, ki je bila izrazitejša v centralnih predelih obeh pljučnih kril.

Laboratorij: levkociti $12,9 \times 10^9/\text{L}$; nevtrofilci 77%; entrociti $3,59 \times 10^{12}/\text{L}$; hemoglobin (Hb) 110 g/L; hemotokrit (Ht) 0,327; povprečni korpuskularni volumen eritrocita (MCV) 91,0 fL; povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (MCH) 30,7 pg; C-reaktivni protein (CRP) 35,8 mg/L; bilirubin cel. 64,2 mikromol/L; bilirubin dir. 9,2 mikromol/L; urin: v sedimentu 5 hialinih cilindrov, bakterije.

Plinska analiza arterijske krvi (PAAK): pH 7,44; pCO_2 4,53 kPa; saturacija O_2 92%; pO_2 8,54 kPa.

Ocenilo se je, da bolnik ni prizadet. Uvedli so mu zdravljenje z moksifloksacinom (Aveloxom) *per os* 400 mg/dan ter dodajanje kisika po binazalnem nosnem katetru (BNK) s pretokom 21/min.

Drugi dan 31. 1. zjutraj je postal bolnik subfebrilen, opazno je bilo nenadno hitro poglobljanje hipoksemije, zaradi česar so mu v naslednjih urah stopnjevali dodajanje kisika do 100% kisika s pomočjo Ohio maske (maska z rezervoarjem ter nepovratnim ventilom). S tem so vzdrževali periferno nasičenost hemoglobina s kisikom na okrog 85–90%. Bolnik je pričel tudi izkašljevati, in sicer je na dan opisanega poslabšanja popoldan izkašljal okrog 2 ml krvavkastega izmečka.

Tega dne dopoldan so bolniku opravili visokoločljivostno tomografijo prsnih organov (HRCT) in bronhoskopijo. HRCT je prikazal obsežne alveolarne zgoščitve obojestransko v pljučih od vrhov do baz, ki so jih diferencialnodiagnostično opredelili za sliko difuzne alveolarne krvavitve (brez omembe morebitnih še drugih diferencialnodiagnostičnih možnosti). Pri bronhoskopiji se je videlo kri v obeh bronhialnih hemisistemih. Opravili so še bronhoalveolarno izpiranje (BAL) v srednjem režnju ter transbronhialno biopsijo v desnem spodnjem pljučnem lobusu. Odvzeti so bili tudi bronhialni aspirati zaradi pregleda na tuberkulozo ter prisotnost in občutljivost bakterij. Citološka analiza BAL-a je prikazala nevtrofilni alveolitis in siderozo. Histološki pregled transbronhialno odvzetih vzorcev pljuč je pokazal organizirajočo pljučnico z diferencialnodiagnostično možnostjo v prvi vrsti okužbe. Preiskave na izolacijo patogenih bakterij, vključno s povzročitelji atipične pljučnice ter bacilov tuberkuloze, so bile negativne.

Nadaljevalo se je z že uvedenim antibiotičnim zdravljenjem, bolnika pa so pričeli dodatno zdraviti še z metilprednizolonom (Medrolom) v odmerku 1 g i. v./dan.

1. 2. se je nadaljevalo zdravljenje z Aveloxom *per os* in Medrolom v odmerku 1 g i. v./dan. Bolniku so transfundirali koncentrirane eritrocite iz 1 l krvi oziroma 2 vrečki koncentriranih eritrocitov. Tega dne je izkašljal celokupno okrog 80 ml krvavkastega izmečka.

2. 2. so bolniku opravili kontrolni rentgenogram prsnih organov, ki je pokazal izrazito obojestransko metuljasto bela pljuča (slika 1). Bolnik je še naprej potreboval 100% inspiratorno koncentracijo kisika za vzdrževanje periferne nasičenosti hemoglobina s kisikom na okrog 90%. Kontrolna plinska analiza arterial-

ne krvi ob dodajanju kisika s pomočjo Ohio maske ob frekvenci dihanja 28/min je prikazala naslednje stanje: pH 7,44; pCO₂ 4,61 kPa; pO₂ 8,73 kPa. Isti dan je izkašljal okrog 80 ml krvavkastega izmečka. Kontrola laboratorijskih izvidov: CRP 15,4 mg/L; hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) 30 mm; levkociti 17,6 × 10⁹/L; eritrociti 3,57 × 10¹²/L; Hb 110 g/L; Ht 0,31 L/L; bilirubin celokupni 36,1 mikromol/L; bilirubin direktni 8,6 mikromol/L; ANA, ENA, ANCA negativni, anti-GBM-protitelesa v serumu odsotna.

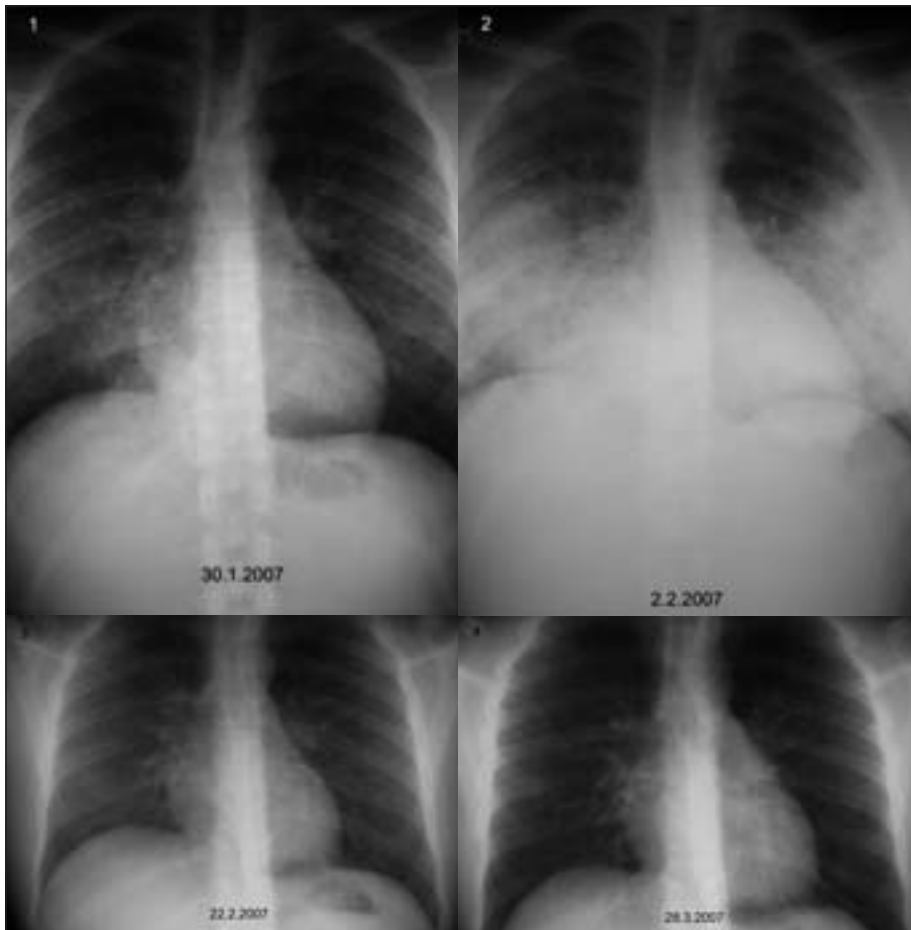
3. 2. PAAK ob dodajanjem kisika z Ohio masko ob frekvenci dihanja 34/min: pH 7,46; pCO₂ 4,91 kPa; pO₂ 7,50 kPa.

5. 2. je postal izmeček sluzav in se količinsko zmanjšal na 40 ml. Z dodajanjem 100% kisika z Ohio masko se je periferna nasičenost hemoglobina s kisikom gibala okrog 100%. Odmerek Medrola se je znižal na 60 mg *per os* in nadaljevalo se je zdravljenje z Aveloxom.

6. 2. je bil bolnik premeščen na kirurgijo zaradi kirurške biopsije pljuč, kjer so ugotavljali, da je bolnik neprizadet, v mirovanju evpnoičen. Dodajali so mu 41 O₂/min (ca. 35% inspiratorna koncentracija O₂).

7. 2. so opravili levo minitorakotomijo z biopsijo pljuč v linguli ter 9. 2. bolnika vrnili v matično ustanovo. Histološki pregled tkiva, pridobljenega s kirurško biopsijo pljuč, je prikazal obliterativni bronhiolitis z intraluminalnimi polipi in hemosiderozo pljuč. Patolog še vedno ni povsem izključeval infektivne etiologije opazovanih sprememb ter je tudi komentiral, da opazovane spremembe v pljučih ne potrjujejo, pa tudi ne izključujejo sprememb v sklopu anti-GBM-bolezni.

Izvid imunofluorescenčne preiskave pljučnega tkiva je z direktno imunofluorescenco odkril žariščno linearno odlaganje IgG-protiteles vzdolž alveolne bazalne membrane, kot je značilno za Goodpasturjev sindrom, pri čemer pa je bilo nenavadno, da ni bilo sočasne prisotnosti linearnega odlaganja C3 kot posledice aktivacije komplementa (ki ima osrednjo vlogo v nastanku vnetja) ter da z indirektno imunofluorescenco na normalni ledvici in z ELISA ni bilo dokazanih anti-GBM-protiteles v serumu. Naknadno je sicer uspelo dokazati protitelesa proti alveolarni bazalni membrani, katerih specifičnosti pa ni bilo možno ugotoviti oziroma so bila usmerjena



Slika 1. Rentgensko spreminjanje stanja prsnih organov od sprejema v bolnišnico 30. 1. do opazovane normalizacije stanja 28. 3.

proti nepoznanemu antigenu alveolarne bazalne membrane.

Bolnikovo stanje se je postopoma izboljševalo. V bolnišnici je ostal še do konca februarja 2007. Hipoksemija je povsem izzvenela. Rentgenske spremembe so se znatno, vendar še ne čisto popolno resorbirale. Laboratorijski izvidi so bili podobni izvidom ob premestitvi na kirurgijo. Preiskava pljučnih volumnov in difuzijske kapacitete za CO ni pokazala odstopanj od normale. Odmerek Medrola so med bolnišničnim zdravljenjem znižali na 24 mg na dan. Stanje je bilo opredeljeno za netipičen Goodpasturjev sindrom.

Ob ambulantni kontroli 28. 3. rentgensko ni bilo več zaznati pljučne prizadetosti (slika 1). Ob tretjem sprejemu v bolnišnico

v aprilu so ugotovili blago anemijo, kot je bila ugotavljana že ves čas obravnave, z na novo v izvidih izraženo mikroцитozo in hipokromijo eritrocitov. Odkrili so tudi znake iatrogenega hiperkorticismza s pridobitvijo na telesni teži in aknami. Rentgenska kontrola prsnih organov in izvidi pljučne funkcije so bili povsem normalni. Svetovano mu je bilo, da nadaljuje z Medrolom v odmerku 24 mg na dan in z zdravlili za zaščito želodčne sluznice ter antiosteoporoznimi zdravili.

26. 4. oziroma po treh mesecih je bilo v zdravljenje dodano še pulzno zdravljenje z Endoxanom, katerega prvi pulz 1000 mg je bolnik dobro prenesel. V nadaljevanju je prejel še 5 pulzov Endoxana, zadnjega v septembru. Medrol so mu do septembra znižali

na 12 mg na dan. Septembra mu je bilo svetovano, da preide na vzdrževalni odmerek 8 mg na dan, ki naj ga vzdržuje do ponovne kontrole v novembru 2007. Ves čas je bila v laboratorijskih izvidih prisotna blaga anemija z mikrocitozo in s hipokromijo eritrocitov.

Ob pregledu v novembru 2007 so bili pri bolniku najdeni izraziti znaki iatrogenega hiperkorticismusa s po vsem telesu prisotnimi generaliziranimi obsežnimi rdečimi strijami, izrazitimi aknami in onihomikozo nohtov na rokah in nogah. Kontrolni HRCT prsnih organov in izvidi pljučne funkcije so bili povsem normalni. Bolnik je opravil tudi ultrazvočno preiskavo trebuha, ki ni prikazala posebnosti. Mikrocitna hipokromna anemija je bila opredeljena za deficitarno sideropenično anemijo, zaradi katere so mu predpisali zdravljenje z železom. SR, CRP, ionogram, krvna slika urea, kreatinin, hepatogram, urin in proteinogram so bili normalni. Po posvetu s hematologom je bila izključena tudi paroksizmalna nočna hemoglobinurija, ki ni bila potrjena.

Bolniku se je v naslednjih tednih povsem ukinilo protivnetno zdravljenje z Medrolom. Onihomikozo so zdravili z antimikotikom. Periferna rdeča krvna slika se je po zdravljenju z železovimi preparati normalizirala. Leto dni kasneje je bolnik zdravstveno stabilen, z pozdravljeno onihomikozo, ostale pa so mu generalizirane strije po vsem telesu.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Pri osemnajstletnem bolniku s štirinajstdnevno simptomatiko, sumljivo za prebolevanje infekta spodnjih dihal, so bili ob sprejemu v bolnišnico rentgensko vidni bilateralni pljučni infiltrati, laboratorijsko prisotni blago povišani kazalci vnetja, ugotovljena lažja normocitna, normokromna anemija ter ob povišani frekvenci dihanja v arterialni krvi izmerjena hipoksemija in hipokapnija. Drugi dan bolnišničnega zdravljenja se je bolnikovo stanje nenadno poslabšalo, postal je subfebrilen, prišlo je do hitrega stopnjevanja hipoksemije, bolnik pa je začel tudi krvavo izkašljevati. S HRCT je bila drugi dan ugotovljena alveolarna infiltracija vseh pljuč od vrhov do baz, ki je bila dan poprej na običajnem rentgenogramu prsnih organov ob spre-

jemu bistveno manj izrazita. Kot je razvidno iz prikaza poteka bolezni, so bolnika do 2. 2. vodili le s spremljanjem nasičenja hemoglobina z O₂ na periferiji in ob nenadnem hudem stopnjevanju hipoksemije niso opravili plinske analize arterijske krvi zaradi izračuna razmerja med PaO₂/FiO₂, ki bi lahko opozorilo na razvijajoč se ALI oziroma ARDS (5, 6).

Iz poteka obravnavanja bolnika opazimo, da se je pri vrednotenju klinične slike izrazilo usmerilo v simptom izkašljevanja krvi ter zanemarilo hitro poglabljajočo se hipoksemijo in rentgensko zaznano progresijo alveolarnih infiltratov po vseh pljučih. Zaradi takega vrednotenja klinične simptomatike s poudarkom na hemoptizah so za delovno diagnozo upoštevali DAH, ki so jo poskušali podrobneje opredeliti, oziroma so pomislili na Goodpasturjev sindrom. Kljub odsotnosti anti-GBM-protiteles v serumu bolnika proti Goodpasturjevemu antigenu, ki je za diagnozo Goodpasturjevega sindroma ključna, se je pri diagnozi vztrajalo (3, 4). Nekatere bolnikove izvide so v začetni obravnavi interpretirali v prid domnevni delovni diagnozi, kot na primer HRCT prsnih organov in izvid imunofluorescenčne preiskave pljučnega tkiva. Kot lahko ugotovimo, je bil diagnostični dvom v delovno diagnozo Goodpasturjevega sindroma opuščen, zato so prenehali tehtati verjetnost drugih diferencialnodiagnostičnih možnosti.

Domnevamo lahko, da so prav zato že izboljšane bolnika sedmi dan, brez ponovne klinične presoje o še obstoječi potrebnosti agresivnega diagnostičnega posega, usmerili na kirurško biopsijo pljuč ter mu tri mesece kasneje, ob dobri klinični umiritvi znakov pljučne prizadetosti (zaradi začetne opredelitve bolezni za atipični Goodpasturjev sindrom), dodali k zdravljenju z metilprednizolonom še šestmesečno pulzno zdravljenje s citostatikom ciklofosfamidom.

