

m 
 medicinski razgledi

50 let

Med Razgl | Letnik 50 | Številka 2



Strani

121–244

- | | |
|-----|--|
| 121 | ▶ Celiakija v severovzhodni Sloveniji v obdobju 1999–2009 – Marina Zabukovec, Vesna Vidmar, Dušanka Mičetič - Turk |
| 137 | ▶ Vpliv blage nedonošenosti na dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu – Mirjana Naveršnik, Silva Burja, Dušanka Hajdinjak, Alojz Tapajner |
| 149 | ▶ Potrebe bolnic z rakom dojke po celostni rehabilitaciji – Kristina Potisek, Sara Sedmak, Helena Burger |
| 159 | ▶ Zastrupitve s kemičnimi bojnimi strupi – Marija Sollner Dolenc |
| 171 | ▶ Terapevtski postopki v obravnavi starejših s težavami v duševnem zdravju – Barbara Starovasnik Žagavec, Jože Jensterle, Aleš Kogoj |
| 179 | ▶ Regeneracija skeletne mišičnine – mehanizmi, satelitske celice in dejavniki vpliva – Tomaž Marš |
| 187 | ▶ Medicinske gobe: od zgodovinskih pripravkov do sodobne znanosti – Nataša Radič, Borut Štrukelj |
| 197 | ▶ Elastične značilnosti arterij in možganskožilne bolezni – Daniel Omersa, Marjan Zaletel |
| 205 | ▶ Anterolateralni utesnitveni sindrom gležnja – Marta Žnidaršič Eržen, Igor Frangež, Vladimir Senekovič |
| 213 | ▶ Huda akutna hiponatremija pri transuretralni resekciji prostate – prikaz primera in pregled literature – Katja Petruša, Patricija Ečimović |
| 223 | ▶ Poročila |
| 229 | ▶ Novice |
| 239 | ▶ Seznam diplomantov |

Strani	121–244
121	▶ Celiakija v severovzhodni Sloveniji v obdobju 1999–2009 – Marina Zabukovec, Vesna Vidmar, Dušanka Mičetič - Turk
137	▶ Vpliv blage nedonošenosti na dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu – Mirjana Naveršnik, Silva Burja, Dušanka Hajdinjak, Alojz Tapajner
149	▶ Potrebe bolnic z rakom dojke po celostni rehabilitaciji – Kristina Potisek, Sara Sedmak, Helena Burger
159	▶ Zastrupitve s kemičnimi bojnimi strupi – Marija Sollner Dolenc
171	▶ Terapevtski postopki v obravnavi starejših s težavami v duševnem zdravju – Barbara Starovasnik Žagavec, Jože Jensterle, Aleš Kogoj
179	▶ Regeneracija skeletne mišičnine – mehanizmi, satelitske celice in dejavniki vpliva – Tomaž Marš
187	▶ Medicinske gobe: od zgodovinskih pripravkov do sodobne znanosti – Nataša Radič, Borut Štrukelj
197	▶ Elastične značilnosti arterij in možganskožilne bolezni – Daniel Omersa, Marjan Zaletel
205	▶ Anterolateralni utesnitveni sindrom gležnja – Marta Žnidaršič Eržen, Igor Frangež, Vladimir Senekovič
213	▶ Huda akutna hiponatriemija pri transuretralni resekciji prostate – prikaz primera in pregled literature – Katja Petruša, Patricija Ećimović
223	▶ Poročila
229	▶ Novice
239	▶ Seznam diplomantov

Marina Zabukovec¹, Vesna Vidmar², Dušanka Mičetić - Turk³

Celiakija v severovzhodni Sloveniji v obdobju 1999–2009

Celiac Disease in North-East Slovenia between 1999–2009

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celiakija, kumulativna incidenca, otroci, genetika, histologija, serologija

IZHODIŠČA. Celiakija je sistemska, imunsko pogojena bolezen, ki nastane kot posledica uživanja glutena pri genetsko predisponiranih osebah. V zadnjem času je prišlo do sprememb v diagnostiki celiakije, predvsem zaradi odkritja seroloških testov. Doslej je bila na področju severovzhodne Slovenije opazna rast kumulativne incidence, prevladovala je tipična klinična slika. **METODE.** Vključitveni kriteriji za našo raziskavo so bili: rojen v severovzhodni Sloveniji med letoma 1999 in 2009, celiakija, diagnosticirana med letoma 1999 in 2009, za celiakijo značilna klinična slika, prisotnost seroloških označevalcev za celiakijo, biopsija sluznice ozkega črevesa in prisotnost značilnih histoloških sprememb. Retrospektivno smo pregledali vso klinično dokumentacijo o poteku bolezni in pridobili podatke o kliničnih značilnostih pri posameznih bolnikih. Kumulativno incidenco smo izračunali za vsako kohorto rojstev v severovzhodni Sloveniji. V diagnostičnem postopku je bil vsem preiskovancem odvzet vzorec venske krvi za določevanje seroloških označevalcev za celiakijo (antiendomizijska protitelesa in protitelesa proti tkivni transglutaminazi) in določitev zapisa za humana levkocitna antigena DQ2 in DQ8, pri vseh preiskovancih je bila opravljena biopsija sluznice ozkega črevesa. Histološke preparate smo ocenili glede na stopnjo atrofije črevesne sluznice. **REZULTATI.** V študijo smo vključili 72 bolnikov. Vsi bolniki so izpolnjevali večino diagnostičnih kriterijev. Vsi bolniki so nosilci vsaj enega od značilnih zapisov za celiakijo. Kumulativna incidenca do leta 2004 narašča, nato se ustali. Pri bolnikih je pogosteje prisotna tipična oblika celiakije. **ZAKLJUČKI.** Kumulativna incidenca celiakije v severovzhodni Sloveniji se je ustalila. Prevladuje tipična klinična slika s kronično drisko, distendiranim trebuhom in nenapredovanjem. Občutljivost seroloških testov pri določanju antiendomizijskih protiteles je slabša pri bolnikih z blažjo stopnjo atrofije sluznice ozkega črevesa. Večina bolnikov je nosilcev zapisa za humani levkocitni antigen DQ2.

ABSTRACT

KEY WORDS: celiac disease, cumulative incidence, children, genetics, histology, serology

BACKGROUND. Celiac disease is a systemic, immune-mediated disease, triggered by the ingestion of gluten-containing grains in susceptible individuals. Recently there have been changes in diagnosis of celiac disease, mainly due to the discovery of serological tests. Epidemiolo-

¹ Marina Zabukovec, dr. med., Odsek za gastroenterologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; marina.zabukovec@gmail.com

² Vesna Vidmar, dr. med., Odsek za gastroenterologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prim. prof. dr. Dušanka Mičetić - Turk, dr. med., Odsek za gastroenterologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

gical studies, done so far in northeastern Slovenia, showed that cumulative incidence was rising and typical presentation was dominant. METHODS. The inclusion criteria were: born in northeastern Slovenia between the years 1999 and 2009, diagnosis of celiac disease between 1999 and 2009, clinical features of celiac disease, presence of serological markers, intestinal biopsy and typical histological appearance of the jejunal mucosa. We performed a retrospective collection of clinical data for each patient. The cumulative incidence for each birth cohort was calculated. Serological markers (anti-endomisium antibodies and anti-transglutaminase antibodies) were determined in all patients, as was the presence of the human leukocyte antigen DQ2 or human leukocyte antigen DQ8. Intestinal biopsy was performed and the degree of villous atrophy determined using descriptive classification. RESULTS. The study included 72 patients. All of our patients fulfilled the majority of diagnostic criteria. All our patients carried one of the human leukocyte antigen DQ risk alleles. Cumulative incidence from 1999 to 2004 is increasing and from 2004 onwards cumulative incidence stabilize. Typical clinical presentation of celiac disease is dominant. CONCLUSIONS. Cumulative incidence of celiac disease in northeastern Slovenia has stabilized. Typical clinical presentation with chronic diarrhea, abdominal distention and failure to thrive is dominant. Results of serologic tests showed that sensitivity of anti-endomisium antibodies serologic tests is lower in patients that had minor lesion of intestinal mucosa at biopsy. Genetic tests showed that most of our patients carried the human leukocyte antigen DQ2 allele.

UVOD

Celiakija je sistemska, imunsko pogojena bolezen, ki nastane kot posledica uživanja glutena pri genetsko predisponiranih osebah. Gluten je prisoten v žitaricah, kot so pšenica, ječmen, rž in oves. Aktivne komponente glutena so v alkoholu topen protein gliadin v pšenici in drugi podobni, v alkoholu topni proteini, ki jih vsebujejo ječmen, rž in oves (1).

Skupna značilnost vseh bolnikov s celiakijo je njihova genetska predispozicija za razvoj bolezni. Da je bolezen genetsko pogojena, so pokazale številne raziskave družinskih članov in dvojčkov. Na podlagi teh raziskav je postalo jasno, da je prevalenca med dvojčki in tudi družinskimi člani takšna, da dejavniki okolja ne morejo v celoti pojasniti nastanka bolezni in da morajo pomembno vlogo pri nastanku bolezni igrati tudi genetski dejavniki (2, 3).

Najbolj raziskana je povezava celiakije z nekaterimi aleli humanega levkocitnega antigena (HLA), kodiranimi na šestem kromosomu (4). Te HLA-molekule so izražene na antigen predstavitevni celicah, večinoma so to makrofagi, dendritične celice in limfociti B. Glavna naloga HLA-molekul je vezava in predstavitev peptidnih fragmentov

T-celicam. HLA-molekule razreda II predstavljajo peptide T-celicam pomagalkam, medtem ko HLA-molekule razreda I predstavljajo peptidne antigene citotoksičnim T-celicam (1). Za HLA-sistem je značilen polimorfizem, različne HLA-molekule predstavljajo različne peptide. T-celice pomagalkalke v črevesni sluznici bolnikov s celiakijo edinstveno prepoznavajo peptide glutena, vezane na molekule HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 (5).

Najpogostejši predisponirajoči genetski dejavnik za celiakijo v Evropi je heterodimer HLA-DQ2, posebej tisti, ki je zapisan z aleli za α - in β -verigo, DRA1*05 in DQB1*02. Okoli 90% bolnikov s celiakijo nosi ta zapis, so pa, v redkih primerih, s celiakijo povezani tudi drugi HLA-aleli. Heterodimer HLA-DQ8, ki je zapisan z DQA1*03 in DQB1*0302, nosi 5–12% bolnikov (6). Bolnike s celiakijo, ki ne nosijo zapisa za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8, srečamo le izjemoma. Zapis HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 nosi več kot 30% celotne populacije v Zahodni Evropi in tudi v Sloveniji (4). Ta podatek kaže na to, da je ta zapis nujen, a ne zadosten razlog za razvoj celiakije. Natančnejše genetske analize so pokazale, da je v predispozicijo za razvoj celiakije verjetno vključenih več genov na različnih kromo-

somih in da gre za kompleksno genetsko predispozicijo (6).

Kaskada patofizioloških dogodkov pri bolnikih s celiakijo se začne s spremenjeno barierno funkcijo ozkega črevesa. Natančni mehanizmi, kako glutenski peptidi dosežejo lamino proprijo, še niso poznani. V lamini propriji tkivna transglutaminaza (tTG) deamidira gliadinske peptide in s tem močno poveča njihovo afiniteto za molekule HLA II, izražene na membranah določenih antigen predstavitevnic celic. Interakcija med gliadinskimi peptidi in molekulami HLA II aktivira celice T-pomagalke ozkega črevesa. Le-te so ključne celice v nastanku in razvoju črevesnega vnetja, značilnega za celiakijo (1).

Predvsem zaradi razmeroma velike prevalence bolezni, ki pa lahko poteka tudi s hudo klinično simptomatiko ali razvije hude zaplete, je treba bolnike s celiakijo aktivno iskati.

Diagnozo celiakije usmerja predvsem klinična slika, vendar dokončna diagnoza vedno temelji na dokazovanju prisotnosti specifičnega povratnega imunskega odgovora in dokazovanju značilnih histoloških sprememb sluznice ozkega črevesa.

Zlati standard v diagnostiki celiakije še zmeraj predstavlja biopsija sluznice ozkega črevesa. Spremembe, ki jih uživanje glutena povzroči pri bolnikih s celiakijo, pogosto označujemo z izrazom atrofija sluznice ozkega črevesa. Najznačilnejše histološke spremembe, ki jih pri celiakiji opažamo, so: popolna ali delna atrofija črevesnih resic, podaljšanje Lieberkühnovih kript in povečanje števila intraepiteljskih limfocitov (IEL). Pri opredelitvi sprememb sluznice ozkega črevesa različni avtorji uporabljajo različne delitve. Najpogosteje uporabljena pa je še zmeraj klasifikacija po Marshu, predstavljena leta 1992, ki spremembe črevesne sluznice pri bolnikih s celiakijo deli v štiri različne stopnje (7). Nekateri avtorji predlagajo poenostavitev te klasifikacije, saj so mnenja, da je vsaka klasifikacija, ki predvideva večje število stopenj, lahko povod za več diagnostičnih nesporazumov in tudi zmot (8). Po zadnjih objavljenih merilih Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (angl. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN), lahko pri otrocih, starejših od dveh let, s prvo

biopsijo z gotovostjo postavimo diagnozo celiakije. Dodatne biopsije niso potrebne, če imajo otroci simptome in znake, značilne za celiakijo, pozitivne serološke teste, značilne histološke spremembe ozkega črevesa in izboljšanje klinične slike ter negativne serološke teste po prehodu na brezglutensko dieto (9). Spremembe smernic v diagnostiki celiakije gredo celo v smeri postavljanja diagnoze bolezni le na podlagi prisotnosti seroloških in genetskih označevalcev, v kolikor je pri otrocih prisotna klinična slika, tipična za bolezen. Serološki označevalci celiakije so specifična protitelesa, ki jih najdemo v serumu bolnikov s celiakijo. Sem sodijo anti gliadinska protitelesa (AGA) razredov IgG in IgA, ki se danes zaradi slabe občutljivosti in specifičnosti skoraj ne uporabljajo več, antiendomizijska protitelesa (EMA) razreda IgA in protitelesa proti tTG. EMA so pri bolnikih s celiakijo prvič opisali leta 1984 in jih kmalu uvedli v klinično uporabo (10). Protitelesa proti tTG so bila prvič opisana leta 1997, njihovo dokazovanje je skupaj z dokazovanjem prisotnosti antiendomizijskih protiteles danes osnova diagnostike celiakije (11). Tkivna transglutaminaza pravzaprav predstavlja avtoantigen za antiendomizijska protitelesa.

S pomočjo dokazovanja specifičnih protiteles lahko odkrijemo celiakijo tudi pri bolnikih, kjer bolezen ne poteka s tipičnimi kliničnimi znaki, temveč se kaže z atipičnimi znaki.

- Tipična klinična slika: starost do dveh let, diareja, meteorizem, kolike, neješčnost, zaoštajanje, bruhanje, zaprtje, anemija.
- Atipična klinična slika: starost nad dvema leti, rezistentna anemija, nizka rast, kožne spremembe (*dermatitis herpetiformis Duhring*), jetrne bolezni, bolezni ščitnice, pomanjkanje imunoglobulinov, aftozni stomatitis, nevrološke bolezni (ataksija, polinevropatija), depresija, nespecifični artritis, artralgija, osteopenija, osteoporozna, neplodnost, zapoznena puberteta, neredni menstrualni cikel (12, 13).

Bolniki z avtoimunskimi obolenji, posebej z endokrinimi avtoimunskimi boleznimi, imajo povečano tveganje za pojav celiakije. Konkomitantno pojavljanje teh bolezni v veliki meri razloži enak HLA-DQ-zapis. Pri bolni-

kih s celiakijo 5-krat pogosteje vidimo diabetes tip I, Gravesovo bolezen, avtoimunski hipotiroiditis, Addisonovo bolezen, hipopituitarizem, Syögrenov sindrom, Downov sindrom, Turnerjev sindrom, Williamsov sindrom, alopecijo areato, miokarditis, IgA-nefropatijo, vaskulitise, itd. (13).

Kljub temu da je v predispozicijo za razvoj celiakije verjetno vključenih več genov na različnih kromosomih, ima določanje zapisa HLA-DQ2 in HLA-DQ8 v diagnostiki celiakije zelo pomembno vlogo. Razvoj genetskih metod je namreč omogočil rutinsko uporabo genetskih preiskav v diagnostiki celiakije. Pri tem so nam na voljo številni komercialni pripravki. Z njimi s pomočjo metode pomnoževanja nukleinske kisline (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) določimo alele gena DQB1. Metoda ima velik pomen v diagnostiki celiakije, predvsem zaradi svoje visoke negativne napovedne vrednosti, saj so bolniki, ki ne nosijo za celiakijo značilnega zapisa, izjemno redki (4).

V letu 2005 so prvič objavili podatke o hitrem testu, ki omogoča dokaz protiteles proti tkivni transglutaminazi. S to metodo izkoriščamo tkivno transglutaminazo v eritrocitih za odkrivanje protiteles razreda IgA v kapilarnem vzorcu krvi. Test je hiter, saj rezultate odčitamo že v petih do desetih minutah. Izkušnje s testom so do sedaj dobre (4). Dosludna brezglutenska dieta še vedno predstavlja temelj v zdravljenju celiakije (1).

EPIDEMIOLOGIJA CELIAKIJE

V epidemioloških raziskavah so avtorji uporabili različne načine prikaza pojavljanja celiakije. V člankih, objavljenih v 50. letih, so pogostost celiakije prikazovali predvsem z incidenco, ki pomeni stopnjo, s katero se pojavljajo novi bolniki s celiakijo v nekem obdobju. Danes pa se najpogosteje za prikaz pogostosti pojavljanja celiakije uporabljata kumulativna incidenca in prevalenca. Kumulativna incidenca predstavlja delež populacije, ki razvije celiakijo v nekem časovnem obdobju. Prevalenca pa predstavlja delež populacije, ki ima celiakijo v nekem določenem obdobju (14). Ugotoviti, kako pogosto se bolezen pojavlja, z določanjem njene incidence in prevalence je na videz lahka naloga. Bistveno je,

da imamo pravilno število oseb že diagnosticiranih s to boleznijo ali pravilno število na novo diagnosticiranih in da poznamo velikost populacije v času opazovanja oz. da poznamo število vseh oseb s tveganjem za razvoj bolezni v populaciji na začetku obdobja opazovanja. Za oceno incidence določene bolezni je nujno treba poznati čas začetka te bolezni. Razvoj celiakije je navadno postopen, bolezen lahko, pred postavitvijo diagnoze, dalj časa poteka v neprepoznavni obliki in je zato težko določiti točen čas začetka. Prav zaradi tega je računanje incidence v primeru celiakije dvomljive verodostojnosti. Večina študij tako za mere pogostosti pojavov uporablja prevalenco ali kumulativno incidenco. Ker velja celiakija za dosmrtno bolezen, z nizko smrtnostjo pred odraslo dobo, je prevalenca celiakije praktično enaka kumulativni incidenci do odrasle dobe. Podatki, potrebni za izračun le-teh, pa se pridobijo z retrospektivnim pregledom kliničnih dokumentacij pri posameznih bolnikih z že postavljeno diagnozo celiakije. Pri opravljanju raziskav na tak način pa se navadno srečamo s številnimi težavami. Potrebna je natančna določitev diagnostičnih kriterijev. Prednost celiakije je v tem, da je diagnoza postavljena na osnovi histopatologije, kar zagotavlja veliko mero objektivnosti in verodostojnosti. Težave pa nastanejo, kadar je treba določiti, koliko biopsij je potrebnih. Klasični kriteriji ESPGHAN so zahtevali tri opravljene biopsije za potrditev diagnoze. Kasneje pa se je izkazalo, da tudi manj zahtevni kriteriji vodijo do enakih rezultatov. Tako se sedaj večinoma uporabljajo omenjeni najnovejši ESPGHAN-kriteriji. Klasična merila ESPGHAN se danes uporabljajo le v primeru dvoma o prvotno postavljeni diagnozi (15).