Iz poteka začetne in kasnejše obravnave bolnika vidimo, da se diferencialnodiagnostično ni pomislilo na diagnozo ARDS-a. Nanj so kazali drugi dan po sprejemu opazovana hitra poglobitev hipoksemije z razvojem bilateralnih belih pljuč ter v dnevih opazovano izboljševanje bolnikovega stanja do premestitve na kirurgijo zaradi diagnostične biopsije pljuč. Morda je šlo pri bolniku že ob sprejemu za ALI, ki se je drugi dan stopnjeval v ARDS.

Kot neposredni vzrok ARDS-a bi lahko predpostavili pri mladem bolniku štirinajst dni trajajočo nezdravljeno pljučnico, pri kateri bi v zadnjih dneh opazovan pojav bruhanja pred sprejemom v bolnišnico lahko kazal tudi na septično dogajanje oziroma bi bilo infektivno dogajanje torej neposredni vzrok ARDS-a. Ker je bilo bolniku takoj uvedeno empirično antibiotično zdravljenje, je z obvladanjem infekta (ki ga sicer niso uspeli identificirati) prišlo do obvladanja vzroka za ARDS in izboljšanja bolnikovega stanja. Ker je bil bolnik do 2. 2. voden le s spremljanjem periferne nasičenosti hemoglobina s kisikom, lahko le predpostavljamo, da bi izračun razmerja med $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, narejen 31. 1., tj. na dan hitre poglobitve hipoksemije, opozoril na diagnozo ALI-a oziroma ARDS-a (5, 6).

Retrogradno lahko ugotovim, da je bilo začetno interpretiranje nekaterih izvidov delovni diagnozi sindroma Goodpasture v prid, škodljivo, in opozarja na to, da moramo ostajati pri svojih zaključkih preiskav nevtralni in opisati le prisotne spremembe, ki naj se jih nato klinično ovrednoti za skladne ali neskladne s kriteriji za proučevano diagnozo.

Analiza primera tudi kaže, da se je pri obravnavi bolnika premalo upoštevalo pre-

prostejšo, verjetnejšo diagnozo, kot je na primer pljučnica, ter se je stanje klinično opredelilo za redkejšo bolezensko dogajanje (kljub patologovemu dvakratnem opozarjanju na možnost pljučnice). Možno bi seveda bilo, da bi Goodpasturjev sindrom, ki pa je ostal, kot smo videli diagnostično nepodprt, sprožil pri bolniku razvoj ARDS-a. Proti omenjeni domnevi govori izrazito hitra resorbcija rentgensko vidne obsežne bilateralne pljučne prizadetosti, ki bi jo laže razložili s prehodno prizadetostjo pljučne cirkulacije pri ARDS-u kot z vnetno prizadetostjo pljuč pri Goodpasturjevem sindromu (5, 6).

Iz opisanega primera sledi, da se je potrebno ves čas obravnavanja bolnika, še zlasti pa takega, pri katerem posumimo na redko bolezen, opirati na objektivna opazovanja in ostati v svojem miselnem toku odprt za širše diagnostično razmišljanje. Morda bi tak miselni pristop k obravnavanju opisanega primera osemnajstletnega bolnika lahko prihranil bolniku nepotreben agresiven diagnostični poseg, kot je bila odprta biopsija pljuč, ter imunosupresivno zdravljenje s stranskimi učinki. Zdravljenje je bilo namreč usmerjeno proti bolezni, za katero niso bili izpolnjeni diagnostični kriteriji.

LITERATURA

1. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin in Rheumatol* 2001; 13 (1): 12–7.
2. Collard HR, Schwartz IM. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25 (3): 583–92.
3. Ball AJ, Young RJ. Pulmonary manifestations of Goodpastures syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19 (4): 777–91.
4. Rodriguez W, Hanania N, Guy E, et al. Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18 (4): 881–95.
5. Wheeler AP, Bernard RG. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369 (9572): 1553–65.
6. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131 (2): 554–61.

Prispelo 1.3.2009

Janez Tomažič¹, Gabriele Volčanšek²

Anamneza in klinični pregled pri odraslem bolniku z infekcijsko boleznijo

Medical History and Examination of Adult Patients with Infectious Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba, anamneza, telesni pregled

Odkrivanje in zdravljenje infekcijskih bolezni postaja vse bolj zapleteno. Anamneza ostaja najpomembnejša pri usmerjanju k diferencialni diagnozi okužbe in določanju najprimernejše diagnostične preiskave. Simptomi in znaki okužbe so pogosto kratkotrajni in bežni, bolnik se jih zato spomni šele, če ga večkrat povprašamo po različnih težavah. Zelo pomemben je tudi natančen telesni pregled bolnika. V članku sta predstavljeni anamneza ter telesni pregled bolnika pri najpomembnejših infekcijskih boleznih in sindromih.

ABSTRACT

KEY WORDS: infection, history, physical examination

Infectious diseases are becoming more complicated to diagnose and treat. History plays a critical role in narrowing the differential diagnosis and deciding on the most appropriate diagnostic tests. Symptoms often are transient and are sometimes recalled by the patient only after repeated inquiry by the doctor. In addition to a careful history, careful physical examination is also very important. History and physical examination of the most important infectious disease and syndromes are presented in the article.

¹ Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

² Gabriele Volčanšek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

UVOD: PRISTOP K BOLNIKU Z INFEKCIJSKO BOLEZNIJO

Zdravniki različnih specialnosti od interne medicine, kirurgije do psihiatrije se pri svojem delu dnevno srečujejo z bolniki s simptomatskimi okužbami. Te so vse bolj zapletene, vse težje jih diagnosticiramo in zdravimo. Anamneza in klinični pregled bolnika sta prvi korak k ustrezni diagnozi, saj omejeta diferencialno diagnozo infekcijske bolezni, na osnovi katere izberemo najprimernejše diagnostične teste; ti nas bodo pripeljali do ustrezne diagnoze in zdravljenja.

ANAMNEZA

Trenutno prisotne težave ter vodilni simptomi in znaki

Že pri jemanju anamneze skušamo pridobiti zaupanje bolnika. Pustiti ga moramo, da sam opiše svoje težave. Ne smemo biti nestrpni, ne smemo mu sugerirati odgovorov. Glavne težave zabeležimo, najbolje kar z bolnikovimi lastnimi besedami. Podatke moramo zabeležiti kronološko, kako so se simptomi in znaki razvijali iz ure v uro, iz dneva v dan. Zanima nas, kdaj (datum) in kako (nenadoma, iz polnega zdravja kot npr. črevesna zastrupitev ali postopoma in pritrjeno kot npr. virusni hepatitis) se je bolezen začela, ali so simptomi in znaki napredovali hitro ali počasi in ali so se s časom izboljšali ali poslabšali, vprašati moramo tudi po morebitnem sprožilnem dejavniku (npr. telesni položaj, uživanje hrane, zdravil itd.). Vprašamo, če si je bolnik meril vročino, ali se je ta pojavila nenadno, ali sta jo spremljala mrzlica in potenje, ali je bil prisoten glavobol, ali se je stopnjeval in ali so ga olajšali analgetiki. Vedno moramo povprašati po apetitu, po morebitni izgubi telesne teže in nočnem potenju. Koristno je tudi vprašati, ali je bolnik že kdaj prej imel podobne težave. Občasno je pomembno zabeležiti tudi odsotnost nekaterih simptomov, predvsem kadar sumimo na neko bolezen, pa jo ravno odsotnost tega simptoma izključuje. Npr. če ima bolnik močan glavobol, pa nima vročine in ne bruha, verjetno nima meningitisa.

Družinska anamneza

Poizvemo o rakavih obolenjih, sladkorni bolezni, srčnožilnih in duševnih boleznih, tuberkulozi, morebitni okužbi s HIV in virusnimi hepatitis, o dednih okvarah imunskega sistema, o avtoimunskih boleznih in o družinski nagnjenosti k ponavljajočim se infekcijskim boleznim.

Otroške bolezni in cepljenja

Treba je zabeležiti vse prebolele otroške bolezni in opravljena obvezna ter druga cepljenja (npr. če ugotovimo trizmus pri bolniku, ki je popolnoma cepljen proti tetanusu, najverjetneje ne gre za tetanus).

Prejšnje bolezni in kronične bolezni

Številne kronične bolezni (sladkorna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, bronhiektazije, jetrna ciroza, depresija itd.), nedavni operativni posegi, nedavne okužbe dihal, okvara kožne pregrade (poškodbe, opekline, operacije, preležanine), prisotnost tujkov v telesu (umetni sklepi, umetne zaklopke, srčni spodbujevalnik, tamponi, maternični vložek) in nevrološka obolenja (večja verjetnost aspiracije) so zelo pomembni pri obravnavi bolnika z infekcijsko boleznijo. Posebno zvečano tveganje za nevarne okužbe imajo bolniki z zelo oslABLJENO imunostjo, kot so osebe po presaditvi organov, bolniki z rakavimi boleznimi (še posebno v obdobju citostatikov, obsevanja, bioloških zdravil), bolniki, ki prejemajo glukokortikoide, bolniki s HIV/aidsom, bolniki po odstranitvi vranice itd. Zanimajo nas tudi podatki o morebitnem nedavnem bolnišničnem zdravljenju zaradi okužbe; posebno povzročitelj in njegova občutljivost na antibiotike ter ali je šlo za bivanje v ustanovi za kronično nego. Pozorni moramo biti na morebitno kolonizacijo s *Staphylococcus aureus*, odpornim na meticilin (MRSA), z *Enterococcus* spp., odpornim na vankomicin (VRE), z enterobakterijami (npr. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), ki izločajo betalaktamaze širokega spekta (angl. *extended spectrum betalactamase* – ESBL) in o morebitni nedavno preboleli okužbi z drugimi odpornimi bakterijami (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp.). Pri takih

bolnikih moramo zelo dosledno izvajati navodila bolnišnične higiene in upoštevati, da so morda ti mikroorganizmi tudi tokrat vzrok simptomatske okužbe.

Zdravila

Izvedeti je treba imena in odmerke zdravil, ki jih bolnik prejema. Pozorni moramo biti na zdravila, ki slabijo imunski sistem (glukokortikoidi, citostatiki, biološka zdravila), in na zdravila, ki lahko povzročijo vročino. Posebej vprašamo o morebitnem predhodnem uživanju protimikrobnih zdravil (katera, kdaj in koliko časa jih je prejemal, kdo jih je predpisal in zakaj, ali so bila učinkovita). Zabeležiti moramo tudi uporabo antipiretikov, saj ti spremenijo potek vročine.

Alergija

Posebno smo pozorni na morebitno prisotnost alergije na antibiotike. Izvedeti moramo, kako se je alergija izrazila (makulozen izpuščaj – angl. *rash*, koprivnica, eritem, otekanje ustnic, anafilaktična reakcija). Treba je tudi razlikovati med alergijsko reakcijo, slabim prenašanjem zdravila (slaba toleranca) in okužbo, ki lahko posnema znake alergijske reakcije.

Epidemiološka anamneza

Ta nam lahko koristi za ugotavljanje izvora okužbe. Najprej bolnika vprašamo, ali je še kdo v njegovi okolici zbolel na podoben način. Pozorni smo na bivalne pogoje (oskrba z vodo, kje se prehranjuje), higienske navade (umivanje rok pred jedjo), na bolnikov poklic in dejavnosti v prostem času. Posebno bolnike z oslABLJENO imunostjo vprašamo, ali imajo doma majhne otroke; ti so lahko izvor virusnih okužb dihal in okužbe z virusi družine herpes. Na osnovi nekaterih podatkov lahko sklepamo na morebitnega povzročitelja okužbe oziroma infekcijsko bolezen: bivanje v hotelih in klimatiziranih prostorih (*Legionella* spp.), naravnih zdraviliščih (*P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp.) in stik z vodo (leptospiroza). Povprašati moramo po hišnih ljubljenceh: plazilcih (črevesne okužbe), psih (*Capnocytophaga canimorsus* – DF 2, *Echinococcus granulosus*, *Toxocara canis*), mačkah (*Bartonella* spp., *Toxoplasma gondii*, mikrosporizija), pticah (psitakoza), ribah (*Mycobacterium mari-*

num) in po kmečkih domačih živalih, kot so konji, govedo, prašiči (*Rhodococcus equii*, bruceloza, tularemija itd.). Povprašati moramo po vbodu klopa, piku komarja, pajka itd. in ali je prišlo posledično do pojava kožne spremembe. Pomemben je tudi stik z glodavci (hantavirusi, virus limfocitnega horiomeningitisa, tularemija). Izvor okužbe lahko predstavlja nekatera hrana: slabo prekuhana jajca so lahko izvor salmonel, modri siri predstavljajo nevarnost za okužbo z različnimi plesnimi, mehki siri za *L. monocytogenes*, jogurt vsebuje *Lactobacillus* spp., ki pri bolnikih z imunsko okvaro ob aspiraciji lahko povzroči pljučnico. Pomembna so potovanja v zadnjem letu in morebitna sočasna uporaba protimikrobne zaščite. Pri nekaterih skupinah bolnikov je obvezna anamneza glede spolnega vedenja, ki jo vzamemo diskretno: spolna orientacija, način spolnega odnosa (npr. analni odnos med heteroseksualnimi pari), število spolnih partnerjev, prostytucija, predhodna spolno prenosljiva okužba (SPO). Ne smemo pozabiti na morebitne prejete transfuzije različnih krvnih pripravkov.

Psihosocialna anamneza

Diskretno moramo povprašati o razvadah, kot so prekomerno uživanje alkoholnih pijač, kajenje in odvisnost od prepovedanih drog, saj so povezane z določenimi vrstami in mesti okužb.

SPLOŠNI KLINIČNI STATUS

Ocena splošnega stanja

Ko bolnika v celoti pregledamo, opišemo njegovo stanje z besedami hudo, srednje ali blago prizadet oziroma neprizadet. Opišemo stanje zavesti (somnolenca, stupor, koma), ocenimo krajevno, prostorsko in časovno orientacijo ter mentalno stanje. Opišemo osteomuskularni tip bolnika, stanje prehranjenosti in hidracije.

Meritve in vitalni znaki

Izmerimo krvni tlak, centralni venski tlak (v centimetrih vode), srčno frekvenco nad srcem, frekvenco in opis perifernega pulza, frekvenco dihanja, oksigenacijo s pulzno oksimetrijo (ob kateri je treba zabeležiti, če bolnik prejema dodatek kisika) ter telesno

temperaturo. Izmerimo tudi telesno težo in višino.

Na podlagi teh podatkov lahko postavimo sum na sindrom sistemskega vnetnega odziva (SSVO), na sepsa, na sindrom sepse ali sum na septični šok. Osnovne opredelitve so predstavljene v nadaljevanju.

Sindrom sistemskega vnetnega odziva

Prisotna morata biti vsaj dva od naštetih sistemskih odzivov organizma: telesna temperatura nad 38 °C ali pod 36 °C, tahikardija (frekvenca pulza nad 90/min), pospešeno dihanje (frekvenca dihanja nad 20/min) ali nenormalna koncentracija levkocitov (nad $12 \times 10^9/L$ ali pod $4 \times 10^9/L$ ali več kot 10 % nezrelih nevtrofilcev v diferencialni beli krvni sliki). Vzrok SSVO je vnetje, najpogosteje okužba (takrat govorimo o sepsi), lahko pa tudi pankreatitis, infarkt, politravma, opekline idr.

Sepsa

Če je vzrok SSVO okužba, gre za sepsa. Pri npr. pankreatitisu, infarktu, politravmi, opeklini itd. ima bolnik še druge simptome in znake bolezni, ki zdravnika napeljujejo na SSVO ob vnetju, katerega vzrok ni okužba.