Tako kot je pomembno, da izberemo primerne diagnostične kriterije, je pomembno tudi, da natančno določimo kriterije, katere osebe bomo vključili v raziskavo. V raziskavah o celiakiji pa na tem mestu velikokrat naletimo na težave. Številne študije, kjer so s presejalnimi testi preiskovali prisotnost protiteles, značilnih za celiakijo, pri visokogroženi populaciji (družinski člani bolnikov s celiakijo, sladkorni bolniki) kot tudi pri naključni populaciji, so potrdile obstoj velike skupine oseb s celiakijo, ki imajo le nekaj

ali pa so popolnoma brez simptomov (16–18). Leta 1992 je Logan objavil idejo celiakije kot ledene gore, kjer le-ta predstavlja le majhen del bolnikov s potrjeno diagnozo celiakije, veliko večje področje pod vodno črto pa predstavlja ogromen delež nediagnosticiranih primerov v določeni populaciji in času. Zelo pomembno je tudi, da izberemo primerno populacijo in da smo pozorni pri načinu predstavljanja rezultatov. Težko namreč primerjamo izračunane prevalence in kumulativne incidence med kohortama, kjer ena vključuje primere, rojene npr. leta 1980, druga pa primere, rojene npr. leta 1990, saj so v prvi kohorti osebe starejše za 10 let. Prav tako pa lahko nastanejo težave tudi pri računanju povprečne starosti. V skoraj vseh primerih je povprečna starost otrok s celiakijo nekje med enim in tremi leti in le majhno število oseb, diagnosticiranih v kasnejšem obdobju, bi tako povzročilo nesorazmeren dvig povprečne starosti. Še bolj zavajajoč rezultat pa bi dobili, če bi se v tem času hkrati znižalo število diagnosticiranih zgodaj, v obdobju od enega do treh let. Druga past pri interpretaciji rezultatov lahko nastane, kadar povzamemo, da je porast povprečne starosti ob diagnozi celiakije posledica napredka v načinu diagnosticiranja in ne, kot je tudi možno, padca incidence. Problem interpretacije predstavljajo tudi majhno število primerov in široki intervali zaupanja. V primeru 10 oseb, vključenih v raziskavo, nam 95 % interval zaupanja pove, da je možno število (pravo število) lahko tudi za polovico manjše ali pa skoraj dvakrat večje. Kljub temu imajo raziskave epidemiologije celiakije veliko prednost v primerjavi z drugimi, npr. raziskavami epidemiologije kronične vnetne črevesne bolezni. Imajo namreč to prednost, da ima celiakija jasno postavljene in objektivne diagnostične kriterije (15).

EPIDEMIOLOGIJA CELIAKIJ V EVROPI

Vse od leta 1950 so bile opravljene številne epidemiološke študije celiakije v otroški dobi. Rezultati študij se med seboj razlikujejo. Ena najstarejših objavljenih študij, iz leta 1950, je opisovala kumulativno incidenco za omenjeno obdobje za Anglijo in Wales 1/8.000, med-

tem ko je bila izračunana incidenca za Škotsko nižja, 1/4.000 (19). Diagnoza je v tem obdobju temeljila na prisotnosti tipične klinične simptomatike (kronična diareja, meteorizem, nenapredovanje), potrjena pa je bila z zapletenimi, velikokrat nespecifičnimi testi.

Zavedanje o obstoju bolezni je močno porastlo po letu 1960 s pojavom specifičnih testov za malabsorpcijo in dostopnostjo biopsije za otroke. Posledično so v tem času številne študije poročale o porastu kumulativne incidence celiakije, ki je v sredini 70. let dosegla vrh z vrednostmi 1/400–450. O tem so poročale raziskave iz Irske, Škotske in Švice (20–22). Ta porast kumulativne incidence je povzročil spremembe v prehranjevanju otrok, in to na podlagi hipoteze, da bi lahko kasnejša izpostavitve dojenčka glutenski prehrani preprečila začetek razvoja bolezni. Prvič po 25 letih so v Veliki Britaniji in na Irskem poročali o padcu kumulativne incidence (23, 24). Seveda je bil ta padec posledica kasnejšega izpostavljanja dojenčka glutenu in je bil zmoten. Kasnejše raziskave so namreč pokazale, da je zmanjšanju števila dojenčkov s tipično simptomatiko sledil porast števila atipičnih oblik celiakije, pri katerih so se simptomi pojavljali kasneje v otroštvu ali celo v odrasli dobi (25). Odkritje specifičnih protiteles pri bolnikih s celiakijo je omogočila manjšo invazivnost diagnostičnih postopkov, hkrati pa njihova visoka občutljivost in specifičnost ni zmanjšala zanesljivosti diagnostike celiakije. Prav tako je neinvazivnost seroloških testov omogočila širše raziskave, raziskave zdrave populacije. Ti presejalni testi so pokazali bolj homogeno razporeditev celiakije znotraj držav Evrope. Pokazali so tudi, da je celiakija ena najpogostejših kroničnih bolezni nasploh. Rezultati presejalne študije v Italiji, ki je zajela več kot 17.000 šolskih otrok, so ocenili prevalenco celiakije na 1/184 prebivalcev in razmerje med diagnosticiranimi in nediagnosticiranimi primeri celiakije na 1 : 7, kar pomeni, da ostane večina primerov s celiakijo neodkritih, če jih aktivno ne iščemo (26). Tako je v zadnjih letih postalo očitno, da primeri s klinično manifestno obliko celiakije predstavljajo le majhen delež celotne populacije s celiakijo.

EPIDEMIOLOGIJA CELIAKIJE V SLOVENIJI

Leta 1990 se je na 23. sestanku ESPGHAN v Amsterdamu oblikovala delovna skupina, ki je dobila nalogo, da izpelje multicentrično študijo o pogostosti prepoznavnih primerov celiakije v Evropi. Prvotni rezultati te študije so bili predstavljeni leto dni kasneje, na 24. sestanku ESPGHAN v Londonu, še eno leto kasneje pa so v Bruslju predstavili končne rezultate, ki so tudi objavljeni v knjigi Epidemiologija celiakije (27). V to multicentrično študijo je bil vključen tudi Univerzitetni klinični center (UKC) Maribor. Incidenca celiakije v severovzhodni (SV) Sloveniji je bila doslej analizirana za obdobje od leta 1975 do leta 1999. V obdobju od leta 1975 do leta 1989 je bil ugotovljen porast kumulativne incidence celiakije v otroški dobi od 0,65 do 1,73, medtem ko je bila starost otrok ob postavljeni diagnozi nižja od dveh let. Prevladovali so tipična klinična simptomatika, in sicer kronična driska, distendiran trebuh in nenapredovanje. V obdobju od leta 1989 do leta 1999 je bil ugotovljen še dodatni porast kumulativne incidence na 1,81. Prav tako je bil ugotovljen porast starosti ob diagnozi, medtem ko se najpomembnejši simptomi niso spremenili (28, 29). Naša raziskava je tako nadaljevanje multicentrične študije, ki se je začela leta 1990. V raziskavi smo želeli prikazati primerjavo naših rezultatov z rezultati prejšnjih raziskav kot tudi z rezultati raziskav v drugih evropskih državah, prav tako smo želeli prikazati rezultate diagnostičnih metod in genetske značilnosti bolnikov s celiakijo v severovzhodni Sloveniji.

NAMEN

Namen naše raziskave je bil oceniti kumulativno incidenco celiakije v otroški dobi v severovzhodni Sloveniji za obdobje od leta 1999 do leta 2009. Pri bolnikih, vključenih v raziskavo, smo želeli ugotoviti starost ob postavitvi diagnoze celiakije ter klinične značilnosti ob prvi prezentaciji bolezni. Želeli smo ugotoviti, ali se pri naših bolnikih pogosteje pojavlja tipična ali atipična oblika bolezni. Zanimalo nas je, ali je občutljivost seroloških testov slabša pri bolnikih z blažjo stopnjo atro-

fije sluznice ozkega črevesa. Poleg tega smo želeli ugotoviti, koliko naših bolnikov s spremembami ozkega črevesa, značilnimi za celiakijo, in s pozitivno serologijo, je nosilec za celiakijo značilnih zapisov za HLA-gene.

METODE

Zasnova raziskave

Raziskavo smo izvedli na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor, na Odseku za gastroenterologijo in prehrano. Za raziskovalno obdobje od leta 1999 do leta 2009 smo s pomočjo Statističnega urada Republike Slovenije zbrali demografske podatke o številu prebivalcev za področje SV Slovenije. Podatke o številu živorojenih otrok med letoma 1999 in 2009 smo pridobili na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Celje, Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj in v Porodnišnici Maribor.

V študijo SV Slovenije smo zajeli vse otroke, rojene na območju mariborske regije, ki zajema 2.169,6 km² in šteje 310.743 prebivalcev, ter območje celjske regije, ki zajema 2.383,9 km² in kjer živi 253.574 prebivalcev (29).

V raziskavo smo vključili vse bolnike s postavljeno diagnozo celiakije v zemljepisnem območju severovzhodne Slovenije. Vključitveni kriteriji za našo raziskavo so bili:

- rojen v SV Sloveniji med letoma 1999 in 2009,
- klinična slika,
- prisotnost seroloških označevalcev za celiakijo,
- biopsija sluznice tankega črevesja in prisotnost značilnih histoloških sprememb in
- celiakija, diagnosticirana med letoma 1999 in 2009.

Pri načrtovanju raziskave smo upoštevali načela Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku in načela slovenskega Kodeksa medicinske deontologije.

Klinične metode

Retrospektivno smo pregledali vso klinično dokumentacijo o poteku bolezni in pridobili podatke o kliničnih značilnostih pri posameznih bolnikih. Natančno smo opredelili vse

simptome in znake, ki so povezani s celiakijo. Zbirali smo podatke o glavnih oziroma vodilnih simptomih v začetku bolezni in starosti ob pojavu le-teh. Simptomi so bili razdeljeni v dve skupini: tipični (diareja, meteorizem, ponavljajoče se trebušne kolike, neješčnost, bruhanje, zaprtost, izguba podkožnega maščevja, zastoj v rasti, anemija) ter atipični (nizka rast, kožne spremembe, jetrne bolezni, bolezni ščitnice, pomanjkanje imunoglobulinov, brez simptomov). Anemijo smo definirali kot vrednost hemoglobina pod 110 g/l. Prav tako smo zbirali podatke o starosti ob prvi postavitvi diagnoze. V anamnestične podatke smo vključili podatke o družinski anamnezi ter pojavu avtoimunskih bolezni v družini.