Huda sepsa

Huda sepsa (sindrom sepse, sepsa z (več)organsko odpovedjo) je po definiciji sepsa, ki ji je pridružen vsaj eden od naštetih pokazateljev motene prekrvitve organov: hipoksemija, povišana koncentracija plazemskega laktata, hipotenzija, oligurija ali mentalne spremembe.

Septični šok

Septični šok je po definiciji sepsa s hipotenzijo (sistolni tlak pod 90 mmHg), ki je prisotna kljub ustreznemu nadomeščanju tekočin.

Ocena kože in sluznic

Treba je oceniti barvo, toploto, vlažnost ter natančno opisati morebitne kožne izpuščaje in sluznične spremembe. Zanima nas, kdaj in kje se je izpuščaj najprej pojavil, smer širjenja, morebitno spreminjanje izpuščaja in ali sta ga spremljala srbenje in bolečina. Opisa-

ti moramo razporeditev in morfologijo izpuščaja (makula, papula, pustula, nodus, vezikula, krasta, keratoza, utrika, ulkus, petehija, ekhimoza itd.). Če so spremembe številne, moramo opisati, ali so vse kožne vzbrsti enake ali se med seboj razlikujejo (npr. pri noricah lahko sočasno opazimo papule, vezikule, erozije in kraste). Pri nekaterih infekcijskih boleznih so kožne spremembe na začetku lahko zelo diskretne in neopazne, vendar že napovedujejo razvijajočo se bolezen, ki lahko ogrozi bolnikovo življenje (npr. meningokokcemija, endokarditis). Pri difuznem makularnem izpuščaju je treba včasih misliti na sindrom stafilokoknega ali streptokoknega toksičnega šoka. Včasih je na koži le malo sprememb, npr. nakazana omejena rdečina, bolnik pa čuti globoko v mišicah zelo hude bolečine in je splošno prizadet. Pri tem moramo pomisliti na nekrozantni fasciitis, pri katerem je potrebno takojšnje protimikrobno in kirurško zdravljenje. Pri sumu na infekcijski endokarditis je treba aktivno iskati embolične pojave na koži, sluznicah in podnohtju. Posebno pogoste so drobne petehialne krvavitve na veznicah, vidimo jih lahko tudi na bukalni sluznici, ustnem nebu in na koži, predvsem na okončinah. Znak endokarditisa so tudi linearne krvavitve pod nohti, ki dajejo vtis trna (embolusi v distalnih kapilarah), Oslerjevi vozlički (drobni boleči eritematozni podkožni vozlički na blazinicah prstov rok in nog ter na tenarju) in Janewayjeve lezije, ki jih najpogosteje vidimo pri okužbi s *S. aureus* (neboleče hemoragične spremembe na podplatih in dlaneh).

Pri bolniku s sumom na gnojni meningitis moramo aktivno iskati kožne spremembe, ki so najpogosteje na trupu in okončinah: petehije so majhne točkaste krvavitve, velike do dva milimetra v premeru, ki ne izginejo na pritisk pod prsti; ekhimoze so večje krvavitve, včasih nepravilnih oblik, modrikasto ali rožnato rdeče barve. Omenjeni izpuščaji so značilni za meningokokcemijo.

Pri bolniku s kroničnim hepatitisom in cirozo jeter najdemo pajkaste nevuse na koži, palmarni eritem, včasih tudi razširjene podkožne vene in *caput medusae*, ki sta znaka portalne hipertenzije.

Ocena bezgavk

Povečane bezgavke iščemo v podkožnih obodnih (perifernih) ložah. Pri tipno povečani bezgavki moramo opredeliti njeno velikost, obliko, konsistenco, bolečnost in gibljivost. Povečana, boleča in mehka bezgavka je običajno znak vnetnega procesa, ki je lahko očem prikrit. Koža nad njo je lahko pordela, rdečina se lahko širi po poteku limfnih ven (limfangitis). Lahko so povečane samo regionalne bezgavke (npr. angina, bolezen mačje opraskanine, tularemija itd.) ali pa številne oziroma vse obodne bezgavke (npr. infekcijska mononukleoza, okužba s HIV, sekundarni sifilis, toksoplazmoza, virusni hepatitis, bruceloza, kala-azar itd.).

SPECIALNI KLINIČNI STATUS

Specialni telesni pregled izvajamo sistematično po določenem vrstnem redu: inspekcija, palpacija, perkusija in avskultacija. Bolnika je treba pregledati »od glave do pete«. Če upoštevamo to pravilo pri vsakem bolniku, bomo v veliki meri zmanjšali možnost, da kaj spregledamo.

Glava

Pri nekaterih infekcijskih boleznih imajo bolniki značilen videz obraza: otekline okrog oči pri infekcijski mononukleozni, kataralni znaki pri ošpicah, Filatov trikotnik pri škrlatiniki, *risus sardonius* pri tetanusu, metuljček na obrazu pri šenu, povešen ustni kot pri okvari obraznega živca po perifernem tipu, značilni izpuščaji na eni polovici obraza pri pasavcu itd.

Oči

Otekle veke so lahko prisotne pri trihinelozni, infekcijski mononukleozni in postreptokoknem glomerulonefritisu. Ptoza vek in anizokorija (različno veliki zenici) se pojavljata pri botulizmu in tuberkuloznem meningitisu. Pri okvari obraznega živca po perifernem tipu bolnik na prizadeti strani obraza ne more zapreti očesa. Opišemo, ali je prisotna zlatenica beločnic. Pri konjunktivitisu (vnetju veznice) se pojavi rdečina in srbenje, veznice so otekle, rdeče, lahko je prisotno solzenje, gnojni izloček, včasih tudi hemoza (edem)

veznic. Konjunktivitis spremlja številne virusne okužbe. Pri leptospirozi so pogoste krvavitve pod veznico (Pickov znak). Pri vnetju roženice (keratitis) je vodilni simptom reza-joča bolečina v očesu (občutek tujka), ki jo lahko spremlja fotofobija, solzenje in včasih slabši vid. Šarenico (iris) opazujemo, ko izvajamo zenične reakcije. Pri številnih infekcijskih boleznih je potreben pregled očesnega ozadja, včasih tudi pri bolniku brez bolezenskih znakov in simptomov na očeh (kandemija, okužba s HIV, okužba z virusom citomegalije – CMV, pljučna tuberkuloza itd.). Če bolnik toži o hudih bolečinah v očesu, fotofobiji, slabšem vidu, če ugotovimo motnjave v roženici, zenične nenormalnosti, brazgotinjenje veznic in slabšo gibljivost zrkel, je treba preiskovanca napotiti k oftalmologu.

Nos

Ocenimo prehodnost nosnih hodnikov in opišemo morebiten izcedek (serozen, mukozen, gnojen, krvav, smrdeč).

Obnosne votline

Pri okužbi obnosnih votlin je poleg vročine najpogostejši začetni simptom občutek pritiska v prizadetem sinusu, ki včasih napreduje v bolečino. Pri okužbi sfenoidalnega sinusa se pojavi retroorbitalna bolečina, ki jo lahko spremlja huda, pogosto enostranska frontalna temporalna ali okcipitalna bolečina. Pri okužbi frontalnih, etmoidalnih in maksilarnih sinusov je poklep nad njimi boleč, pri pritisku na ustrezajoča izstopišča trivejnega živca izzovemo bolečino.

Ušesa

Pri bolniku z bolečinami v ušesih, slabšim sluhom, šumenjem, vrtoglavico in glavobolom si še posebno natančno ogledamo ušesa in mastoidni odrastek. Pri vnetju zunanega sluhovoda je poteg za uhelj boleč, prav tako pritisk na tragus. Če najdemo v zunanjem sluhovodu herpetiformni izpuščaji (mehurčki), ki ga spremljata okvara obraznega živca po perifernem tipu in izguba okusa na sprednjih dveh tretjinah jezika na isti strani, gre za pasavec, ki nastane zaradi reaktivacije virusa v genikulatnemu gangliju (Ramsay-Huntov sindrom). Pri vnetju srednjega ušesa je bobnič

uleknjen (retrahiran), moten, rožnat, zadeljen, odsev ostane zabrisan, lahko izgine. Bobnič lahko celo počí in skozi predrtino iz bobnične votline izteka gnoj. Pregledati je treba tudi predel za uhljem in opraviti poklep na mastoidnem odrastku. Oteklina in rdečina za uhljem, ki izpolnjuje retroavrikularno brazdo, je lahko znak mastoiditisa.

Obušesni žlezi slinavki

Za akutno gnojno vnetje obušesne slinavke je značilna hitro nastala boleča oteklina, koža nad njo je pordela in topla. Ob pritisku na žlezo se bolečina okrepi, iz izvodila priteče v usta gnoj. Pri mumpsu ob morebitnih prodromih (zgodnji nespecifični simptomi, kot so vročina, glavobol, splošno nelagodje) opazimo otekli obušesni slinavki (lahko obe hkrati ali pogosteje prvi sledi nekaj dni po obolenju druga stran). Oteklina je mehka, testasta, nejasno omejena, koža nad njo je napeta in se sveti (rdečina je redko prisotna), vdolbina med spodnjo čeljustnico in mastoidnim odrastkom je popolnoma izpolnjena, uhelj pa odrinjen navzgor.

Ustna votlina

Pomembna je barva ustnic in jezika (npr. centralna cianoza). Pozorni moramo biti tudi na herpetične spremembe na ustnicah (HSV). Pri nekaterih infekcijskih boleznih prihaja namreč do zagona herpesa (npr. pnevmokokni meningitis, pljučnica, leptospiroza), pri drugih pa do tega pride samo izjemoma (npr. tifus, oslovski kašelj, škrlatinka, ošpice itd.). Zelo pomembno je, da smo nanje pozorni, saj nam lahko predstavljajo bližnjico do diagnoze. Razpoke v ustnih kotih (heiloza) so znak anemije in malabsorpcije; če so izrazite, lahko kažejo na imunsko pomanjkljivost (npr. kandidoza pri okužbi s HIV). Sledi pregled dlesni in zob (kariozno zobovje je lahko povezano z endokarditisom, abscesom v pljučih) ter jezika (vlažnost, obloženost, razjede, gibljivost, deviacija) in bukalne sluznice, kjer smo pozorni na morebitne razjede (aftozni stomatitis, akutni herpetični gingivostomatitis, primarni sifilis itd.), na bele lise in obloge (kandidoza, lasasta levkoplakija: bele vertikalne linearne lise na obeh robovih jezika, *lichen planus*), na temne pigmentne lise nasproti

kočnikov (Addisonova bolezen) in na Koplíkove pege (bele pegice, obdane z rdečo areolo v kataralni fazi ošpic). Ogledati si moramo tudi ustno dno in ustno nebo (Kaposijev sarkom na trdem nebu in dlesnih pri bolnikih z aidsom, petehije na mehkem nebu pri bolnikih z infekcijsko mononukleozo). Na nebnicah opazujemo velikost, simetrijo in sluznico (obloge, razjede). Za razlikovanje streptokoknega (streptokok skupine A) faringitisa od drugih možnih povzročiteljev (predvsem virusi) uporabljamo Centorjeve kriterije: prisotnost belih čepkov in oblog nebnic, boleče sprednje vratne bezgavke, vročina, odsotnost kašlja. Če so izpolnjeni vsi štirje kriteriji, lahko s 40 do 60% pozitivno napovedno vrednostjo napovemo streptokokno vnetje žrela, odsotnost treh od štirih kriterijev pa ima 80% negativno napovedno vrednost. Bolnika prosimo, da reče »a« in s tem opazujemo gibljivost mehkega neba. Pri hudem asimetričnem abscedentnem vnetju nebnice in njene okolice je mali jeziček pomaknjen v zdravo stran, nebni lok na oboleli strani pa je slabo gibljiv. Pomisliti moramo na peritonzilarni absces.

Vrat

Na vratu opazujemo simetrijo, ocenjujemo bezgavke, ščitnico (npr. palpatorno boleča ščitnica pri subakutnem tiroiditisu, ki lahko povzroča vročino neznanega porekla), polnjenost vratnih ven (centralni venski tlak), gibljivost vratu in preizkusimo meningealne znake (glej spodaj). Pregled vratu končamo z avskultacijo vratnih (karotidnih) arterij.

Živčevje

Pri infekcijskih boleznih so lahko prizadeti različni deli živčevja, zato je pomemben tudi »celoten« okviren nevrološki pregled. Naš cilj je opredeliti, ali je pri preiskovancu prisotna okvara živčevja, kolikšna je in kateri del živčevja zajema. Pri osnovnem nevrološkem pregledu preverimo zavest, orientiranost, funkcijo možganskih živcev, motoriko in sensoriko udov, miotatične reflekse, plantarni odziv, koordinacijo gibov ter stojo in hojo (za podrobnosti glej: Klinična nevrološka preiskava).

Meningealni znaki

Pri vsaki preiskavi bolnika z vročino je treba oceniti otrplost tilnika oziroma prisotnost drugih meningealnih znakov, posebno pri bolniku, ki navaja tudi glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje ali pri katerem heteroanamnestično izvemo o mentalnih spremembah. Kadar posumimo na meningitis, se moramo odločiti za lumbalno punkcijo, če ni kontraindikacij, kot so zvišan znotrajlobanjski tlak z nevarnostjo herniacije, motnje koagulacije (INR mora biti pod 1,3) itd.

Otrplost tilnika: Za meningitis je značilna togost ali otrplost nekaterih mišičnih skupin, posebno v tilniku – otrplost tilnika. Otrple in boleče mišice so posledica spazma, ki nastane zaradi vnetja možganskih ovojníc in zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Blago oziroma zgolj nakazano otrplost tilnika mnogokrat odkrijemo šele pri natančni preiskavi bolnika. To najlažje storimo, če bolnik vzravnano sedi v postelji z iztegnjenimi nogami (pravi kot med trupom in nogami), roke ima na iztegnjenih kolenih, ob poskusu priklona bolnikove glave proti prsnici pa začutimo bolj ali manj izrazit upor. Gibljivost vratu v drugih smereh (levo, desno in nazaj) je povsem normalna. Če bolniku z lahkoto potisnemo brado na prsnico (z zaprtimi usti), je meningitis manj verjeten, ni pa izključen. Nekoliko izrazitejša otrplost tilnika prisili bolnika, da drži glavo upognjeno nazaj. Če hočemo bolniku glavo potisniti navzdol, začutimo močan odpor, njemu pa povzročimo s tem hude bolečine v zatilju. Če togost mišic zajame tudi hrbtno mišičje, dobimo sliko opistotonusa (bolnik leži v postelji z usločenim hrbtom, glavo ima upognjeno nazaj), ki je najizrazitejša stopnja otrplosti tilnika.

Poznamo še druge meningealne znake, vendar niso tako občutljivi in niso tako pogosto prisotni:

Kernigov znak: Izvedemo ga lahko v več različicah, vse pa imajo isto načelo: 1. Ležečemu bolniku z iztegnjenimi kolena spodnjih okončin v kolku ne moremo upogniti preko 45 stopinj. 2. Če je spodnja okončina upognjena v kolku, ne moremo iztegniti kolena. 3. Če sedi bolnik v postelji, mu ne moremo potisniti upognjenih kolen do ravnine postelje.

Zgornji znak Brudzinskega: Če s hitro kretljivo potisnemo ležečemu bolniku glavo naprej, bolnik refleksno skrči spodnje okončine v kolenih in kolkih.

Spodnji znak Brudzinskega: Če upognemo eno spodnjo okončino močno v kolku in kolenu, sledi temu gibu nekoliko tudi druga okončina (fenomen skrajšanja).

Amossov znak: Bolnik ne more sedeti v postelji z nogami, stegnenimi v kolenih, ne da bi se zadaj z rokami opiral na posteljo (fenomen trinožnika).

Hrbtenični znak: Če bolnik sedi v postelji, ne more z ustnicami doseči pokrčenih kolen, pa naj jih še tako priteguje k telesu.

Tresenje glave: Pri tresenju glave se glavobol okrepi.