Na Pediatrični kliniki UKC Maribor se biopsije ozkega črevesa opravlja od leta 1976, od takrat se tudi vodi vsakoletni seznam novo diagnosticiranih bolnikov. Tako so podatki vseh prvih sprejemov zaradi celiakije natančno registrirani in menimo, da nam je uspelo zajeti vse diagnosticirane primere celiakije.

Vsem preiskovancem smo odvzeli vzorec venske krvi za določevanje seroloških označevalcev za celiakijo (EMA, tTG) in določitev zapisa za HLA-DQ2 in HLA-DQ8, vsem preiskovancem smo opravili biopsijo sluznice ozkega črevesa.

Biopsija sluznice ozkega črevesa

Biopsijo sluznice ozkega črevesa smo opravili endoskopsko, odvzetih je bilo štiri do pet biopotov iz predela dvanajstnika. V večini tujih raziskav se uporablja klasifikacija po Marshu, ki spremembe črevesne sluznice pri celiakiji deli v štiri stopnje. Številni avtorji pa so mnenja, da je primernejša poenostavljena klasifikacija z manj stopnjami (4). Leta 2005 je bila predlagana klasifikacija, ki je določala tri stopnje sprememb sluznice tankega črevesa pri bolnikih s celiakijo (8). Te stopnje so delna, zmerna in popolna atrofija. Leta 2007 je bila opravljena raziskava, kjer je šest strokovnjakov na področju patologije pregledalo 60 različnih vzorcev biopsije ozkega črevesa. Rezultati so pokazali, da je predlagana tristopenjska klasifikacija dala natančnejše rezultate, saj so se le-ti med strokovnjaki patologji veliko manj razlikovali kot pri klasifikaciji po Marshu. Histološke prepa-

rate smo tako ocenili po modificirani Marshevi klasifikaciji oz. klasifikaciji po Villanciju iz leta 2007 (31).

Laboratorijske metode

Za analizo prisotnosti serumskih protiteles smo uporabili svež ali zamrznjen serum. Analize smo izvedli na Oddelku za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor. Vzorce krvi, odvzete z venko punkcijo, smo najprej pustili koagulirati in jih nato centrifugirali pri 3.000 g. Pri vseh preiskovancih smo izključili morebitno pomanjkanje imunoglobulinov A.

Antiendomizijska protitelesa

Antiendomizijska protitelesa razreda IgA smo dokazovali z metodo indirektno imunofluorescence. V naši raziskavi smo uporabili preparat *Antiendomysium* (Eurospital, Trst, Italija), kjer smo kot antigensko osnovo uporabili distalni del opičjih požiralnikov.

Protitelesa proti tkivni transglutaminazi

Protitelesa proti tkivni transglutaminazi razreda IgA smo določali s pomočjo metode ELISA (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*). V naši raziskavi smo protitelesa določali s komercialnim pripravkom Eu-tTG IgA® (Eurospital, Trst, Italija).

Genetske metode

Za analizo prisotnosti zapisa za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 smo uporabili genomsko DNA, izolirano iz levkocitov periferne venske krvi. Preiskavo smo rutinsko izvajali v Laboratoriju za medicinsko genetiko UKC Maribor.

Za določanje prisotnosti zapisa za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 smo uporabili metodo PCR. Preiskavo smo opravili s pomočjo komercialnega pripravka OLERUP DQ Low Resolution Kit® (GenoVision, QUIAGEN Vertriebs GmbH, Dunaj, Avstrija).

Statistične metode

Za statistično analizo posameznih dejavnikov smo izračunali porazdelitve v odstotkih za opisne spremenljivke in srednje vrednosti ter standardne odklone za numerične spremenljivke. Kumulativno incidenco, tj. število primerov celiakije na 1.000 živorojenih otrok,

smo izračunali za vsako kohorto rojstev v SV Sloveniji. Vplive posameznih dejavnikov na pojav bolezni smo analizirali na podlagi χ -kvadrat testa (Pearson). Statistično analizo smo izdelali s programskim paketom SPSS 15.0. P-vrednost pod 0,05 je predstavljala statistično pomembnost.

REZULTATI

V obdobju 1999–2009 se je v mariborski regiji rodilo 41.018 otrok, v celjski regiji smo zabeležili 20.640 rojstev. Kriterije za vključitev v našo raziskavo je izpolnjevalo 72 otrok, od tega 30 moških (41,7 %) in 42 žensk (58,3 %). Povprečna starost ob prvi diagnozi je večja od dveh let, znaša $2,54 \pm 2,02$ let. Ob postavitvi diagnoze je bilo 42 bolnikov starih ≤ 2 leti (58,3 %). Starost ob prvi diagnozi je višja pri ženskah kot pri moških (tabela 1).

Kumulativna incidenca

Kumulativna incidenca v mariborski regiji od leta 1999 do leta 2004 narašča, nato se ustali in leta 2009 znaša 1,02. Porast kumulativne incidence celiakije opazamo v opazovanem obdobju v celjski regiji, kjer leta 2009 znaša 1,46 (tabela 2, slika 1).

Klinična slika

Pri bolnikih s celiakijo v SV Sloveniji pogosteje opazamo tipično klinično sliko bolezni, ki je prisotna pri 58 % preiskovancev.

Tabela 1. Struktura preiskovancev s celiakijo po spolu in dopolnjena leta starosti ob prvi diagnozi od leta 1999 do 2009.

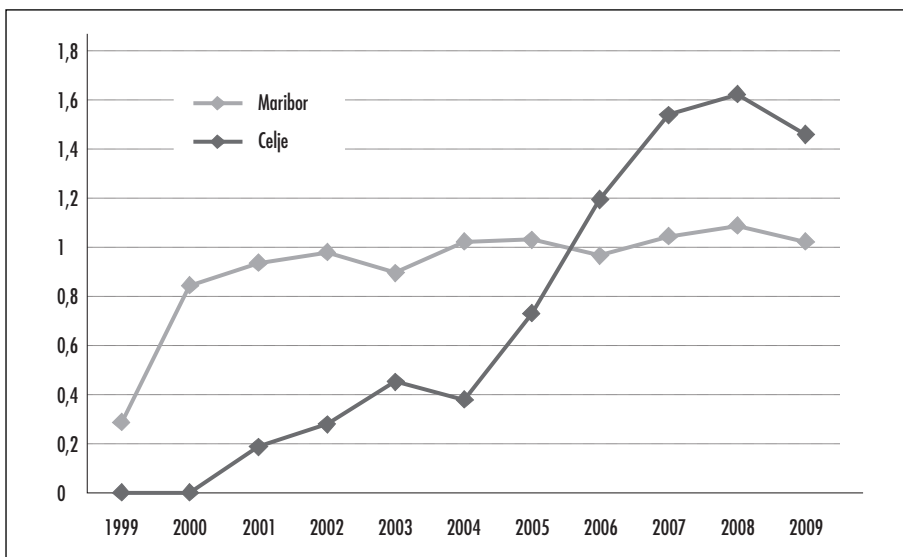
Spol	Število	Starost ob prvi diagnozi (leta)
Moški	30	$1,96 \pm 2,11$
Ženske	42	$2,60 \pm 2,01$
Skupno	72	$2,54 \pm 2,02$

Ob prvi postavitvi diagnoze so imeli naši preiskovanci najpogosteje težave zaradi trebušnih kolik (33 % preiskovancev), kronične driske (31 % preiskovancev), meteorizma (26 % preiskovancev), neješčnosti (19 % preiskovancev), zaprtosti (18 % preiskovancev) in zastoja v rasti (17 % preiskovancev), nekoliko redkeje so se pojavljali bruhanje, anemija. Pri nekaterih otrocih smo opazili atipično klinično sliko, sicer v manjšem odstotku. Nekaj preiskovancev je bilo ob postavitvi diagnoze brez težav, gre za družinske člane (tabela 3). Pri preiskovancih z atipično obliko smo opazili tudi rezistentno anemijo, kožne spremembe, nizko rast, boleznj ščitnice (slika 2).

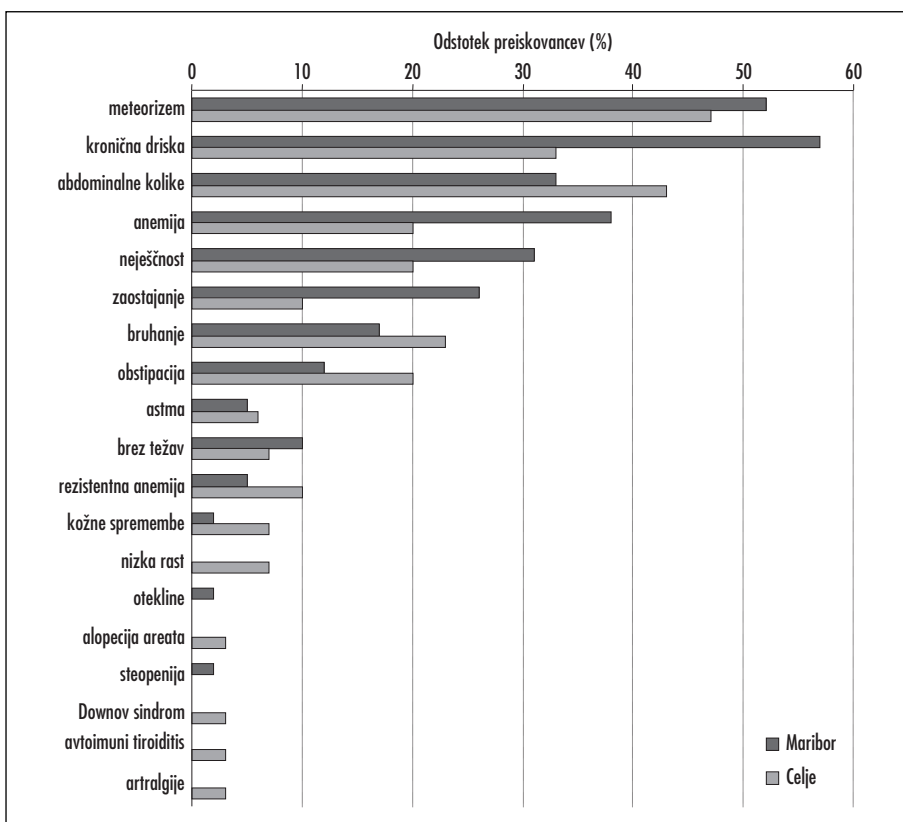
Klinična slika je pri bolnikih s celiakijo lahko zelo pestra. Polovica preiskovancev (50 %) je imela težave zaradi meteorizma. Pogosta težava je bila tudi kronična driska, ki je bila med preiskovanci iz mariborske regije prisotna pri 57 %, med preiskovanci iz celjske regije je bila prisotna pri 33 % bolnikov. Trebušne kolike je imelo 33 % preiskovancev iz mariborske in 43 % preiskovancev iz celjske regije.