Napeta mečava (fontanela): Je posledica zvišanega znotrajlobanjskega tlaka (npr. pri meningitisu) pri novorojencih in malih otrocih, pri katerih lobanjske kosti še niso zrasle. Izbočeno mečavo pogosto opažamo tudi pri dojenčkih s 6. otroško boleznijo.

Poleg meningealnih znakov smo pri bolniku pozorni tudi na prizadetost živčevja. Pri meningitisu lahko pride tudi do vnetja možganov (meningoencefalitis) in do vnetja hrbtenjače (meningoencefalomielitis). Če je v ospredju parenhimsko vnetje možganov, govorimo o encefalitisu. Pri vnetju možganskih ovojnic pride lahko do okvare možganskih živcev in hrbtenjačnih korenin, kar se kaže z značilnimi simptomi okvare posameznih živcev oziroma korenin. Zadnje praviloma spremlja močna bolečina. Možganski živci so posebno močno prizadeti, kadar je vnetje možganskih ovojnic izrazitejše na bazi lobanje (anizokorija, škiljenje, dvojni vid, ptoza vek, povešen ustni kot, asimetrija nosnoustnične brazde, slinjenje, motnje požiranja itd.). Prizadetost možganov se kaže s simptomi povečane občutljivosti (fotofobija, občutljivost na zvok, hiperestezija), s splošnimi nevrološkimi simptomi in znaki (tremor, motnje zavesti, epileptični napadi, zmedenost in druge mentalne spremembe) ter z žarišnimi nevrološkimi simptomi in znaki (pareze, motnje govora, okrepljeni refleksi, pozitiven znak

Tabela 1. Mednarodna glasgowska skala za oceno bolnikovega mentalnega stanja in stanja zavesti.

O: Odpiranje oči	spontano mežika	4
	na ukaz	3
	na boleč dražljaj	2
	brez odziva	1
G: Gibanje	uboga ukaze	6
	lokaliziran odziv na bolečino	5
	umikanje ob bolečini	4
	odziv na bolečino s fleksijo	3
	odziv na bolečino z ekstenzijo	2
	ni odziva	1
Go: Govor	smiselno odgovarja	5
	zmedeno odgovarja	4
	neustrezno odgovarja	3
	odziva se z nerazumljivimi zvoki	2
	ne govori	1
Vsota		15

Najslabši točkovni seštevek je 3; najboljši je 15. Vsako kategorijo je treba točkovati posebej (npr. O3 G5 Go3). Razlaga: ≥ 13 = blaga okvara možganov; 9–12 = zmerna okvara možganov; ≤ 8 = huda okvara možganov.

Babinskega). Za okvirno oceno stanja bolnika z motnjo zavesti je priporočljiva uporaba glasgowske lestvice nezavesti, v kateri ocenjujemo očesne, gibalne in govorne funkcije. Način odzivnosti točkujemo; seštevek točk odraža stopnjo nevrološke prizadetosti bolnika (Tabela 1).

Gnojni meningitis

Pri dveh tretjinah bolnikov z gnojnim meningitisom se pojavljajo vročina, otrplost tilnika in mentalne spremembe, pri vseh pa najdemo vsaj enega od naštetih simptomov in znakov. Bolezen se razvije hitro in bolnik kmalu išče zdravniško pomoč, lahko že nekaj ur po nastopu prvih simptomov. Pri bolniku s sumom na gnojni meningitis moramo opraviti osnovni nevrološki pregled in biti pozorni na kožne spremembe. Izraziti žariščni znaki kažejo na možnost možganskega abscesa. Pri sumu na gnojni meningitis je treba še posebno natančno pregledati ušesa, nos, nosne votline, žrelo, srce (endokarditis?) in pljuča, ki lahko predstavljajo izvor okužbe. Bolnika, ki ima v anamnezi poškodbo glave, vedno vprašamo po morebitnem iztekanju likvorja iz nosu (bolniku občasno kaplja prozorna tekočina iz ene nosnice, posebno ko se skloni). Pri starej-

ših bolnikih z gnojnim meningitisom se pogosto pojavljajo le vročina, zmedenost, dezorientiranost in druge mentalne spremembe.

Serozni meningitis

Bolniki s seroznim meningitisom (običajno virusni vzrok, lahko pa ga povzročajo tudi nekatere bakterije, glive in paraziti) zbolijo z vročino, glavobolom, siljenjem na bruhanje ali bruhanjem. Najdemo otrplost tilnika, včasih pa tudi simptome parenhimatozne okvare možganov (npr. razdražljivost, zaspanost), ki nastanejo zaradi vnetja krvnih žil, ki prehajajo skozi mehke možganske ovojnice in subarahnoidalni prostor (ne gre za encefalitis). Pojavljajo se lahko tudi drugi znaki npr. vnetje žrela, povečane bezgavke in kožne spremembe (okužba z enterovirusi, primarna okužba s HIV, sifilis, *erythema migrans* itd.). Bolezen običajno traja nekaj dni, preden bolnik poišče zdravniško pomoč, pri čemer praviloma ni težje prizadet. Otekanje obušesnih žlez in testisov kaže na meningitis v sklopu mumpsa. Pri prisotnem šumu nad srcem in emboličnih manifestacijah po koži in sluznicah moramo misliti na endokarditis. Pri enterovirusnih okužbah so lahko prisotni izpuščaji, konjunktivitis, črvesne težave, bolečine zara-

di vnete plevre (plevrodinija), herpangina, perikardialno trenje itd. Zvečana jetra, vranico in bezgavke lahko zatipamo pri virusnih in sistemskih glivičnih okužbah, v sklopu katerih se pojavi tudi meningitis. Genitalne razjede so lahko povezane z meningitisom, ki ga povzroča HSV tipa 2 ali sifilis. Tudi v sklopu sepse so lahko prizadete meninge (konkomitantni meningitis).

Akutni encefalitis

Najpogostejši povzročitelji so virusi: virus klopnege meningoencefalitisa, virusi družine herpes, hantavirusi, virus zahodnega Nila, HIV itd. Akutni encefalitis se kaže s spremembami vedenja, epileptičnimi napadi, tremorjem, dizartrijo (motnja govora zaradi organskih okvar) in drugimi žariščnimi nevrološkimi izpadi, lahko pa tudi s prizadetostjo možganskih živcev. Pri pregledu najdemo poleg opisanih simptomov in znakov še meningealne znake. Pogosto gre za samozajezivne bolezni, lahko pa tudi za okužbe, ki ogrožajo bolnikovo življenje. Tak je npr. encefalitis, ki ga povzroča HSV tipa 1, ki okvari temporalni lobus in spodnje frontalne dele možganov. Virus citomegalije prizadene periventrikularna področja, virus varicella zoster pa male možgane (motnje statično-kinetičnih funkcij z dizemetrijo, ataksijo, bruhanjem in mišično atonijo).

Prizadetost hrbtnjače

Klinična slika je odvisna od mesta in akutnosti okvare. Praviloma so prizadete tudi meninge in spinalne korenine, zato simptome in znake okvare hrbtnjače spremlja bolečina korenin in morebiti tudi znaki koreninske okvare. Pri akutnih okvarah hrbtnjače pride do »spinalnega šoka«, kjer so pareze povezane z znižanim tonusom, arefleksijo in odsotnostjo plantarnih refleksov. Pri okvarah hrbtnjače gibalne motnje praviloma spremljajo tudi senzibilitetni izpadi in motnje mokrenja, lahko tudi iztrebljanja in spolne funkcije.

Prsni koš in dihala

Bolnika z dihalno stisko spoznamo takoj, ko vstopi v ambulanto. Tak bolnik pospešeno diha in je centralno cianotičen. Kašelj, piskanje, stridor (piskanje med vdihom, slišno pri

bolnikovih ustih) in hripavost so znaki, ki jih takoj zaslišimo in nam lahko precej povedo o bolniku in pljučni bolezni. Če so prisotni stridor, hripavost, kašelj (lajež tjulna) in dihalna stiska, pomislimo na krup. Ta nastane zaradi akutnega laringotraheobronhitisa, lahko tudi spazma v področju zgornjih dihal, bakterijskega traheitisa, epiglotitisa, peritonzilarnega ali retrofaringealnega abscesa, angioedema ali tujka.

S palpacijo (obe dlani polagamo na različne dele prsnega koša) zaznamo vibracije stene prsnega koša, ko bolnik izgovarja besedo »triintrideset« (pektoralni fremitus). Pri boleznih, ki izboljšajo prenos vibracij (pljučnica), zaznamo te izraziteje (pektoralni fremitus je okrepljen), pri tistih, ki prenos zmanjšajo (pnevmotoraks, izliv, atelektaza), pa ga ne bomo zaznali. S perkusijo iščemo zamolkline in določimo višino morebitnega plevralnega izliva ali empiema. Pretrkati je treba celoten prsni koš, saj je izliv posebno zaradi infekcijskih vzrokov pogosto omejen in ne nujno lokaliziran nad osnovnicama. Če pri pregledu s perkusijo naletimo na kombinacijo zamolkline in hipersonornosti, to lahko nakazuje prisotnost piopnevmotoraksa. Z avskultacijo (na hrbtu, v aksilarni liniji, spredaj ter nad sapnikom) določamo trajanje vdih in izdiha ter poslušamo dihalne zvoke. Oslušujemo najprej pri nespremenjeni globini dihanja, nato pa pri počasnem globokem dihanju. Pri zdravem človeku slišimo stalni zvok (dihalni šum), ki ga imenujemo normalno dihanje. Ta zvok je dlje in bolje slišen med vdihom. Pri bolniku lahko slišimo pridružene dihalne zvoke (piski, poki, plevralno trenje). Piske slišimo pri obstruktivnih boleznih dihal. Stalni so pri poslabšanju astme in pri kronični obstruktivni pljučni bolezni, pri akutnem bronhitisu pa po odkašljanju izginejo. Za bronhiolitis so značilni visokofrekventni kasni inspiratorni piski.

Tipična pljučnica

Pri tipični pljučnici se v anamnezi pojavijo nenaden začetek, mrazenje, vročina, produktiven kašelj z gnojnim izmečkom, pogosto je pridružena plevralna bolečina. Izvid je praviloma asimetričen za obe pljučni krili. Poklep je nad prizadetim predelom pljuč skrajšan. Nad močno zgoščenimi pljuči je lahko priso-

ten bronhialni zvok (dihalni zvok je dlje in boljše slišen med izdihom), saj se turbulenca zraka iz velikih dihalnih poti preko zgoščenih pljuč prenaša neposredno do stene prsnega koša. Če bolnik izgovarja besedo »triiintridge-set«, jo z avskultacijo nad prizadetim delom pljuč dobro slišimo, je torej okrepljena (govorna resonanca, bronhofonija). Kadar se razločno sliši tudi šepet, govorimo o pektorilokviji pri šepetu. Ugotovimo lahko tudi egofonijo (glas »e« se pretvori v glas »a«). Slišimo kasne inspiratorne, lahko tudi ekspiratorne pike.

Atipična pljučnica

Pri atipični pljučnici je v anamnezi prisoten običajno nekoliko postopnejši začetek, manj izraženi simptomi dihal, kašelj se pojavi z zamikom, sprva je suh, nato lahko postane produktiven z malo izmečka. Spremembe so pri kliničnem pregledu pogosto minimalne, na začetku celo odsotne in ne ustrezajo bolnikovim težavam. Slišimo lahko kasne inspiratorne simetrične pike, najbolj slišne na bazah.

Pri popuščanju srca in zastoja nad pljuči so diferencialno diagnostično poki grobi, prisotni so v celem vdihu, izvid je praviloma simetričen. Pri pljučnem edemu slišimo pozne inspiracijske pike, sprva samo na gravitacijsko najnižje ležečih delih pljuč, pozneje pa lahko nad celotnimi pljuči. Pri kroničnih intersticijskih pljučnih boleznih (pljučna fibroza) so poki drobni kot hoja po snegu, pojavijo se proti koncu vdihla in jih slišimo pri ušesih (sklerofonija).

Plevritis, plevralni izliv in empiem

Plevralna bolečina, ki najpogosteje nastane pri plevritisu, plevropnevmoniji in pri pljučnem infarktu, je zelo huda, ostra, prebadajoča, dobro lokalizirana in se stopnjuje pri globokem vdihu ali kašlju. Bolnik se uleže na bolno stran, da prizadeto stran čim manj premika in tako zmanjša bolečino. Ko se plevralni izliv zveča, bolečina lahko popusti, izzvenci pa tudi plevralno trenje, ki je posledica trenja zadebeljenih pol plevre. Plevralno trenje slišimo kot zvok, še najbolj podoben škripanju ali ječanju, njegova glasnost se med posameznimi dihalnimi cikli spreminja in ima v izdihu lahko zrcalno podobo vdihla. Za plevralni

izliv ali empiem je značilno, da perkutiramo zamolkline, avskultatorno je dihanje nad takim predelom prsnega koša neslišno ali slabo slišno, govorni zvoki pa so odsotni.

Srce in obtočila

Pri pregledu srca najprej otipamo srčno konico, z avskultacijo določimo rednost srčne akcije (okužba lahko izzove paroksizmalno atrijsko fibrilacijo), frekvenco srčnega utripa, ocenjujemo srčne tone in prisotnost morebitnih šumov ali drugih fenomenov (klik, perikardno trenje).

Infekcijski endokarditis

Nanj pomislimo pri bolnikih z nepojasnjem vročinskim stanjem, ki imajo že predhodno okvarjene zaklopke ali imajo vstavljene umetne srčne zaklopke. Infekcijskemu endokarditisu so posebno izpostavljeni intravenski uživalci nedovoljenih drog (trikuspidalna zaklopka). Pri endokarditisu so šumi skoraj vedno prisotni (hitro nastanejo in se lahko hitro spreminjajo), manj izraziti so pri desnostranskem endokarditisu, ker so gradienti tlakov manjši. V glavnem gre za regurgitacijske šume ali za šume zaradi novonastalih šantov (defekt interventrikularnega septuma ali ruptura Valsalva). Pri bolnikih z endokarditisom so lahko prisotni številni embolični fenomeni: po koži in sluznicah, infarkt vranice (subtilno povečana mehka in boleča vranica), embolija ali krvavitve v osrednje živčevje (zmedenost, glavobol, žariščni nevrološki izpadi – npr. hemiplegija). Preveriti in dokumentirati moramo vse palpacijsko dostopne periferne arterijske pulze zaradi potencialne nevarnosti obstruktivnih arterijskih embolij. Pri sumu na infekcijski endokarditis moramo biti pozorni tudi na simptome in znake srčnega popuščanja.

Infekcijski perikarditis

Bolniki s perikarditisom imajo v anamnezi bolečino za prsnico s sevanjem v ramo, vrat ali med lopatic, ki se okrepi pri požiranju, globokem vdihu ali v ležečem položaju in se omili pri sklanjanju naprej, poleg tega pa imajo v večini primerov tahikardijo. Če gre za bakterijski perikarditis, je običajno prisotna tudi

vročina, pospešeno dihanje ter pogosto tudi simptomi in znaki še enega žarišča okužbe (npr. pljučnica, okužena kirurška rana, osteomielitis). Pri avskultaciji srca slišimo perikardno trenje z značilnim praskajočim, škripajočim, visokofrekventnim šumom, najglasnejši je običajno v sistoli, vendar ga slišimo tudi na začetku in na koncu diastole. Vse tri komponente skupaj zaznamo pri manj kot polovici bolnikov s perikarditisom. Perikardialno trenje najbolje slišimo, ko se bolnik sklanja naprej ali celo v položaju »kolena – prsni koš«. Ko se perikardialni izliv zveča, trenje izzveni.

Miokarditis

Večina bolnikov z miokarditisom je asimptomatskih in ima le blage virusni boleznih podobne prodrome. Pregled srca je lahko normalen, lahko pa ugotovimo tahikardijo, tretji ton in različne aritmije. Včasih miokarditis spremljata tudi perikarditis in plevritis.