Tabela 2. Kumulativna incidenca celiakije za kohorte rojstev v severovzhodni Sloveniji v letih 1999–2009. Leto – leto rojstva, ŽR – število živorojenih otrok, N – število otrok, pri katerih se je razvila celiakija, KIC – kumulativna incidenca celiakije.

LETO	Maribor			Celje		
	N	ŽR	KIC	N	ŽR	KIC
1999	1	3.468	0,28	0	1.840	0
2000	5	3.634	0,84	0	1.815	0
2001	4	3.596	0,93	1	1.753	0,18
2002	4	3.596	0,98	1	1.817	0,28
2003	2	3.661	0,89	2	1.660	0,45
2004	6	3.619	1,02	0	1.719	0,37
2005	4	3.709	1,03	5	1.747	0,73
2006	2	3.731	0,96	8	1.918	1,19
2007	6	3.654	1,04	8	2.015	1,53
2008	6	4.184	1,09	5	2.237	1,62
2009	2	4.116	1,02	0	2.119	1,46



Slika 1. Kumulativna incidenca celiakije v mariborski in celjski regiji.



Slika 2. Klinična slika bolnikov s celiakijo v severovzhodni Sloveniji.

Tabela 3. Pogostost simptomov pri bolnikih s celiakijo ob postavitvi diagnoze.

Simptomi	%
trebušne kolike	33
kronična driska	31
meteorizem	26
neješčnost	19
zaprtost	18
zastoj v rasti	17
bruhanje	17
brez težav	8
rezistentna anemija	6
anemija	3

30,5 % preiskovancev je imelo anemijo. Pri 26 % naših preiskovancev smo opazili neješčnost, z bruhanjem ali zaprtostjo je imelo težave 26 % preiskovancev. Zastoj v rasti smo opazili pri 19 % preiskovancev, rezistentno anemijo pri 7 % preiskovancev. Redkeje se je pojavljala astma (5,5 % preiskovancev), kožne spremembe (4 % preiskovancev) in nizka rast (3 % preiskovancev). Pri enem preiskovancu smo opazili otekline, prav tako je po en preiskovanec imel alopecijo areato, osteopenijo, artralgijske, en preiskovanec pa je imel Downov sindrom in avtoimunski tiroiditis. Brez težav je bilo 8 % preiskovancev (slika 2).

Družinske anamneze so pri več kot polovici brez posebnosti. Pri 13 % preiskovancev je potrjena celiakija pri bližnjih sorodnikih (starši, sorojenci), pri 5,5 % preiskovancev je potrjena celiakija pri starih starših, bratrančih ali sestričnih. 14 % preiskovancev ima v ožjem sorodstvu bolnika z astmo ali znano alergijo. Mati enega preiskovanca ima ulcerozni kolitis, oče enega preiskovanca ima Crohnovo bolezen, stari starš enega preiskovanca ima multiplo sklerozo in en sladkorno bolezen tipa I.

Biopsija sluznice ozkega črevesa

Biopsijo sluznice ozkega črevesa smo opravili pri 69 bolnikih. Vsi preiskovanci so imeli vidne spremembe črevesa, značilne za celiakijo. Pri 54 preiskovancih (78 %) je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa, 6 preiskovancev je imelo delno atrofijo in 9 preiskovancev zmerno atrofijo sluznice ozkega črevesa (slika 3).

Serološki testi

Test dokazovanja prisotnosti tTG smo opravili pri 70 od 72 bolnikov. Pri 66 preiskovancev (94,3 %) smo potrdili prisotnost protiteles proti tTG, pri štirih preiskovancih je bil test negativen. Vsi, pri katerih je bil test negativen, so bili mlajši od dveh let. Prisotnost EMA smo dokazovali pri vseh 72 preiskovancev. Pozitivne rezultate smo dobili pri 65 preiskovancev (90,3 %). Pri 7 preiskovancev so bili testi negativni, od tega je bilo pet preiskovancev z negativnim testom mlajših od dveh let. Protitelesa EMA razreda IgA so bila značilno pogosteje povišana pri preiskovancih, pri katerih je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa ($p = 0,015$). Vrednosti protiteles tTG razreda IgA niso bile značilno višje pri preiskovancih, pri katerih je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa ($p > 0,05$).

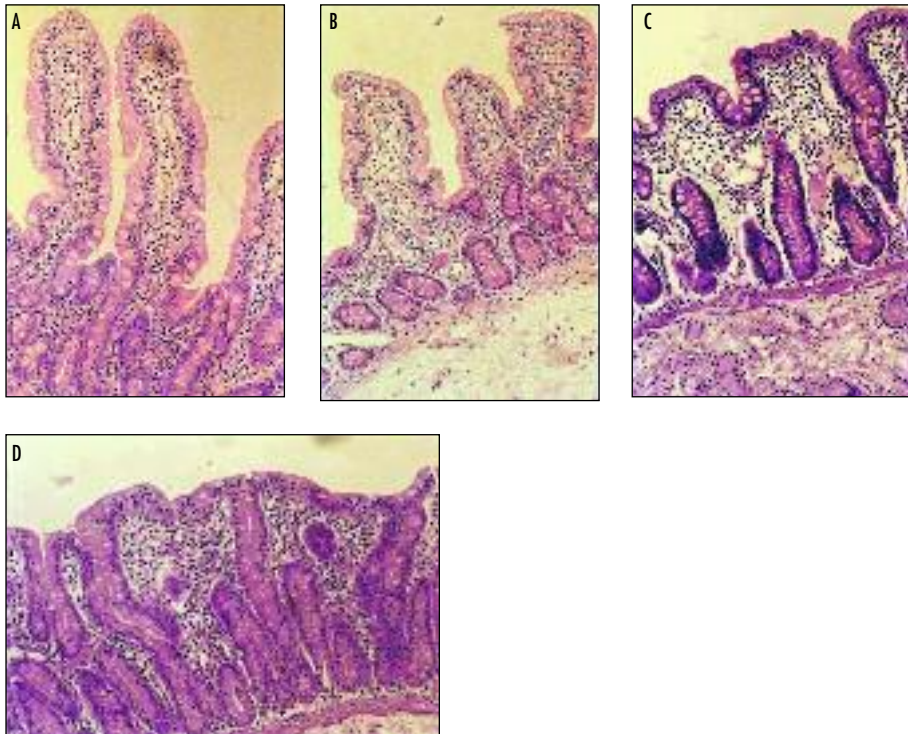
Genetski testi

64 bolnikov (93 %) nosi zapis za HLA-DQ2, od tega jih je 7 nosilec zapisa za HLA-DQ2 in tudi zapisa za HLA-DQ8. Vseh pet preiskovancev, pri katerih so bili genetski testi za ta zapis negativni, je nosilec drugega značilnega zapisa za celiakijo HLA-DQ8 (tabela 4).

Med preiskovanci, pri katerih je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa, in med preiskovanci z zmerno oz. delno atrofijo sluznice ozkega črevesa ni bilo zna-

Tabela 4. Prisotnost za celiakijo značilnih zapisov pri naših bolnikih s celiakijo. DQ2 in DQ8 – molekuli iz skupine humanih levkocitnih antigenov.

	DQ2 pozitivni DQ8 negativni	DQ2 negativni DQ8 pozitivni	DQ2 pozitivni DQ8 pozitivni	DQ2 negativni DQ8 negativni
Število bolnikov	57	5	7	0
% bolnikov	83	7	10	0



Slika 3. Stopnje atrofije sluznice ozkega črevesa. A – normalna sluznica, B – delna atrofija sluznice ozkega črevesa, C – zmerna atrofija sluznice ozkega črevesa, D – popolna atrofija sluznice ozkega črevesa (4).

čilnih razlik v prisotnosti zapisa za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 ($p = 0,072$).

Med skupino preiskovancev z zapisom za HLA-DQ2 in skupino preiskovancev z zapisom za HLA-DQ8 ni bilo značilnih razlik v vrednosti protiteles EMA-razreda IgA ($p > 0,05$). Prav tako ni bilo značilnih razlik med skupino preiskovancev z zapisom za HLA-DQ2 in skupino preiskovancev z zapisom za HLA-DQ8 v vrednosti protiteles tTG-razreda IgA ($p > 0,05$).

RAZPRAVA

V raziskavo smo vključili vse bolnike s postavljenjo diagnozo celiakije v zemljepisnem območju SV Slovenije, ki so izpolnjevali naše vključitvene kriterije. Skupno smo na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor odkrili 72 bolnikov, ki so omenjene vključitvene kriterije izpolnjevali. Povprečna starost naših bolnikov ob prvi diagnozi je višja od dveh let. V opravljeni raziskavi v osemdesetih letih 20. stolet-

ja je bila starost otrok ob postavljeni diagnozi v SV Sloveniji nižja od dveh let, v obdobju od leta 1989 do leta 1999 pa je bil ugotovljen porast starosti ob diagnozi nad dve leti (27–29). V SV Sloveniji se povprečna starost ob postavitvi diagnoze v zadnjih dvajsetih letih ni preveč spremenila, ostaja višja od dveh let (znaša 2,54 let). Do podobnih rezultatov prihajajo tudi drugod po Evropi. Zanimiva so poročila s Finske, kjer so ugotovili, da je bilo v šestdesetih letih 20. stoletja 80–90 % vseh novoodkritih primerov celiakije pred drugim letom starosti, v osemdesetih pa je bilo prav nasprotno: novoodkritih bolnikov s celiakijo, starih do dveh let, so ugotovili le 7 %, med drugim in sedmim letom starosti 32 %, kar 66 % pa je bilo ugotovljenih v starosti nad sedem let (32). Tudi na Švedskem opažajo velik porast povprečne starosti ob postavitvi diagnoze; v sedemdesetih in osemdesetih letih 20. stoletja je bila povprečna starost novoodkritih primerov 1,1 leto, leta 1997

pa kar 3,7 leta (33). V Španiji porast povprečne starosti ob diagnozi ni tako velik, v osemdesetih letih 20. stoletja je bila povprečna starost 3,11 let, v devetdesetih letih pa 3,66 let (34).