Mediastinitis

Bolniki z mediastinitisom imajo bolečino v prsnem košu in vročino, pogosto so tudi splošno prizadeti. Največkrat gre za pooperativni mediastinitis (po sternotomiji) ali pa mediastinitis nastane kot posledica širjenja okužbe iz okoliških tkiv (iz vratu, pljuč, ob rupturi požiralnika). Najdemo rdečino in gnojni izcedek iz kirurške rane ter nestabilno grodnico (sternalni tlesk). Pri avskultaciji srca lahko ob vsakem srčnem utripu slišimo hreščanje, ki je posledica prisotnosti zraka v mediastinumu (»Hammanovo hreščanje«). Pri mediastinitisu, ki je posledica okužb v bližnji okolici, najdemo značilne simptome in znake okužbe omenjenih organov in tkiv.

Trebuh, sečne poti, prostata in rodila

Pri inspekciji trebuha si ogledamo kožo (brazgotine, izpuščaji, pozorni smo na zlatenico), ocenimo simetrijo ter gibanje trebuha pri dihanju in določimo položaj trebuha glede na prsni koš (pod, v ali nad nivojem prsnega koša). S palpacijo začnemo v levem spodnjem kvadrantu, nadaljujemo v levi zgornji kvadrant preko epigastrične regije proti desni strani trebuha in jo zaključimo v predelu pop-

ka. Začetna palpacija je orientacijska, površinska, v nadaljevanju je globoka. Otipamo lahko povečane organe in različne zatrdline. Vsako zatrdlino moramo natančno lokalizirati in opredeliti njeno obliko, velikost, konsistenco, površino in pomičnost. S perkusijo ocenjujemo npr. meteorizem (driska) ali prisotnost proste tekočine v trebuhu (npr. jetrna ciroza pri kroničnem virusnem hepatitisu). Z avskultacijo opredelimo peristaltične zvoke in ugotavljamo, ali so normalni, okrepljeni (driska, pred razvojem obstrukcije pri ileusu) ali odsotni (paralitični ileus). V sklopu številnih infekcijskih boleznih lahko najdemo povečana jetra in/ali vranico. Pri bolniku z zlatenico in anamnezo o splošnem slabem počutju, oslabelosti, izgubi apetita, bolečini ali nelagodju pod desnim rebrnim lokom, temnejšim urinom in svetlim blatom, moramo pomisliti na akutni virusni hepatitis. Pri kronični jetrni bolezni (npr. ciroza) so jetra lahko povečana ali zmanjšana, trda, najdemo tudi povečano vranico, ascites (lahko ga spremljajo pretibialni edemi), pajkaste nevuse in eritem na dlaneh. Pri nekaterih infekcijskih boleznih je pogosto povečana vranica (npr. tifus, malarija, bakterijski endokarditis, sepsa, miliarna tuberkuloza, bruceloza, kala-azar). Diagnostični pomen ima tudi nepovečana vranica. Če je ta povečana in boleča, je to lahko znak infarkta vranice (zaradi endokarditisa) ali raztrgane vranice (vzrok je najpogosteje poškodba, lahko pa tudi infekcijska mononukleozna, tifus, malarija itd.).

Driska

O driski govorimo, ko bolnik odvaja mehko do tekoče blato več kot trikrat dnevno. Pri bolniku z infekcijsko drisko pri telesnem pregledu ugotavljamo vročino in palpatorno difuzno boleč trebuh. Bolečina je včasih zelo huda, lokalizirana in lahko posnema bolečino pri vnetju slepiča ali žolčnika. Črevesna peristaltika je pri driski zelo živahna, lahko pa so prisotni tudi znaki dehidracije (ortostaza, tahikardija, zmanjšana napetost kože, izsušene sluznice, bolnik že nekaj ur ne mokri). Pri tifusni vročici najdemo relativno bradikardijo, ohlapen in boleč trebuh, pogosto je prisotna povečana vranica, v drugem do tretjem tednu bolezni pa se na koži zgornjega dela trebuha in na prsnem košu pojavijo od 2 do 5 milime-

trov veliki rožnati, makulopapulozni izpuščaji, ki na pritisk zbledijo, ob kaplji olja pa se okrepijo (rozeole).

Vnetje slepiča

Pri bolniku z akutnim apendicitisom se v zgodnjem obdobju boleznj pojavlja (zmerna, trajna) bolečina sredi trebuha, sledi ji bruhanje. Ko se vnetje razširi na peritonej nad slepičem, se bolečina preseli v desni spodnji kvadrant (McBurneyjeva točka), kjer lahko zatipamo tudi nenormalno zatrdlino. Pri draženju peritoneja je prisoten Blumbergov znak: s prsti počasi pritisnemo na trebušno steno levo ob popku, nato hitro popustimo, kar povzroči ostro bolečino v področju slepiča – povratna bolečina. Prisoten je lokalni odpor trebušne stene: bolnik refleksno zategne mišice trebušne stene, ki so nad slepičem. Če bolečina traja že dolgo, je lahko napet in otrdel ves trebuh (difuzni odpor), kar kaže na perforacijo slepiča z difuznim peritonitisom. Kadar slepič leži za slepim črevesjem (retrocekalno), bolečina seva v desni bok ali desno ledveno, prisoten pa je lahko tudi psoasov znak (bolečina, ki se pojavi pri poskusu ekstenzije desnega kolka). Boleč je tudi ledveni poklep desno. Kadar slepič leži v mali medenici, se bolezen lahko začne z drisko.

Akutni holecistitis in holangitis

Pri bolniku z akutnim holecistitisom in akutnim holangitisom se lahko pojavijo nenadne, močne, krčevite, »količne« bolečine v desnem zgornjem trebušnem kvadrantu (desni hipohondrij) z mrzlico in visoko vročino. Pri akutnem holangitisu je pogosto je prisotna tudi zlatenica, kar izpopolnjuje Charcotov trias: vročina, bolečina v desnem zgornjem kvadrantu, ki seva desno ledveno in pod desno lopatico, zlatenica. V primerjavi z žolčnimi kolikami pri akutnem holecistitisu bolečina traja običajno več kot 12 ur ob prisotnosti vročine. Pri pregledu bolnika ugotovimo palpatorno bolečnost nad žolčnikom. Bolečina se stopnjuje z globokim vdihom (Murphyjev znak), ker se žolčnik spusti proti preiskovalčevim rokam. Včasih bolnik nameravan globok vdih prekine zaradi ostre bolečine. Bolj difuzna bolečnost ali »tiščeča« bolečina v področju desnega zgornjega kvadranta kaže na druge jetrne bolezni.

Akutni divertikulitis

Pri akutnem divertikulitisu pri telesnem pregledu lahko ugotovimo vse od difuzne blage palpatorne bolečnosti (običajno je bolečina najhujša v levem spodnjem kvadrantu – »levi apendicitis«) do lokalnega draženja peritoneja, difuznega peritonitisa in morebitnega septičnega šoka.

Primarni (spontani) peritonitis

Do primarnega peritonitisa pride največkrat pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo z ascitesom. Včasih se kaže z vročino, difuzno in stalno bolečino v trebuhu (pri palpaciji je trebuh difuzno boleč, brez odpora), večinoma pa pride ob ascitesu do poslabšanja jetrne bolezni (zlatenica, encefalopatija). Diagnoza je razmeroma enostavna, če nanjo pomislimo (sledí punkcija in analiza ascitesa).

Sekundarni peritonitis

Pri sekundarnem peritonitisu navaja bolnik bolečine v trebuhu, palpatorna bolečnost je najbolj izražena nad organom, kjer so se težave začele. Bolečina se okrepi pri gibanju in globokem vdihu. Spremlja jo izguba teka, siljenje na bruhanje in bruhanje. Ob mrzlici in vročini je trebuh ohlapen. Bolnik leži mirno v postelji, noge ima pritegnjene na prsni koš, plitvo diha in pri dihanju trebuh miruje. Obraz je blede, prestrašen in nos zašiljen (Hippokrat: *facies abdominalis*). V poznejšem obdobju bolezni se razvijejo vročina, tahikardija in hipotenzija. Pri avskultaciji trebuha ne slišimo črevesnih zvokov – »nem trebuh«. Trebuh je palpatorno difuzno boleč, prisoten je difuzni odpor (napet trebuh, otrdele mišice celotne trebušne stene). Pozitiven je Blumbergov znak (glej opis pri vnetju slepiča), ki kaže na draženje peritoneja. Pri rektalnem pregledu izzovemo bolečino. Starejši bolniki pogosto nimajo vseh klasičnih znakov peritonitisa. Vodilni simptom je bolečina v trebuhu, vročina ni vedno prisotna. Do sekundarnega peritonitisa privedejo predvsem divertikulitis, perforacija črevesja in ishemija črevesja.

Pielonefritis in cistitis

Bolnik s cistitisom v anamnezi navede pogosto mokrenje (polakisurija) in boleče mokrenje.

nje (disurija). Pri palpaciji lahko ugotovimo suprapubično bolečnost. Pri bolnikih s pielonefritom (včasih bolečine ledveno) je boleč ledveni poklep, boleč osteovertebralni kot, prisotna je vročina, tahikardija in včasih hipotenzija (presajena ledvica ne boli, ker ni oživčena). Pri starejših bolnikih s pielonefritom in posledično sepso so včasih prisotni le vročina, zmedenost in somnolenca.

Prostatitis

Bolnik z akutnim prostatitisom navaja nenadno vročino, pogosto in boleče mokrenje, včasih težave zaradi zapore mokrenja. Pregled lahko odkrije zmerno suprapubično bolečnost, pri rektalnem pregledu je prostata povečana, mehkejša in zelo boleča (prostate ne smemo masirati, ker lahko povzročimo bakteriemijo oziroma posledično sepso), bolnik ima lahko visoko vročino in je septičen.

Urethritis

Bolnik z uretritisom navaja bolečine v sečnici, izcedek iz sečnice, ima lahko eritem ob ustju sečnice, pri stiskanju (molzenju) sečnice pri moškem, pogosto izzovemo gnojni izcedek. Ker so lahko prisotne različne SPO, je treba natančno pregledati območje bezgavke, perianalno področje, nožnico oziroma penis ter morebitne lezije na koži in sluznicah (npr. trdi čankar, herpetične razjede, spolne bradavice itd.).

Medenična vnetna bolezen

Pri bolnicah z medenično vnetno boleznijo (MVB) sta palpatorno boleča oba spodnja trebušna kvadranta, približno polovica bolnic ima vročino, včasih najdemo oslABLJENO črevesno peristaltiko, pri tretjini bolnic je prisotna krvavitev iz maternice, najdemo lahko tudi nožnični izcedek. Pri 10 % bolnic je prisotna palpatorna bolečnost desnega zgornjega kvadranta, kar kaže na perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtisov sindrom). Pri bolnicah z MVB je potreben ginekološki pregled.

Okončine in hrbtenica

O gibalnem sistemu veliko izvemo, če opazujemo bolnikovo hojo, držo, gibe. Ciljano pregledamo sklepe in mišice (oteklina, rdečina

kože nad njimi, deformacija), jih potipamo (toplota, bolečnost), ocenimo pasivno in aktivno gibljivost ter primerjamo z enakimi predeli na nasprotni strani. Poleg znakov za okužbo smo pri pregledu okončin pozorni na morebitne edeme (znak za desnostransko srčno popuščanje, hipoalbuminemijo, varikozni sindrom, hiperpigmentacijo), prisotnost in simetričnost pulzov ter kapilarni povratek.

Akutni artritis

Pri artritisu enega sklepa, ki je nastal nenadno z bolečino, oteklino in omejeno gibljivostjo, moramo vedno misliti na septični artritis. Koža nad prizadetim sklepom je pordela, topla, v večini primerov je prisotna tudi vročina z mrzlico. Na septične okužbe sklepov ali kosti moramo še posebno pomisliti pri bolnikih z vstavljenimi umetnimi materiali in pri bolnikih po nedavni operaciji ali invazivnem diagnostičnem postopku (npr. artroskopiji).

Osteomielitis

Ob vročini in lokalizirani topi bolečini v okončinah ali hrbtenici, ki se razvije v nekaj dneh do tednih in je neodvisna od gibanja, moramo pomisliti na akutni osteomielitis. Pojavlja se predvsem v dolgih kosteh (stegenica, golenica, nadlahtnica) in vretencih ter medvretenčnih ploščicah (spondilodiscitis). Pogosteje se pojavlja pri otrocih kot pri odraslih.

Spondilodiscitis

Pri bolniku s spondilodiscitisom lahko najdemo boleč poklep po hrbtenici v določeni točki, omejeno gibljivost in reaktivni spazem priležnih mišic. Pozorni moramo biti tudi na parestezije okončin in na morebitne druge nevrološke izpade (radikulopatije, pareze, motnje mokrenja), pri katerih je potrebno hitro kirurško (ortopedsko) ukrepanje. Pozorni moramo biti na simptome in znake morebitnega sočasnega abscesa v mišici psoas (topa bolečina in omejena gibljivost v kolku, pozitiven psoasov znak) oziroma epiduralnega abscesa (ostra, dobro lokalizirana bolečina, nevrološki izpadi).

Diabetična noga

Pri diabetiku (slabša prekrvavljenost in senzorične okvare na spodnjih okončinah) in bol-

niku s periferno arterijsko okluzijsko boleznijo so okužbe kože na spodnjih okončinah zelo pogoste. Okužbe diabetičnega stopala delimo na povrhnje, srednje globoke (celulitis) in globoke (osteomielitis). Lahko so prisotne akutne ali kronične razjede. Znaki za okužbo razjede so gnojni izcedek in kombinacija otekline, rdečine, toplote in bolečine na robovih razjede (celulitis). Bolečina je pri bolnikih z nevropatijo lahko odsotna. Ko okužba napreduje v globino, se lahko pojavi fluktuacija (palpiramo tekočinsko zatrdlino v podkožju) in krepatacije (pri palpaciji čutimo na blazinicah prstov drobno pokanje zaradi zraka v podkožju). Če ocenimo, da gre za okužbo diabetičnega stopala, se moramo z dodatnimi preiskavami prepričati tudi o možni prizadetosti kostnine.

ZAKLJUČEK

Medicina (in z njo infektologija) je znanost, ki hitro napreduje; ves čas prihajajo nova spoznanja, ki lahko bistveno vplivajo na uspešnejše zdravljenje bolnikov. Še vedno pa sta temeljna kamna dobre klinične prakse natančna anamneza in natančen klinični pregled bolnika. Zdravniške napake se pogosteje zgodijo, ker zdravnik česa ne vidi ali kaj spregleda kot pa zaradi pomanjkanja znanja. Bolnik nam lahko sam pove diagnozo, če ga natančno poslušamo, česar pa žal pogosto ne naredimo. Ko se zdi, da smo pri bolniku z nepojasnjeno okužbo ali nejasnim vročinskim stanjem izčrpali vse diagnostične možnosti, sta pogosto bolj kot številne (neusmerjene) laboratorijske, slikovne in druge preiskave smiselna ponovna skrbna anamneza in telesni pregled.

LITERATURA

1. Southwick FS. Infectious Diseases: a clinical short course. Second edition. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies Inc; 2008.
2. Schlossberg D. Clinical Infectious Disease. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
4. Bedjanič M. Bakteriálne infekcije. In: Bedjanič M, ed. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Univerzitetna založba v Ljubljani; 1961. p. 119–20.
5. Kocjančič A. Klinična preiskava. Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica; 2000.
6. Vodušek DB, Janko M. Klinična nevrološka preiskava. Med Razgl 2007; 46: 285–94.

Prispelo 29.09.2009

Nadja Jarc¹

Bo Ljubljana še boljša kot Adana?