V eni od prvih epidemioloških študij celiakije v Evropi so prikazani podatki o incidenci celiakije, ki je bila v Angliji in Walesu 1/8.000 in na Škotskem 1/4.000 (18). Diagnoza je takrat temeljila na prisotnosti tipične klinične simptomatike in laboratorijskih metodah za dokazovanje malabsorpcije. Uporaba peroralne biopsije ozkega črevesa in kasneje kriterijev združenja ESPGHAN za diagnostičiranje celiakije je pomembno vplivala na kumulativno incidenco celiakije, ki je do sredine 70. let značilno narasla, najvišjo incidenco so ugotavljali na Irskem (1/514) in v Avstriji (1/419) (20, 35). Temu je sledil padec incidence, padajoč trend je bil najbolj izrazit v Veliki Britaniji in na Irskem (23, 24). V 80. letih je bil padec ugotovljen tudi v Nemčiji, na Madžarskem, v Španiji in na Portugalskem (36). Na Finskem so ugotavljali upad incidence pri otrocih, mlajših od dveh let, ter porast incidence kasneje v otroštvu (37). Na Švedskem je kumulativna incidenca celiakije sredi 80. let narasla z 1/1.000 na 1/250 le v nekaj letih, nato pa sredi 90. let padla na 1,7/1.000 (33). Kumulativna incidenca celiakije v severovzhodni Sloveniji je bila doslej analizirana za obdobje od leta 1975 do leta 1998. Leta 1975 je znašala 1/2.000, nato opazujemo porast kumulativne incidence na 1/780 otrok leta 1989, ter še dodaten porast na 1/550 otrok leta 1998 v Mariboru oziroma 1/750 v Celju (27–29).

V Mariboru kumulativna incidenca celiakije leta 2009 znaša 1/980 otrok, v Celju 1/680 otrok. Kumulativna incidenca celiakije v SV Sloveniji se je tako ustalila, saj so vrednosti v celjski regiji ostale skoraj enake, medtem ko v mariborski regiji opazamo celo blag upad kumulativne incidence. Rezultati naše raziskave kažejo, da tudi Slovenija sledi trendu upadanja kumulativne incidence, ki je bil v drugih deželah Evrope opazen konec 20. stoletja. Vzrok, zakaj je ta trend v Sloveniji opazen toliko pozneje, ni znan. Nekaj lahko prispeva heterogenost razporeditve celiakije znotraj držav Evrope. Prehrana otrok se v analiziranem obdobju ni bistveno spreminjala. Od leta 1985 v Sloveniji priporočamo uvajanje žitaric v prehrano otrok po

šestem mesecu starosti, s promocijo dojenja in UNICEF-ovim projektom Novorojenčkom prijazne bolnišnice pa je trend dojenja v Sloveniji v stalnem porastu in vse več je otrok, ki so dojeni več kot šest mesecev (28, 29). Morda je doktrina o prehrani dojenčka potrebovala dalj časa, da jo je širša javnost sprejela in bomo tudi v Sloveniji v prihodnosti zaradi kasnejšega uvajanja glutena v prehrano otrok pričali porastu incidence celiakije pri starejših otrocih in v odrasli dobi.

Odkritje specifičnih protiteles pri bolnikih s celiakijo je omogočilo manjšo invazivnost diagnostičnih postopkov ter širše raziskave, presejanje zdrave populacije. Rezultati presejalne študije v Italiji so ocenili razmerje med diagnosticiranimi in nediagnosticiranimi na 1 : 5 do 1 : 13, prevalenco celiakije pa na 1/184 prebivalcev (26). Če predvidevamo, da je tudi v Sloveniji razmerje med diagnosticiranimi in nediagnosticiranimi bolniki podobno, lahko ocenimo prevalenco celiakije v Sloveniji na 1/140–100, kar je primerljivo s podatki iz drugih držav (38–40). Pri bolnikih s celiakijo v SV Sloveniji pogosteje opazamo tipično klinično sliko bolezni s kronično drisko, distendiranim trebuhom, izgubo teže in nenapredovanjem, ki je ob prvi prezentaciji bolezni prisotna pri 58 % otrok. Podobni rezultati prihajajo tudi iz nekaterih evropskih držav (Španija, Švedska in Nizozemska), medtem ko iz drugih držav poročajo o pogostejšem pojavljanju atipične klinične slike v zadnjih letih (34, 41, 42). V Sloveniji so v obdobju od leta 1975 do 1989 prevladovali klasični simptomi, kar se tudi v obdobju od leta 1989 do 1998 ni spremenilo (27–29). Prevladovanje tipične klinične slike pri nas lahko morda pripišemo slabšemu prepoznavanju atipičnih oblik bolezni na primarnem nivoju, kjer pediatri bolnike s tipičnimi simptomi prepoznajo, bolnike z atipično celiakijo, pri katerih so prisotni ekstraintestinalni simptomi, pa spregledajo.

Vsi bolniki, pri katerih smo biopsijo opravili, so imeli vidne spremembe črevesa, značilne za celiakijo. Kar pri 54 bolnikih (78 %) je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa.

V serumu bolnikov s celiakijo lahko odkrijemo prisotnost različnih protiteles, ki jih imenujemo serološki označevalci celiakije.

Dandanes so v diagnostiki celiakije najpomembnejša protitelesa tTG (4). V veliki večini se pri bolnikih s celiakijo še določa EMA-protitelesa, je pa zadnje tri do štiri leta opaziti tendenco k opuščanju rutinskega določanja EMA-protiteles. Vzrokov za to je več, med njimi so predvsem visoka cena, časovno zahtevni protokoli določanja prisotnosti protiteles, ki so tako neprimerni za uporabo v presejalnih študijah, in pa slaba občutljivost pri bolnikih s celiakijo, mlajših od dveh let (43).

Naši rezultati so potrdili pomembno diagnostično vrednost seroloških testov pri bolnikih s celiakijo. Na podlagi rezultatov pri naših bolnikih lahko vidimo, da sta testa za določanje prisotnosti t-TG-protiteles in EMA-protiteles pri starejših od dveh let zelo občutljiva in specifična. Razvidna pa je slabša občutljivost za določanje EMA- in tudi t-TG-protiteles pri otrocih, mlajših od dveh let. Leta 2008 so v Italiji izvedli raziskavo s 359 otroki, od tega jih je bilo 100 mlajših od dveh let. Pri vseh je bila diagnoza postavljena na podlagi za celiakijo značilnih sprememb sluznice ozkega črevesa in izboljšanja klinične simptomatike po uvedbi brezglutenske diete. Rezultati seroloških testov pa so pokazali nekoliko slabšo občutljivost pri določanju protiteles EMA in tTG pri mlajših od dveh let v primerjavi z otroki, starimi dve leti ali več (44).

Rezultati primerjav med stopnjo atrofije sluznice ozkega črevesa in prisotnostjo pozitivnih seroloških označevalcev niso v celoti potrdili naših domnev, da je občutljivost seroloških testov slabša pri bolnikih z blažjo stopnjo atrofije sluznice ozkega črevesa. Protitelesa EMA so bila značilno pogostejše povišana pri otrocih, pri katerih je bila prisotna popolna atrofija sluznice ozkega črevesa, medtem ko vrednosti protiteles tTG ne.

Domnevo smo postavili na podlagi preteklih raziskav, ki so potrdile slabšo občutljivost seroloških testov pri bolnikih z blažjimi spremembami sluznice ozkega črevesa, tako pri določanju EMA- kot tudi tTG-protiteles (45, 46). Naši rezultati se v primeru določanja EMA-protiteles ujemajo z nekaterimi raziskavami, opravljenimi v tujini. Rezultati primerjav med stopnjo atrofije sluznice ozkega črevesa in prisotnostjo tTG-protiteles pa v našem primeru kažejo visoko negativno napovedno vrednost in tudi možno diagno-

stično pomembnost tega serološkega testa ter so tako v nasprotju z nekaterimi objavljenimi raziskavami. Le-te zagovarjajo biopsijo sluznice ozkega črevesa kot zlati standard v diagnostiki celiakije, saj je dobro znano, da občutljivost in specifičnost seroloških testov nista zagotovi. Z negativnimi serološkimi testi tako ne moremo zanesljivo ovreči diagnoze celiakije. Pri bolnikih s sumljivo klinično simptomatiko je še vedno treba opraviti biopsijo sluznice ozkega črevesa (47). Spet druge raziskave pa se ujemajo z našimi izsledki in hkrati poudarjajo manj pomembno vlogo biopsije sluznice ozkega črevesa v diagnostiki celiakije. Znano je namreč, da obstajajo številni bolniki s celiakijo, pri katerih se od glutena odvisni simptomi in protitelesa, značilna za celiakijo, pojavijo še pred razvojem atrofičnih sprememb sluznice ozkega črevesa (48).

Razvoj in napredki molekularne biologije so močno pripomogli k prepoznavi genetske podlage bolezni. Zelo dobro je poznana povezava z nekaterimi HLA-aleli. Številne študije so dokazale, da je več kot 90 % bolnikov nosilcev alelov HLA-DQ2, v primerjavi z zdravimi kontrolami, pri katerih je ta zapis prisoten le v 20–30 % (49). Večina preostalih bolnikov pa je nosilec zapisa HLA-DQ8. Zaradi močne povezave med prisotnostjo omenjenih HLA-alelov in diagnozo celiakije je določanje teh alelov v diagnostiki celiakije izrednega pomena (7). Tudi v naši raziskavi smo pri bolnikih določali prisotnost značilnih zapisov za celiakijo. Kar 93 % naših bolnikov je nosilec zapisa HLA-DQ2, 7 % bolnikov, pri katerih so bili genetski testi za ta zapis negativni, pa je nosilec drugega značilnega zapisa za celiakijo, HLA-DQ8. Ker pa nosi zapis HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 zapis več kot 30 % celotne populacije v zahodni Evropi in tudi v Sloveniji, ima metoda v diagnostiki celiakije izredni pomen predvsem zaradi visoke negativne napovedne vrednosti (7).

Navkljub napredkom v diagnostiki celiakije in navkljub ugotovitvam, ki smo jih dokazali tudi v naši raziskavi, da imajo tako serološki kot tudi genetski testi v diagnostiki celiakije pomembno vlogo, ostaja biopsija sluznice še vedno zlati standard v diagnostiki. Negativni serološki testi nas tako ne smejo odvrniti od izvedbe biopsije ozkega črevesa pri bolni-

ku, pri katerem je postavljen sum na celiakijo na podlagi klinične simptomatike.

Številne raziskave so potrdile, da je za diagnozo celiakije pri bolnikih, pri katerih obstaja klinični sum za obstoj te bolezni, zadostna določitev EMA- ali tTG-protiteles, ki ji sledi potrditev z opravljeno biopsijo sluznice ozkega črevesa, primeren, učinkovit, zadosten in ekonomsko sprejemljiv način diagnosticiranja, tudi na primarni ravni. Dobro bi bilo tudi, da bi se pri bolnikih s stanji, ki so pogosto povezana z razvojem celiakije, izvedla presejalna testiranja. Ta stanja so: sorodniki v prvem kolenu, dermatitis herpetiformis, nepojasnjena sideropenična anemija, avtoimunski tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, hipoplazija zobne sklenine, avtoimuni hepatitis, patološki jetrni testi, nizka rast, zaostala puberteta, Downov sindrom in nepojasnjena osteoporozna (47). Ta presejalna testiranja so vsekakor bolj priporočljiva od masovnih presejalnih testiranj zdrave populacije, četudi celiakija zadostuje pogojem presejalnih testiranj vsaj iz naslednjih razlogov: gre za zelo pogosto bolezen, obstajajo razmeroma enostavni, dostopni in natančni testi za potrditev diagnoze, zdravljenje bolezni je poznano in učinkovito, breme zapletov, ki nastanejo pri nezdravljeni celiakiji, je veliko. Kljub vsemu temu pa so še vedno neznani učinkovitost, dostopnost in stroški masovnih testiranj. Poleg tega pa tudi ni dokazov, da bi ta masovna testiranja zmanjšala morbiditeto in mortaliteto (47).

V nalogi smo se osredotočili na SV del Slovenije. Podatki iz drugih slovenskih regij so zelo skopi, zaradi česar naših podatkov nimamo s čim primerjati, prav tako pa ne moremo

posplošiti rezultatov na vso državo. Šibka točka naše raziskave je tudi to, da nimamo kohorte zdravih preiskovancev, s katerimi bi lahko dobljene rezultate primerjali.

V prihodnosti bi bilo dobro razširiti raziskavo na področje celotne Slovenije. Zanimivo bi bilo opazovati, ali obstajajo v pojavnosti bolezni razlike med posameznimi regijami. Prav tako bi bilo v bodoče raziskave dobro vključiti tudi starejšo populacijo. Dobro je namreč znano, da se veliko primerov celiakije diagnosticira šele v pozni starosti. S tem bi pridobili natančnejše podatke o dejanski pogostosti bolezni na naših tleh. Zanimive so tudi študije na področju genetike, ki so odkrile veliko drugih ne-HLA-genov, vpletenih v patogenezo celiakije. Razširjene raziskave na področju genetike bi lahko tudi na naših tleh pripomogle k boljšemu poznavanju mehanizmov same bolezni, k poznavanju etiopatogeneze celiakije, in morebiti tudi k odkritju novih načinov zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Kumulativna incidenca celiakije v Sloveniji se je ustalila, še več, opazamo celo blag trend upadanja kumulativne incidence v mariborski regiji. Prav tako smo ugotovili, da je pri bolnikih s celiakijo v severovzhodni Sloveniji še vedno pogostejše prisotna tipična klinična slika bolezni s kronično drisko, distendiranim trebuhom in nenapredovanjem. Rezultati seroloških testov kažejo, da je občutljivost seroloških testov slabša pri bolnikih z blažjo stopnjo atrofije sluznice ozkega črevesa. Genetske analize kažejo, da je večina bolnikov nosilcev zapisa za HLA-DQ2.

LITERATURA

1. Schuppan D, Yvonne J, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137 (6): 1912-33.
2. Greco L, Romino R, Coto J, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002; 50 (5): 624-8.
3. Dolinšek J, Urlep D, Karell K, et al. The prevalence of coeliac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2004; 116 Suppl 2: 8-12.
4. Dolinšek J, Urlep-Žužej D, Mičetić-Turk D. Sodobni principi diagnostike celiakije. *Zdrav Vestn*. 2006; 75: 89-97.

5. Sollid ML, Lie AB. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3 (9): 843-51.
6. van Heel DA, Hunt K, Greco L, et al. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19 (3): 323-39.
7. Marsh MN. The mucosal pathology of gluten sensitivity. In: Marsh MN, ed. *Coeliac disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136-91.
8. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2005; 58 (6): 573-4.
9. Revised criteria for the diagnosis of celiac disease (CD). Proposed by the ESPGHAN [internet]. *Medicalcriteria.com*; c2005-2009 [citirano 2009 Feb 24]. Dosegljivo na: www.medicalcriteria.com
10. Chorzelski TP, Beutner EA, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol.* 1984; 111 (4): 395-402.
11. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med.* 1997; 3 (7): 797-801.
12. Nejad RM, Rostami K, et al. Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009; 18 (3): 285-91.
13. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, et al. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected coeliac disease. *Eff Clin Pract.* 2002; 5: 105-13.
14. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Proučevanje zdravja prebivalstva. In: Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M, eds. *Uvod v javno zdravje.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2007. p. 108-67.
15. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. In: Auricchio S, Visakorpi JK, et al. *Common food intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease.* Basel: Karger; 1992. p. 25-44.
16. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J.* 1980; 281 (625): 1258-60.
17. Logan RFA, Tucker G, Rifkind EA, et al. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-1979. *Br Med J.* 1981; 286 (6359): 95-7.
18. Szabo IRK, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *Br Med J.* 2007; 335 (7632): 1244-7.
19. Davidson LS, Fountain JR. Incidence of sprue syndrome; with some observation on the natural history. *Br Med J.* 1950; 1 (4663): 1157-61.
20. Myolette M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, et al. Incidence of coeliac disease in the West of Ireland. *Br Med J.* 1973; 1 (5855): 703-5.
21. Logan RF, Rifkind EA, Busuttill A, et al. Prevalence and incidence of coeliac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology.* 1986; 90 (2): 334-42.
22. van Stirum J, Baerlocher K, Fanconi A, et al. The incidence of coeliac disease in children in Switzerland. *Helv Paediatr Acta.* 1982; 37 (5): 421-30.
23. Littlewood JM, Crollick AJ, Richards IDG. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet.* 1980; 2 (8208-9): 1359-60.
24. Dossetor JF, Gibson AA, McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet.* 1981; 1 (8215): 322-3.
25. Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E, et al. Decreasing incidence of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1987; 62 (5): 465-8.
26. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta paediatr Suppl.* 1996; 412: 29-35.
27. Mičetič-Turk D. Epidemiologija celiakije v severovzhodni Sloveniji in drugih delih Evrope. *Slov Pediatr.* 1994; 1: 30-3.
28. Mičetič-Turk D, Kos M, Miksič, et al. Celiakija v otroški dobi: letno poročilo raziskovalnega projekta v letu 1997. Maribor, Ljubljana: Splošna bolnišnica Maribor in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1997.
29. Mičetič-Turk D, Kos M, Miksič, et al. Celiakija v otroški dobi: Letno poročilo raziskovalnega projekta v letu 1998. Maribor, Ljubljana: Splošna bolnišnica Maribor in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1998.
30. Spremljanje in presoja prostorskih vplivov sektorskih politik [internet]. Ljubljana: Projekt CRP V5-0310 2006-2008; [citirano 2010 Feb 19]. Dosegljivo na: <http://tia.uirs.si/regije.asp>
31. Corazza GR, Villanacci V, Zambell C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (7): 838-43.
32. Mäki M. Changing features of coeliac disease. In: Lohenen S, Collin P, Maki M, eds. *Changing features of coeliac disease.* Tampere. 1998: 1-6.
33. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (2): 165-71.
34. Lopez-Rodriguez MJ, Canal Macias ML, Lavado Garcia JM, et al. Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (2): 165-9.
35. Rossipal E. On the incidence of coeliac disease in Austria. A study comprising a nine year period. In: McConnell RB, ed. *The genetic of coeliac disease.* Lancaster: MTP Press; 1981. p. 23-7.

36. Cerf-Bensussan N, Cellier C, Heyman M, et al. Coeliac disease: An update on facts and questions based on the 10th International symposium on coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37 (4): 412–21.
37. Mäki M, Holm K. Incidence and prevalence of coeliac disease in Tampere: coeliac disease is not disappearing. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79 (10): 980–2.
38. Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bart Hosp Rep.* 1888; 24: 17–20.
39. Mäki M. Changing features of coeliac disease. In: Changing features of coeliac disease. Tampere. 1998: 1–6.
40. Greco L, Mäki M, Di Donato F, et al. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area. In: Auricchio S, Visakorpi JK, eds. *Common food intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease.* Basel: Karger; 1992. p. 25–44.
41. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child.* 1991; 66 (5): 608–11.
42. Hill I, Bhatnager S, Cameron DJS, et al. Working group on coeliac disease. In: Report of the working groups 2000. World congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition; 2000 Aug 5–9; Boston, Massachusetts, USA. p. 31–47.
43. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001; 120 (3): 636–51.
44. Tosco A, Maglio M, Paparo F. Anti-gliadin, anti-endomysium and antitissue transglutaminase antibodies in the serum of celiac children younger than two years. *Dig Liver Dis.* 2008; 40: A64.
45. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease. A systematic review. *Gastroenterology.* 2005; 128 (4 Suppl 1): S38–46.
46. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2004; 94 (4): 888–94.
47. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet.* 2009; 373 (9673): 1480–93.
48. Auricchio R, Granata V, Borrelli M, et al. Italian paediatricians approach to coeliac disease diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49 (3): 374–6.
49. Gudjónsdóttir AH, Nilsson S, Nalvai TA, et al. Association between genotypes and phenotypes in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49 (2): 165–9.