1. in 2. evropska Poletna šola o Parkinsonovi bolezni za študente zdravstvenih ved

Od 20. do 29. julija 2009 se je v Adani, v Turčiji, odvijala 1. evropska Poletna šola o Parkinsonovi bolezni za študente zdravstvenih ved. Novost in posebnost na področju poletnih šol ni bila zgolj to, da je potekala v štirimilijonskem mestu, od Sirije in Iraka oddaljenem pičlih 400 km, niti to, da se je živo srebro na termometru v julijskih dneh povzpelo krepko preko 40 stopinj Celzija. Vsekakor in neizbežno pa je šola s svojimi dosežki povezana z motom »Veliko truda in veliko zabave!«

Paul de Roos, 30-letni mladi zdravnik iz Nizozemske, je idejni oče Poletne šole o Parkinsonovi bolezni (PDSS), ki je nova vrsta medicinskega izobraževanja, osredotočena na sposobnosti študenta, potrebe pacienta in izboljševanje timskega dela. V osnovi PDSS pomeni dejavno sodelovanje udeležencev, razvija sposobnosti reševanja problemov, izboljšuje sposobnosti timskega dela, krepi sposobnosti komunikacije in javnega nastopanja. Ob vsem tem pa producira inovativne predloge za raziskovalne projekte, ki gredo v korak s časom.

Število udeležencev je bilo v Adani omejeno na 30 študentov oziroma diplomantov evropskih držav. Med temi smo bili študentje in diplomanti medicine, farmacije in psihologije različnih narodnosti in kultur. Vse to z namenom doseči čim večjo pestrost razmišljanja. V mešanih ekipah smo 9 dni iskali informacije, se šli možganske nevihte ter bili dnevno deležni ocenjevanja našega razmišljanja in dela s strani številnih strokovnjakov. Med temi so prevladovali nevrologi, psihiatri, kirurgi, raziskovalci s področja nevroznosti, statistiki in tudi pacienti s Parkinsonovo boleznijo. Med elitnejšimi strokovnjaki sta bila zagotovito prof. dr. Wolters, vodja raziskovalne skupine za Parkinsonovo bolezen in sorodne motnje pri Svetovni nevrološki zvezi in

prof. dr. Steinbusch iz Euron, evropske visoke šole za nevrološko znanost.

Zaradi organizacijskih zapletov se je zgodilo, da smo se šole udeležile kar 3 Slovenke. Nadja Jarc, diplomantka Medicinske fakultete v Ljubljani, Mateja Smogavec, študentka 5. letnika Medicinske fakultete v Mariboru, in Klara Tostovršnik, študentka 2. letnika Medicinske fakultete v Ljubljani. Slovenski zasedbi so dodali še diplomantko farmacije iz Turčije in oblikovana je bila ekipa, ki je v 9 dneh oblikovala predlog za raziskovalni projekt »Korelacijska raziskava za ugotavljanje možne povezave med prionskimi delci in pojavom parkinsonizma pri znanstvenikih nevroloških ved in prejemnikih krvnih pripravkov«. Projekte so ocenjevali številni strokovnjaki, nekateri ocenjevalci so se šole udeležili, drugi so sledili razvoju predlogov preko interneta, v pisni ali video obliki. Celokupno je bil naš projekt zelo dobro ocenjen in je prejel nagrado za najbolj inovativen projekt 1. PDSS v Adani. Zaključek šole je predstavljal videokonferenco v živo, ki so jo spremljali različni strokovnjaki po Evropi in med njo izrazili precej veliko zanimanje za vse predloge. Tako se sedaj s tujimi profesorji dogovarjamo o morebitnih izboljšavah predlogov in kandidiranju na razpisih za financiranje raziskovalnih projektov.

Nagrada za slovensko ekipo ni bila povezana le z oceno inovativnosti projekta in možnostmi, ki se s tem odpirajo (posterji, članki, udeležba na kongresih). Organizatorji so sklenili, da bodo naslednjo Poletno šolo o Parkinsonovi bolezni organizirali v Ljubljani. Glavna organizatorka 2. Poletne šole o Parkinsonovi bolezni (2nd PDSS), ki se bo od 19. do 27. julija 2010 odvijala v Ljubljani, je z velikim veseljem postala študentka 2. letnika Medicinske fakultete v Ljubljani Klara Tostovršnik.

¹ Nadja Jarc, dr. med.

Organizacija 2. PDSS je zagotovo zelo velika čast za Medicinsko fakulteto in Univerzo v Ljubljani, saj se poletne šole udeležijo številni mednarodni strokovnjaki, trenutni in morebiti tudi prihodnji. Prav tako pa bo to čast tudi za ljubljansko univerzo glede na to, da je bila 1. gostiteljica *Çukurova University of Adana*, ki je ena izmed 500 najboljših univerz na svetu.

Celokupno gledano je bila 1. Poletna šola o Parkinsonovi bolezni izjemno uspešna prav za slovensko ekipo in s tem Slovenijo. Tri kolegice smo dokazale, da študentje in diplomanti obeh slovenskih medicinskih fakultet zmoremo zelo uspešno sodelovati kljub predsodkom, ki se gojijo v domovini o eni in drugi fakulteti. S skupnim delom smo oblikovale predlog za raziskovalni projekt, ki je požel nagrado za najbolj inovativen predlog poletne šole. Dosežki te šole pa se za slovensko ekipo niso končali v Turčiji, saj bo naslednja poletna šola o Parkinsonovi bolezni prihodnje leto organizirana v Ljubljani. Poleg tega pa je nadvse zanimivo dejstvo, da smo očitno presegle marsikatera pričakovanja in nismo osnovalle le *up to date* ideje oziroma predloga, temveč morda kar *prior-to date* predlog za raziskovalni projekt. Do konca 1. PDSS, julija 2009, na svetovnem spletu namreč nismo našle nobene literature, ki bi omenjala našo idejo oziroma sum o povezavi Parkinsonove bolezni s prionskimi delci. Septembra 2009 pa so organizatorji Svetovnega kongresa o Parkinsonovi bolezni, ki bo decembra 2009 na Floridi, objavili vroče teme kongresa in kot nalašč je ena izmed njih: »Ali Parkinsonova bolezen povzročajo prioni?«

PDSS je torej brez dvoma idealna poletna šola za mlade zagrizene ume, ki jih trdo delo in stresne situacije dodatno motivirajo. Ume, ki želijo preseči meje znanega in si drznejše razmišljati ter zagovarjati logična razmišljanja izven okvirov učenega. Zaradi organizacije omogoča dostop do svetovnih strokovnjakov in s tem do ažurnih informacij. Omogoča udeležbo na nadaljnjih svetovnih dogodkih in še in še.

Njena prednost je seveda tudi glavni moto »*Veliko truda in veliko zabave!*«, ki je za udeležence v Adani pomenil razvajanje s kulinaricni specialitetami, živo glasbo, plesom, nočno vožnjo z barko po jezeru Seyhan, potovanjem po regiji Tarz in zaključno zabavo, ki je vsekakor preseгла Turke same.

PDSS je na ta način v samem začetku dosegla presežke. To pa poraja vprašanje, kaj torej lahko pričakujemo od naslednje Poletne šole o Parkinsonovi bolezni v Ljubljani. Zanimanje zanjo bo zagotovo še večje, posledično izbira udeležencev še bolj stroga, organizacija, tudi zaradi slovenskih organizatorjev, še boljša.

Drznem si trditi, da je slovenska ekipa leta 2009 drzno segla po zvezdah. Ob tem drzno upam, da bodo skupine naslednje leto sklatile zvezdo ali več z neba oziroma bolje rečeno dodale nove zvezde danice akademskemu svetu nevroznanosti.

Bo Ljubljana še boljša kot Adana? Morda prav s tvojo pomočjo!

Prijaviš se lahko na www.parkinsonsummerschool.com. Prav tako pa bomo veseli zanimanja za sodelovanje med profesorji in morebitnimi sponzorji.

Infekcijska mononukleoza povezana s sindromom kronične utrujenosti pri mladostnikih

Pediatrics, julij 2009

Infekcijska mononukleoza bi utegnila biti dejavnik tveganja za pojav sindroma kronične utrujenosti pri mladostnikih, so pokazali izsledki prospektivne raziskave, ki jo je zasnovala in izpeljala skupina ameriških raziskovalcev iz *Northwestern University Feinberg School of Medicine in Children's Memorial Hospital* v Chicagu. Poročilo o izsledkih je v julijski številki objavila revija *Pediatrics* (*Pediatrics* 2009; 124: 189-93).

Raziskovalci so okrevanje po infekcijski mononukleози pri 301 bolniku (starost 12-18 let) ocenili s telefonskim pogovorom po 6 mesecih. Bolnikom, ki do tega časovnega mejnika niso okrevali, so opravili skrben zdravniški pregled in kontrolna pregleda 12 in 24 mesecev po infekcijski mononukleози. Prisotnost

sindroma kronične utrujenosti po uveljavljenih pediatričnih merilih so ocenili raziskovalci, ki niso poznali poteka okrevanja.

Šest, 12 in 24 mesecev po infekcijski mononukleози je merila za sindrom kronične utrujenosti izpolnjevalo 13 %, 7 % in 4 % bolnikov. Večina bolnikov je s časom okrevala. Vseh 13 bolnikov s sindromom kronične utrujenosti po 24 mesecih je bilo deklet, ki so v povprečju navajale večjo stopnjo utrujenosti ob pregledu po 12 mesecih kot bolniki, ki po 24 mesecih niso več izpolnjevali diagnostičnih meril za ta sindrom. Zdravljenje s kortikosteroidi v akutnem obdobju infekcijske mononukleози ni povečalo tveganja za pojav sindroma kronične utrujenosti.

413

Veliko povečanje razširjenosti preobčutljivosti pri otrocih napoveduje večjo pojavnost alergijskih bolezni in astme

Journal of Allergy and Clinical Immunology, avgust 2009

Nekatere raziskave so nakazale, da se je naraščanje razširjenosti astme in alergijskih bolezni v zadnjih letih ustalilo, vendar je podatkov o časovnih trendih pojavljanja teh bolezni, ki bi temeljili na objektivnih merilih, razmeroma malo. Raziskovalci iz več univerzitetnih središč na Švedskem so v avgustovski številki revije *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (*J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 357-63) predstavili izsledke raziskave, v kateri so dvema kohortama otrok v obdobju 10 let po enakem protokolu opravili kožne vbodne

teste za 10 najznačilnejših antigenov, prisotnih v zraku na severnem Švedskem.

V raziskavo so leta 1996 oziroma 2006 zajeli 2148 oziroma 1700 otrok, starih 7-8 let. Vse pozitivne rezultate kožnih testov so potrdili z meritvijo ravni specifičnih protiteles razreda IgE. Ob vstopu v raziskavo so starši otrok odgovorili na razširjen vprašalnik *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

Razširjenost kakršnega koli pozitivnega izvida kožnega testa se je v opazovanem obdobju povečala z 21 % na 30 %, razlika je bila

statistično pomenljiva. Vzorci pojavljanja preobčutljivosti so bili ob obeh časovnih mejnikih enaki: najpogosteje je šlo za preobčutljivost na antigene mačk (13 % oziroma 19 %), medtem ko sta bili preobčutljivosti na pršico in plesni razmeroma redki. Družinska obremenjenost z alergijo je bila statistično pomenljiv napovednik pozitivnega izvida kožnega testa, dejavniki, ki so imeli leta 1996 zaščitni učinek (bivališče na podeželju, več sorojencev), pa leta 2006 niso bili več povezani z manjšo razširjenostjo pozitivnega izvida kožnega testa. Razširjenost napadov piskanja ter

simptomov alergijskega rinitisa in ekcema je ostala skozi celotno opazovano obdobje na približno enaki ravni, kar bi po mnenju raziskovalcev utegnilo odražati zmanjšanje pasivne izpostavljenosti tobačnemu dimu in zmanjšanje pojavnosti okužb dihal. Razmeroma veliko povečanje razširjenosti preobčutljivosti pa vendarle napoveduje večjo pojavnost astme in alergijskih boleznih v prednajstniških in najstniških letih, kar bodo raziskovalci skušali ovrednotiti z nadaljnjim sledenjem kohorte iz leta 2006.

Vnos maščob s hrano povezan s tveganjem za pojav raka trebušne slinavke

The Journal of the National Cancer Institute, avgust 2009

Podatki o povezavi med vnosom maščob s hrano in rakom trebušne slinavke iz dosedanjih raziskav so večinoma protislovni. Ameriški raziskovalci z *National Cancer Institute* v Bethesda in drugih središč v ZDA so na ta protislovja skušali odgovoriti z analizo podatkov, zbranih v veliki raziskavi *National Institutes of Health – AARP Diet and Health Study*. Več kot 500.000 preiskovancev, ki so sodelovali v tej raziskavi, je v letih 1995–1996 odgovorilo na izčrpen prehranski vprašalnik, nato pa so jih sledili do konca leta 2003 in beležili pojav različnih zdravstvenih izidov, vključno z rakom trebušne slinavke. Vsebnost hranil v hrani so izračunali glede na podatke ameriškega ministrstva za poljedelstvo, v analizi pa so upoštevali samo primere raka, ki so jih odkrili po vsaj 1 letu sledenja.

V povprečno 6,3 letih sledenja, je zapisano v zadnji julijski številki revije *The Journal of the National Cancer Institute* (J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1001–11), so ugotovili raka eksokrinega tkiva trebušne slinavke pri 865 moš-

kih in 472 ženskah. Njegova pojavnost je bila tako 45,0 primerov oziroma 34,5 primerov na 100.000 oseba-let. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv demografskih in antropometričnih značilnosti, vnosa energije s hrano, kajenja in sladkorne bolezni, je pokazala, da je bilo tveganje za pojav raka trebušne slinavke sorazmerno z vnosom maščob s hrano. Pojavnost te bolezni je bila v petini preiskovancev z največjim vnosom 1,23-krat večja (95 % razpon zaupanja 1,03–1,46) kot v petini preiskovancev z najmanjšim skupnim vnosom maščob s hrano. Podobno so ugotovili tudi za vnos nasičenih maščob in enkrat nenasičenih maščob, medtem ko vnos večkrat nenasičenih maščob s hrano ni bil povezan s tveganjem za pojav raka trebušne slinavke. Povezava je bila najmočnejša za vnos nasičenih maščob živalskega izvora, saj je bilo tveganje v petini z največjim vnosom 1,43-krat večje (1,20–1,70) kot v petini z najmanjšim vnosom.

ESC 2009: zaskrbljujoča razširjenost motnjav leče pri intervencijskih kardiologih

European Society of Cardiology, september 2009

Intervencijski kardiologi in drugo osebje laboratorija za kateterizacijo srca je v bližini bolnika in s tem v polju razpršenih rentgenskih žarkov med fluoroskopijo. Izsledki raziskave RELID (angl. *Retrospective Evaluation Study of Lens Injuries and Dose*), ki jih je na Evropskem kardiološkem kongresu ESC 2009 v Barceloni predstavil dr. Ariel Duran iz Montevidea (Urugvaj), kažejo, podobno kot izsledki raziskave pri intervencijskih radiologih izpred nekaj let, zaskrbljujočo razširjenost motnjav leče, ki so posledica izpostavljenosti ionizirajočim žarkom. Dr. Duran je v zaključku svojega predavanja na kongresu, ki je letos potekal od 29. avgusta do 2. septembra, opozoril na nujnost izboljšanja varnosti pri delu v laboratoriju za kateterizacijo srca in spodbujanje dosledne uporabe zaščitnih očal in dvížnih zaščitnih zaslonov.

Raziskava je bila opravljena med dvema zadnjima kongresoma Latinskoameriškega združenja za intervencijsko kardiologijo, za sodelovanje v njej so pridobili 59 intervencijskih kardiologov in 59 drugih zdravstvenih delavcev na področju intervencijske kardiologije. Kardiologi so bili stari povprečno 46 let in so na področju intervencijske kardiologije delali povprečno 14 let. Ostali preiskovanci so bili v povprečju mlajši (38 let) in so na področju intervencijske kardiologije delali povprečno 7 let. Vsem preiskovancem so 3 oftalmologi neodvisno opravili pregled obeh

očes ob razširjeni zenici s špransko svetilko, preiskovanci so odgovorili tudi na vprašalnik, v katerem so bila med drugim vprašanja o delovni obremenitvi, trajanju fluoroskopije, številu posnetkov koronarnega angiograma, vrsti rentgenske opreme in uporabi zaščitnih sredstev, s katerimi so dr. Duran in sodelavci ocenili prejeto dozo v leči. Podatke so vzporedili s kontrolno skupino 93 po starosti primerljivih kontrolnih preiskovancev, ki niso bili nikoli izpostavljeni ionizirajočemu sevanju.

Zadajšnje subkapsularne motnjave leče vsaj enega očesa so ugotovili pri 22 kardiologih (38%), 12 drugih zdravstvenih delavcih (21%) in 11 kontrolnih preiskovancih (12%); razlika med kardiologi in kontrolnimi preiskovanci je bila statistično pomenljiva. Dvanajst od 22 kardiologov z motnjavo leče (ocena po Merriam-Fochtu v razponu 0,5–2,0; največja ocena 4 pomeni popolno katarakto) je navedlo, da redko ali nikoli ne uporabljajo zaščitnih očal, 13 od 22 pa jih je navedlo, da nikoli ne uporabljajo dvížnega zaščitnega zaslona.

Dr. Duran je bil sicer mnenja, da je težko napovedati ali in pri katerih preiskovancih bodo te spremembe napredovale v katarakto, rezultati pa vendarle kažejo, da bi bilo treba pri osebju, ki dela v laboratoriju za kateterizacijo srca, povečati zavedanje o nevarnostih ionizirajočega sevanja. Rezultati bodo še tehtnejši, ko bodo v prihodnjih letih v raziskavo vključili dodatne preiskovance.

ESC 2009: priče dogodka pričele s temeljnimi postopki oživljanja v manj kot polovici primerov nenadne srčne smrti med športno aktivnostjo

European Society of Cardiology, september 2009

Povezava med športno aktivnostjo in nenadno srčno smrtjo pri mladih tekmovalnih športnikih je razmeroma dobro opredeljena, manj pa je znanega o tej povezavi v celotni populaciji, ki se ukvarja s športom. Raziskovalci iz bolnišnice *Hôpital Européen Georges Pompidou* v Parizu (Francija) so leta 2005 pričeli s prospektivno opazovalno raziskavo, v kateri so zbirali in analizirali podatke o vseh primerih nenadne srčne smrti med športno aktivnostjo v vsej Franciji. Prve izsledke je v predavanju na kongresu Evropskega kardiološkega združenja ESC 2009 v Barceloni predstavil dr. Eloi Marijon iz omenjene bolnišnice. Njegova glavna ugotovitev je, da je treba javnost z izobraževalnimi programi spodbujati k dejavnejšemu odzivu v primeru zastoja srca tako s temeljnimi postopki oživljanja kot z uporabo avtomatskega zunanje defibrilatorja. Povečanje dostopnosti slednjih je po njegovem smiselno le, če so jih priče dogodka pripravljene uporabiti.

Raziskovalci so pridobili podatke o primerih nenadne srčne smrti med športno aktivnostjo ali neposredno po njej od francoske službe nujne zdravniške pomoči (fr. *Service d'Aide Médicale d'Urgence* – SAMU) in gasilcev ter s pregledom časopisnih vesti v ustreznih rubrikah. Od maja 2005 do januarja 2008 so tako zabeležili 404 primere.

Povprečna starost bolnikov je bila 47,2 ± 15,5 let, velika večina je bila moških, vsaj en koronarni dejavnik tveganja ali znano bolezen srca je imelo 28,4% bolnikov. Po pričakovanju je do največ primerov prišlo med 3 najpogostejšimi športi, kolesarjenjem (32,9%), tekom (21,7%) in nogometom (11,8%), v 40% primerov je bila telesna aktivnost pred dogodkom intenzivna, v 53,4% zmerna in v 6,6% lahka. V skoraj treh četrtinah primerov (72,5%) je prišlo do dogodka na javnem mestu, vendar so priče pričele s temeljnimi postopki oživljanja pred prihodom reševalcev le v 40% primerov. Prvi zabeleženi srčni ritem je omogočal defibrilacijo v 65% primerov. Preživetje do sprejema v bolnišnico je bilo 10% v primerih, ko priče dogodka niso pričele z oživljanjem, in 40% v primerih, ko so priče dogodka pričele z oživljanjem pred prihodom reševalcev.

Dr. Marjion je opozoril, da so presejanje za bolezni srca in žilja opravili v družinah le približno četrtine umrlih nenadne srčne smrti, čeprav je znano, da presejanje lahko prepreči enako usodo pri sorodnikih. Povedal je tudi, da nadaljujejo s prospektivnim zbiranjem podatkov o primerih nenadne srčne smrti v vseh francoskih departmajih in da so pričeli z izvajanjem posebnih izobraževalnih programov (v šolah ter s televizijskimi in radijskimi oddajami), katerih vpliv na preživetje bodo ovrednotili v prihodnjih letih.

ESC 2009: količnik koncentracij trigliceridov in HDL-holesterola napoveduje prvi koronarni dogodek neodvisno od indeksa telesne mase

European Society of Cardiology, september 2009

Količnik koncentracij trigliceridov in HDL-holesterola (TG/HDL), posredni označevalec neodzivnosti na inzulin, napoveduje prvi koronarni dogodek neodvisno od indeksa telesne mase, je v okviru izbora za najboljši prispevek s področja populacijskih raziskav mladega raziskovalca vsakoletnega kongresa Evropskega kardiološkega združenja ESC 2009 v Barceloni povedal dr. Alberto Cordero iz bolnišnice *Hospital Universitario de San Juan* v Alicanteju (Španija).

Dr. Cordero je na kongresu predstavil izsledke raziskave primerov s kontrolami, v katero so bili zajeti podatki za večinoma moške delavce ene tovarne, zbrani ob letnih zdravniških pregledih. V statistični analizi so dr. Cordero in sodelavci vzporedili podatke za 208 preiskovancev, ki so utrpeli srčni infarkt ali nestabilno angino pectoris oziroma so jim sprožili ishemijsko srčne mišice v obravnavi s snemanjem EKG odkrite bolezenske spremembe, in 2080 kontrolnih preiskovancev. Povprečna starost preiskovancev je bila približno 50 let. Preiskovanci, ki so utrpeli koronarni dogodek, so imeli pomenljivo večji indeks telesne mase ter pogosteje zvišan krvni tlak in sladkorno bolezen; delež debelih je

bil med njimi večji, deleža preiskovancev s prekomerno telesno težo pa sta bila podobna.

Povprečna vrednost količnika TG/HDL je bila pri preiskovancih s koronarnim dogodkom statistično pomenljivo večja kot pri kontrolnih preiskovancih v vseh kategorijah indeksa telesne mase in je bila pri preiskovancih z normalno telesno težo ($< 25 \text{ kg/m}^2$) 4,05 oziroma 2,37, s prekomerno telesno težo ($25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) 4,13 oziroma 2,71 in z debelostjo ($> 30 \text{ kg/m}^2$) 4,44 oziroma 3,07. Statistična analiza, v kateri so upoštevali medsebojen vpliv več dejavnikov in izločili vpliv kajenja, je pokazala, da je bila le vrednost količnika TG/HDL povezana z večjim tveganjem za prvi koronarni dogodek v vseh treh kategorijah indeksa telesne mase in da se je verjetnost za prvi koronarni dogodek ob povečanju vrednosti količnika TG/HDL za 1 standardni odklon povečala za 75 % (razmerje obetov 1,75; 95 % razpon zaupanja 1,22–9,34). Enako so ugotovili tudi za večjo vrednost koncentracije LDL-holesterola, medtem ko sicer številsko večje tveganje ob prisotnosti presnovnega sindroma ali arterijske hipertenzije ni imelo statističnega pomena.

417

Pripravek spinosada učinkoviteje odpravlja ušivost kot pripravek permetrina

Pediatrics, september 2009

Spinosadi (spinosin A in spinosin D) so razmeroma nova kemična skupina insekticidov, ki temelji na produktu redke vrste aktinomycet *Saccharopolyspora spinosa*. Raziskovalci iz

več središč v ZDA, vključno z raziskovalnim oddelkom proizvajalcem pripravka spinosada za uničevanje naglavnih uši, so v septembrski številki revije *Pediatrics* (*Pediatrics* 2009;

24: e389–95) predstavili poročilo o rezultatih dveh randomiziranih raziskav, ki sta pokazali, da je pripravek spinosada tudi brez odstranjevanja gnid s česanjem učinkoviteje odpravil naglavno ušivost kot permetrin, na katerem temeljijo mnogi na tržišču dostopni pripravki.

Raziskavi, izpeljani v več središčih v okviru kliničnega preizkušanja spinosada faze 3, sta zajeli skupaj 1038 preiskovancev obeh spolov z ušivostjo lasišča, starih vsaj 6 mesecev, ki so jih naključnostno razporedili za uporabo bodisi pripravka 0,9% spinosada brez odstranjevanja gnid s česanjem bodisi za uporabo pripravka permetrina z odstranjevanjem gnid (glede na navodilo za uporabo pripravka). V skupaj 391 družinah so kot izhodiščnega preiskovanca opredelili najmlajšega člana,

ki je imel vsaj 3 žive uši, vsi družinski člani z ušmi so uporabili enak pripravek 1–2-krat v 21 dneh. Pregled lasišča so vsem opravili pred uporabo pripravka, 7. in 14. dan, ter 21. dan pri tistih, ki so pripravek uporabili 2-krat.

Ob zadnjem pregledu je bilo brez uši 84,6% oziroma 86,7% preiskovancev, ki so uporabili pripravek spinosada, in 44,9% oziroma 42,9% preiskovancev, ki so uporabili pripravek permetrina. Pripravek spinosada je večina uporabila 1-krat, pripravek permetrina pa je večina uporabila 2-krat. Neželjeni učinki so bili razmeroma redki in blagi, najpogosteje je šlo za draženje oči (permetrin) ter hiperemijo beločnic in rdečino ali draženje v lasišču (oba pripravka). Noben pripravek ni imel vpliva na rezultate laboratorijskih preiskav.

Vealni globulin za spolne hormone vzročno povezan s pojavom sladkorne bolezni tipa 2?

The New England Journal of Medicine, september 2009

Raziskave zadnjih dveh desetletij so nakazale, da ima vezalni globulin za spolne hormone (angl. *sex hormone-binding globulin* – SHBG) biološke učinke, ki presegajo zgolj uravnava-nje ravni spolnih hormonov. Raziskovalci iz več akademskih in drugih središč v Los Angelesu (ZDA) so v septembrski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2009; 361: 1152–63) predstavili svoje izsledke, ki kažejo, da je nizka koncentracija SHBG v krvi močan napovednik pojava sladkorne bolezni tipa 2 pri moških in ženskah.

Raziskovalci so opravili gnezdeno raziskavo primerov s kontrolami, v katero so zajeli 359 preiskovank iz raziskave *Women's Health Study*, pri katerih so med sledenjem na novo ugotovili sladkorno bolezen tipa 2, in 359 preiskovank iz iste raziskave brez sladkorne bolezni. Nobena preiskovanka ni prejela

hormonskega nadomestnega zdravljenja. V hranjenih vzorcih krvi so za vse preiskovanke izmerili koncentracijo SHBG v plazmi in opravili genske preiskave za prisotnost dveh polimorfizmov gena za SHBG, ki sta močno povezana z njegovo koncentracijo. Enako raziskavo so opravili tudi s 170 moškimi s sladkorno boleznijo tipa 2 in s 170 kontrolnimi preiskovanci brez sladkorne bolezni, ki so jih sledili v raziskavi *Physicians' Health Study II*.

Primerjava med četrtinami glede na naraščajoče vrednosti koncentracije SHBG razslojenih preiskovank je pokazala, da je bila višja koncentracija SHBG povezana z manjšim tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2. V četrtini z največjimi vrednostmi je bilo tveganje za pojav sladkorne bolezni le približno desetina tveganja v četrtini z najmanjšimi vrednostmi koncentracije SHBG (razmerje

tveganj 0,09; 95 % razpon zaupanja 0,03–0,21). Rezultat take primerjave pri moških je bil skoraj popolnoma enak (razmerje tveganj 0,10; 95 % razpon zaupanja 0,03–0,36). V primerjavi s homozigoti za divji alel je bila koncentracija SHBG pri nosilcih enonukleotidnega polimorfizma rs6259 za povprečno približno 10 % višja, pri nosilcih enonukleotidnega polimorfizma rs6257 pa za 10 % nižja; tveganje za pojav sladkorne bolezni je bilo pri teh

preiskovancih oziroma preiskovankah ustrezno manjše oziroma večje. Dodatne analize so pokazale, da je bilo razmerje obetov za pojav sladkorne bolezni ob zvišanju koncentracije SHBG za 1 standardni odklon pri ženskah oziroma moških 0,28 (95 % razpon zaupanja 0,13–0,58) oziroma 0,29 (95 % razpon zaupanja 0,15–0,58), kar po mnenju raziskovalcev kaže na vzročno povezavo med koncentracijo SHBG in sladkorno boleznijo tipa 2.

Telesna aktivnost izboljša preživetje tudi pri zelo starih starostnikih

Archives of Internal Medicine, september 2009

Izraelski raziskovalci so v raziskavi *Jerusalem Longitudinal Cohort Study* preučevali koristi telesne aktivnosti med staranjem v obdobju 18 let. V okviru te raziskave se je ponudila tudi možnost ovrednotiti korist telesne aktivnosti pri starostnikih, starih 85 let in več. Ugotovitve so predstavili v septembrski številki revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med 2009; 169: 1476–83).

Raziskava je zajela rojstno kohorto prebivalcev Jeruzalema, rojenih od 1. junija 1920 do 31. maja 1921, ki so bili ob vstopu v raziskavo leta 1990 stari 70 let. Skupaj 1861 preiskovancev so sledili 17.109 oseb-let in v tem času beležili primere smrti zaradi katerega koli vzroka. Stopnjo telesne aktivnosti so ob več časovnih mejnikih ocenjevali s kratkim vprašalnikom (prirejenim iz podobne švedske raziskave) o trajanju in pogostnosti telesne aktivnosti tedensko. Kot telesno neaktivne so šteli preiskovance, ki so bili v tednu telesno aktivni manj kot 4 ure.

V 8 letih sledenja je umrlo 15,2 % oziroma 27,2 % preiskovancev, ki so bili v starosti 70 let telesno aktivni oziroma neaktivni. Enaka primerjava v starosti 78 let je pokazala, da je v 8 letih umrlo 26,1 % oziroma 40,8 % telesno aktivnih oziroma telesno neaktivnih preiskovancev. Telesna aktivnost je bila povezana tudi s pomenljivo manjšo umrljivostjo v 3 letih pri preiskovancih, ki so bili telesno aktivni v starosti 85 let (6,8 % proti 24,4 %). Koristen učinek telesne aktivnosti se je ohranil tudi, ko so v statistični analizi upoštevali druge dejavnike, ki vplivajo na umrljivost. Dodatne analize so razkrile, da je bila umrljivost statistično pomenljivo manjša tudi pri preiskovancih, ki so pričeli s telesno aktivnostjo v starosti 70–78 let in 78–85 let, pri tem pa zaščiten učinek telesne vadbe ni naraščal s stopnjo njene intenzivnosti. Preiskovanci, ki so bili telesno aktivni v starosti 78 let, so bili v starosti 85 let skoraj 2-krat pogosteje neodvisni pri vsakodnevni opravih (razmerje obetov 1,92; 95 % razpon zaupanja 1,11–3,33).

Vodenje zdravljenja bolnikov z okužbo spodnjih dihal z antibiotiki glede na koncentracijo prokalcitonina zmanjša izpostavljenost antibiotikom

The Journal of the American Medical Association, september 2009

Vodenje zdravljenja z antibiotiki glede na koncentracijo prokalcitonina je pri bolnikih z okužbami spodnjih dihal, kot sta bronhitis ali pljučnica, zmanjšalo izpostavljenost antibiotikom ob podobnem izidu, je v poročilu v septembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2009; 302: 1059–66) zapisala raziskovalna skupina *PROHOSP Study Group*. Predstavila je rezultate raziskave, ki je potekala v 6 akademskih in drugih bolnišnicah v Švici, vanjo pa je bilo v obdobju od oktobra 2006 do marca 2008 vključenih 1381 bolnikov z glavno diagnozo okužba spodnjih dihal, obravnavanih na urgentnem oddelku. Polovica bolnikov je bila starejših od 73 let, končna diagnoza je bila pri več kot dveh tretjinah pljučnica domačega okolja, pri nekaj manj kot petini akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), pri nekaj več kot desetini pa akutni bronhitis.

Bolnike so po metodi naključnega izbora razporedili v skupino, v kateri so zdravljenje z antibiotiki vodili glede na koncentracijo prokalcitonina, izmerjeno s hitro občutljivo metodo, in v kontrolno skupino, v kateri so zdravljenje z antibiotiki vodili po uveljavljenih smernicah. Zdravljenje z antibiotiki je bilo v prvi skupini močno odsvetovano, če je bila koncentracija prokalcitonina manj kot 0,1 µg/l, in odsvetovano, če je bila koncentracija pro-

kalcitonina največ 0,25 µg/l; nasprotno je bilo zdravljenje z antibiotiki priporočljivo oziroma močno priporočljivo ob koncentraciji prokalcitonina več kot 0,25 µg/l oziroma vsaj 0,5 µg/l. V primerih, ko se niso odločili za zdravljenje z antibiotiki, so v bolnišnico sprejete bolnike ponovno klinično pregledali in ponovili merjenje koncentracije prokalcitonina.

V 30 dneh po obravnavi na urgentnem oddelku je do katerega od glavnih opazovanih dogodkov (smrt, sprejem v intenzivno enoto, z boleznijo dihal povezan zaplet, kot je trdovratna pljučnica, pljučni absces, empiem ali akutna dihalna stiska) prišlo pri 15,4% bolnikov, pri katerih so zdravljenje z antibiotiki vodili glede na koncentracijo prokalcitonina, in pri 18,9% bolnikov iz kontrolne skupine. Razlika 3,5 odstotne točke med skupinama ni imela statističnega pomena kljub pomenljivo krajšemu povprečnemu času izpostavljenosti antibiotikom ob vodenju zdravljenja s temi zdravili glede na koncentracijo prokalcitonina (5,7 dni proti 8,7 dni). V tej skupini so zabeležili tudi pomenljivo manjšo pojavnost z antibiotiki povezanih zapletov. Rezultati so bili podobni tudi če so analizo omejili na bolnike s pljučnico domačega okolja, akutnim poslabšanjem KOPB ali akutnim bronhitisom.

Razmerje pas-boki pri starejših starostnikih bolje odraža povezavo med debelostjo in umrljivostjo kot indeks telesne mase

Annals of Epidemiology, september 2009

Mnenja o povezavi med debelostjo in umrljivostjo pri starejših starostnikih so deljena, mnogi menijo, da indeks telesne mase ni ustrezno merilo za oceno prekomerne telesne teže v tej starostni skupini. Analiza podatkov, zbranih v raziskavi *MacArthur Successful Aging Study*, ki jo je opravila skupina raziskovalcev z *David Geffen School of Medicine* kalifornijske univerze v Los Angelesu, pritrjuje tem pomislekom, saj je razkrila, da je v starostni skupini 70–79 let boljši napovednik umrljivosti razmerje pas-boki. Poročilo o raziskavi je bilo objavljeno na spletni strani revije *Annals of Epidemiology* (Ann Epidemiol 2009; 19: doi: 10.1016/j.annepidem.2009.05.003).

V raziskavi so skozi daljše časovno obdobje sledili aktivne starostnike, ki so bili ob vklju-

čitvi stari 70–79 let. Umrljivost zaradi vseh vzrokov v 12 letih sledenja ni imela statistično pomenljive povezave z indeksom telesne mase ne v izhodiščni analizi ne v analizi, v kateri so izločili vpliv zavajajočih dejavnikov, kot so spol, rasa in kajenje. Nasprotno pa je umrljivost naraščala sorazmerno z naraščanjem razmerja pas-boki, statistični pomen povezave pa je bil odvisen od spola. Pri ženskah se je umrljivost povečala za 28 % z vsakim povečanjem vrednosti razmerja pas-boki za 0,1, pri moških pa je bilo povečanje umrljivosti očitno nad prazno vrednostjo razmerja pas-boki 1,0, saj je bila umrljivost moških z večjimi vrednostmi za 75 % večja kot pri moških z vrednostjo 1,0 ali manj.

Injekcije kolagenaze *Clostridium histolyticum* pomembno zmanjšajo stopnjo kontrakture pri bolnikih z Dupuytrenovo boleznijo

The New England Journal of Medicine, september 2009

Dupuytrenova bolezen je napredujoča dedna motnja tvorbe kolagena, za katero je v kasnejšem obdobju značilna kontraktura v metakarpofalangalnih in proksimalnih interfalangalnih sklepkih roke. Standardno zdravljenje je fasciotomija, ameriška raziskovalna skupina *Collagenase Option for Reduction of Dupuytren's (CORD) I Study Group* pa je v prvi septembrski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2009; 361: 968–79) predstavila obetavne rezultate zdravljenja teh bolnikov z injekcijo kolagena-

ze *Clostridium histolyticum*. Gre za minimalno invaziven nekirurški poseg, pri katerem kolagenazo z injekcijsko iglo vbrizgajo v vezivne trakove in jih skušajo naslednji dan z manipulacijo sklepa pretrgati.

Tristoosem bolnikov s kontrakturo enega prsta roke (vendar ne palca) vsaj 20° popolnega iztega so po naključnostnem izboru razporedili bodisi za zdravljenje s kolagenazo *Clostridium histolyticum* bodisi za zdravljenje s placebom. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno. Bolniki so prejeli do tri injekcije kola-

genaze v odmerku 0,58 mg ali placebo v vezivni trak v razmakih 30 dni, naslednji dan po injekciji so jim opravili manipulacijo sklepa.

Bolniki so skupaj prejeli 741 injekcij, od tega 444 injekcij kolagenaze in 297 injekcij placeba. Zmanjšanje kontrakture na 0–5° popolnega iztega 30 dni po zadnji injekciji, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti, so dosegli pri 64,0% bolnikov, ki so jim vbrizgali kolagenazo, in pri 6,8% bolnikov, ki so jim vbrizgali placebo. Razlika je bila prepričljivo statistično pomenljiva, pa tudi razlika po vseh od 26 v protokolu raziskave opredeljenih dodatnih meril učinkovitosti je bila pomenljivo v prid zdravljenju s kolagenazo. Obseg gibljivi-

vosti sklepov se je po zdravljenju s kolagenazo povečal s povprečno 43,9° na 80,7°, po zdravljenju s placebom pa s povprečno 45,3° na 49,5°. Pri bolnikih, ki so prejeli kolagenazo, so ugotovili pomenljivo večjo pojavnost z injekcijo in manipulacijo sklepa povezanih neželenih učinkov, vendar so bili le-ti večinoma blagi ali zmerni in prehodni. Do resnih zapletov, povezanih z zdravljenjem s kolagenazo, je prišlo pri 3 bolnikih: pri 2 do pretrganja kite, pri 1 pa do kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma. Med skupinama ni bilo razlike v moči oprijema in pojavnosti sistemskih alergijskih reakcij, pri nobenem bolniku ni prišlo do poškodbe živca.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. julija do 30. septembra 2009

Diplomanti medicine

Caglič Iztok	01. 07. 2009	Draškovič Vesna	16. 09. 2009
Hafner Teodor	01. 07. 2009	Florjan Andrej	16. 09. 2009
Berden Jernej	02. 07. 2009	Kuštrin Luka	16. 09. 2009
Rupnik Barbara	02. 07. 2009	Pedrih Ana	16. 09. 2009
Jernejčič Petra	06. 07. 2009	Petrun Gregor	16. 09. 2009
Rituper Boštjan	08. 07. 2009	Rajtman Darko	16. 09. 2009
Benković Adrijana	10. 07. 2009	Šavli Tomaž	16. 09. 2009
Stavec Tina	10. 07. 2009	Boncelj Maja	17. 09. 2009
Stošicky Katja	10. 07. 2009	Kajtna Aleš	17. 09. 2009
Cvijič Marta	26. 08. 2009	Erak Sašo	21. 09. 2009
Ferlinc Tina	02. 09. 2009	Podojsteršek Jana	21. 09. 2009
Kadoič Krašovec Maruša	02. 09. 2009	Zorman Tadej	21. 09. 2009
Kotnik Eva	02. 09. 2009	Cuderman Anka	23. 09. 2009
Breljih Marija	07. 09. 2009	Pečovnik Katja	23. 09. 2009
Šoštarič Nejc	07. 09. 2009	Slemnik Mihaela	23. 09. 2009
Crnobrnja Mladen	10. 09. 2009	Štabuc Miha	23. 09. 2009
Zajc Milita	14. 09. 2009	Drole Torkar Ana	28. 09. 2009
Zorko Nika	14. 09. 2009	Žist Andrej	28. 09. 2009
Žipanič Matic	14. 09. 2009	Brič Špela	29. 09. 2009

Diplomanti dentalne medicine

Tašker Tea	07. 07. 2009	Cotič Jasna	17. 09. 2009
Krajnc Barbara	08. 07. 2009	Sajko Danica	17. 09. 2009
Arh Matevž	15. 09. 2009	Kraševc Nina	30. 09. 2009
Roter Urška	16. 09. 2009		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena v *N Engl J Med* 1997; 336: 309–15 in na spletnem naslovu <http://www.icmje.org/>.

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.

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.

Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj to navedejo na naslovni strani članka.

Tipkopis. Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite dva tiskana izvoda, datoteko prispevka na disketi ali CD-ju in slike v izvorniku. Disketa ali CD naj bosta označena s priimkom prvega avtorja, imenom prispevka in imeni datotek. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju z dvojnimi razmikom (velikost črk 12 pt, največ 30 vrstic na stran). Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov info@medrazgl.si. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov. Tipkopisu priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je v celoti objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Na vašo željo vam obrazec z izjavo lahko tudi pošljemo. 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 sodelovanje z uredništvom in ostalimi avtorji.

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 morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati se morajo s končno različico članka. Samo zbiranje podatkov ne zadustuje za avtorstvo.

Izvleček. Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. Izvleček naj vsebuje okoli 1000 znakov (150–250 besed). Navaja naj osnovni namen in obseg oziroma doseg članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema namen dela, osnovne metode, glavne izsledke in njihovo statistično pomembnost ter pogloblitve sklepe.

Literatura. Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo, in sicer na koncu citiranega stavka. 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. Izvlečki in osebni dogovori (slednje je lahko navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literatura citirajte po priloženih navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index*

Medicus (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov>).

Navedite imena vseh avtorjev, v primeru, da so avtorji trije ali več, navedite le prve tri in dodajte *et al.* Primeri:

I. članek v reviji:

Jackson SR, Husain M. Visuomotor functions of the lateral pre-motor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6 (6): 788–95.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006–12.

II. volumen s suplementom:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002; 42 Suppl 2: S93–9.

III. številka s suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58 (12 Suppl 7): S6–12.

IV. številka ali volumen v delih

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923–8.

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923–8.

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

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

VI. knjiga:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

VII. poglavje v knjigi:

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension:

pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

VIII. poročila s kongresov:

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

IX. doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [doktorsko delo]. St. Louis (MO): Washington University; 1995.

X. CD-rom

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

XI. članek na internetu

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002; 102 (6). Dosegljivo na: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.html>

XII. monografija na internetu

Foley KM, Gelband H, eds. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001. Dosegljivo na: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

XIII. spletna stran

Dosegljivo na: <http://www.cancer-pain.org/>

XIV. neobjavljeni prispevki:

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. V tisku 1996.

Tabele naj bodo natipkane v besedilu tipkopisa na mestu, kamor sodijo. Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele ločeno oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom, v katerem morajo biti pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti kakovostno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomajšani sliki. Ročno ali na pisalni stroj izpisano besedilo v sliki je nedopustno. Oddajte slike oz. fotografije v izvorniku, slik ne skenirajte sami. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Slike, narisane v računalniških programih, naj bodo posnete v izvornem programu na diski ali CD-ju. Fotografije radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu.

Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine in okrajšav. Slika mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna istovetnost bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

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

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta navedena v oklepaju za polno izpisano besedo, v nadaljevanju pa naj se uporablja samo kratica.

Uredniško delo. Priskele tipkopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Vsebino prispevka pregleda in oceni strokovni recenzent, ki avtorju (avtorjem) ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z istovetnostjo avtorja (avtorjev). Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise mora vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinja.

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Klemen Žiberna

Odgovorna urednica

Nina Hojs

Tehnični uredniki

Luka Kristanc, Bogdan Vidmar

Uredniški odbor

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,
Črt Jamšek, Kaja Jamšek, Miodrag Janić,
Anja Kokalj, Urša Mikuž, Katja Stopar,
Nina Rink, Tomaž Rus, Ana Šubic,
Matevž Trdan, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Andrej Grah Whatmough

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 raziskovalno dejavnost RS
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

Petra Bavčar

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

Copyright © Medicinski razgledi 2009

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

Editor

Nina Hojs

Production Editors

Luka Kristanc, Bogdan Vidmar

Editorial Board

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,
Črt Jamšek, Kaja Jamšek, Miodrag Janić,
Anja Kokalj, Urša Mikuž, Katja Počkar,
Nina Rink, Tomaž Rus, Ana Šubic,
Matevž Trdan, Orjana Velikonja,
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevcar Gregorič

Reader for English

Andrej Grah Whatmough

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 Research 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

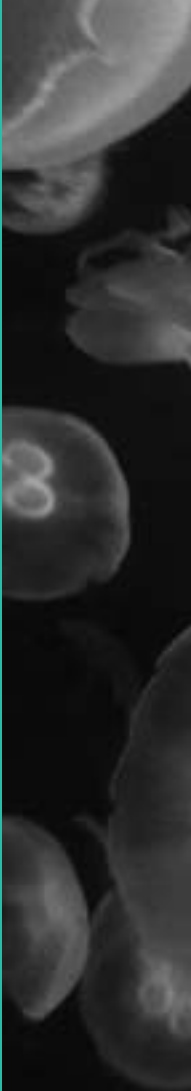
Front Cover

Petra Bavčar

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 2009

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 313–426

Pages

Clinical, Immunological and Genetic Characteristics of Patients with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Slovenia – Vesna Vidmar, Marina Zabukovec	313
Cardiogenic Shock – Gregor Poglajen, Dušan Štajer	327
Beneficial Effects of Red Wine in Preventing the Development of Atherosclerosis – Mojca Lunder, Lovro Žiberna	339
Near-Death Experiences – Zalika Klemenc-Ketiš	353
Treatment Modalities in Endometriosis – Renata Košir, Nina Slabe, Robert Pantar	361
Agents of Endemic Mycoses – Tadeja Matos	369
Adolescents Coping with Chronic Disease – Ivana Kreft	383
Differential Diagnosis in a Patient with Bilateral Pulmonary Infiltrates, Hypoxemia and Hemoptysis – Zlata Remškar	389
Medical History and Examination of Adult Patient with Infectious Disease – Janez Tomažič, Gabriele Volčanšek	397
Reports	411
News	413
List of graduated students	423