Prispelo 15. 7. 2010

Mirjana Naveršnik¹, Silva Burja², Dušanka Hajdinjak³, Alojz Tapajner⁴

Vpliv blage nedonošenosti na dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu

The Influence of Late Prematurity on the Length of Birth Hospitalization

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nedonošenost, blaga nedonošenost, obolevnost, dolžina bivanja v bolnišnici po rojstvu

IZHODIŠČA. Pojavnost prezgodnjih porodov narašča. Večino prezgodaj rojenih otrok predstavljajo blago nedonošeni novorojenčki (gestacijska starost od 34^{0/7} (34 tednov in 0 dni) do 36^{6/7}). Prisotna je potreba po testiranju hipoteze, da pogostejša obolevnost v tej skupini pomembno podaljšuje dolžino bivanja v porodnišnici. **METODE.** V retrospektivno raziskavo smo zajeli populacijo novorojenčkov, rojenih na Oddelku za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v letu 2008 z gestacijsko starostjo od 34 do 42 tednov. Podatke smo pridobili iz dveh podatkovnih baz, in sicer iz Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije in Medicinskega informacijskega sistema Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Novorojenčke smo razdelili v skupino donošenih (n = 1.861) in skupino blago nedonošenih novorojenčkov (n = 100). Enota preučevanja je bila dolžina bivanja v bolnišnici po rojstvu. Preiskovali smo naslednje spremenljivke in njihov medsebojni vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici: način poroda, dihalna stiska, obporodne okužbe, zlatenica in dehidracija. **REZULTATI.** Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici je bila pri blago nedonošenih novorojenčkih 7,7 dni, pri donošenih pa 4,2 dni. Razlika je bila statistično značilna (p < 0,001). Statistično značilno pogostejši carski rez v skupini blago nedonošenih in značilno pogostejša pojavnost opazovanih spremenljivk (dihalna stiska, obporodne okužbe, zlatenica, dehidracija) in njihova obravnava so statistično pomembno podaljšali bivanje v bolnišnici. **ZAKLJUČKI.** Rezultati raziskave so potrdili hipotezo o statistično pomembno povečani obolevnosti v skupini blago nedonošenih novorojenčkov in pomembno povečani potrebi po obravnavi v enoti posebne nege ter podaljšanem bivanju v bolnišnici po rojstvu. Zato je potrebno trezno odločanje zlasti ob indukciji poroda ali elektivnem carskem rezu v zgodnejših terminih.

ABSTRACT

KEY WORDS: prematurity, late prematurity, morbidity, length of stay in hospital

BACKGROUNDS. The frequency of preterm deliveries is increasing and late preterm newborns (from 34^{0/7} to 36^{6/7} weeks of gestation) represent the majority of preterm infants. There was therefore a need to test the hypothesis that the higher incidence of morbidity in this

¹ Mirjana Naveršnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; mirjana.naversnik@gmail.com

² Prim. doc. dr. Silva Burja, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Dušanka Hajdinjak, dr. med., Oddelek za medicinsko statistiko in socialno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴ Alojz Tapajner, univ. dipl. inž. rač. in inf., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

group significantly prolongs their hospital stay following birth. METHODS. This was a population based study in newborns born between 34 and 42 weeks of gestation from January 2008 to January 2009 at the Department of Perinatology of the Maribor University Clinical Center. The data were taken from two medical record databases: Perinatal Information System of Slovenia and Medical Information System of the Maribor University Clinical Center. This birth cohort was divided into term ($n = 1.861$) and late preterm groups ($n = 100$). The objective of our investigation was the length of hospital stay. The analysed variables were: mode of delivery, respiratory morbidity, neonatal infections, jaundice, and dehydration. These variables were compared between the investigated groups and their influence on hospital stay was studied. RESULTS. The average length of hospital stay was 7.7 days for late preterm and 4.2 days for term newborns, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). Significantly higher rates of cesarean sections in late preterm infants and significantly higher incidences of respiratory morbidity, neonatal infections, jaundice, and dehydration along with their treatment significantly prolonged their hospital stay. CONCLUSIONS. The results of our study confirmed the hypothesis that late preterm infants have significantly higher morbidity rates, a greater need for treatment in neonatal special care units, and significantly longer hospital stays following birth.

UVOD

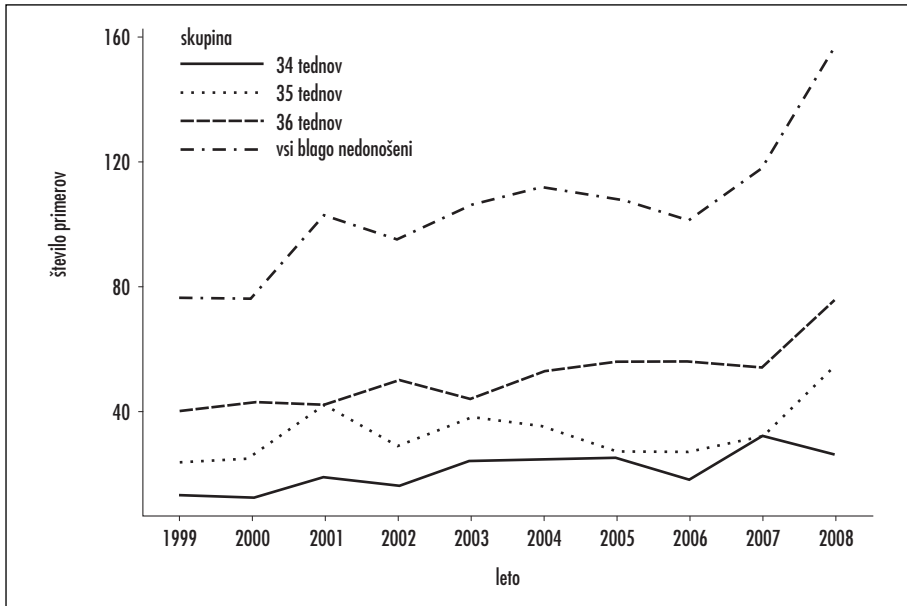
Prezgodnje rojstvo je, po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije, rojstvo pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (trajanje nosečnosti manj kot 259 dni od prvega dne zadnje menstruacije) (1). Po podatkih iz Združenih držav Amerike (ZDA) je pojavnost prezgodnjih porodov med letoma 1990 in 2006 narasla za 20%, največji porast pojavnosti pa so zasledili v skupini blago nedonošenih (gestacijska starost od 34^{0/7} (34 tednov in 0 dni) do 36^{6/7}), in sicer 25%. Blago nedonošeni predstavljajo večino prezgodaj rojenih (71%) in kar 9% vseh rojstev (podatki za leto 2006, ZDA) (2). Tudi v slovenskem prostoru zasledujemo trend naraščanja deleža nedonošenih otrok. V obdobju med letoma 1987 in 1999 je bilo prezgodaj rojenih 5,8% novorojenčkov, v letu 2006 pa je ta delež znašal kar 7,1% (3, 4). V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor prav tako beležimo naraščanje deleža nedonošenčkov. Ta je leta 1986 znašal 4,8%, leta 2003 8,6%, leta 2008 pa kar 10,6% (5-7). Trend naraščanja števila blago nedonošenih prikazuje slika 1, podatki so povzeti iz strokovnih letnih poročil Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Tuji avtorji navajajo več razlogov za vztrajno rast deleža prezgodaj rojenih otrok: več

večplodnih nosečnosti, pogostejši inducirani porodi, porodi s carskim rezom v zgodnejših terminih ter demografske spremembe pri nosečnicah in s tem povezane spremembe v zdravstvenem stanju nosečnic (8-11). Večja pojavnost večplodnih nosečnosti je rezultat višje starosti nosečnic in nosečnosti zaradi oploditve z biomedicinsko pomočjo (12). V ZDA se je med letoma 1990 in 2006 število induciranih porodov podvojilo, število porodov s carskim rezom pa se je povečalo za 50% (2). Zelo veliko povečanje pogostosti poroda s carskim rezom ugotavljamo tudi v mariborskem kliničnem centru – leta 1986 je bil delež otrok, rojenih s carskim rezom, 7,2%, leta 2007 pa kar 21,5% (5, 13).

Na prezgodnje rojevanje vplivajo tudi demografske spremembe pri materah – višja starost nosečnic je povezana z večjim tveganjem za prezgodnje rojstvo, pogostejša pa je tudi raba metod oploditve z biomedicinsko pomočjo in s tem povezane večplodne nosečnosti. Zaradi vse pogostejše prekomerne telesne teže nosečnic pa je povečano tudi tveganje za zaplete, ki so povezani s prezgodnjim porodom (preeklampsija, sladkorna bolezen) (9).

Blago nedonošeni dojenčki se zdijo zelo podobni donošenim, vendar imajo v primerjavi z njimi večjo možnost za nezrelost v vrsti razvojnih procesov, posledice te nezrelo-



Slika 1. Povečevanje števila blago nedonošenih novorojenčkov med letoma 1999 in 2008; podatki za Univerzitetni klinični center Maribor.

sti pa se lahko kažejo kot dihalna stiska, temperaturna nestabilnost, hipoglikemija in zlatenica (14). Dihalna stiska je v tej skupini novorojenčkov pogosta – po raziskavi Wanga s sodelavci nastopi pri 29% (donošeni – 4%) (14).

Tudi hipotermija in hipoglikemija sta zelo pogosti stanji, posebno takoj po rojstvu, ko poteka zgodnje obdobje adaptacije, tveganje pa obstaja ves prvi dan življenja (15). Nevarnost za hipotermijo je v primerjavi z donošenimi novorojenčki večja zaradi nezrelosti epidermalne pregrade, večjega razmerja med površino kože in telesno težo in zaradi pogostejšega izvajanja raznih intervencij v porodnih sobah (16). Mnogi blago nedonošeni novorojenčki še nimajo vzpostavljene pravilne koordinacije sesanja in požiranja, kar seveda povzroča težave s hranjenjem in pogosto tudi podaljša bivanje v bolnišnici (17).

Tudi hiperbilirubinemija je pri blago nedonošenih pogostejša in ima hujši ter daljši potek kot pri donošenih novorojenčkih (18). Pojavnost obporodnih okužb je štirikrat pogostejša pri nedonošenih kot pri donošenih (19). Ugotovili so trikrat večjo pojavnost cerebralne paralize, značilno večja pa je tudi pojav-

nost motenj v razvoju in duševne manjrazvisti (20). Tudi umrljivost je v skupini blago nedonošenih trikrat večja kot pri donošenih novorojenčkih (21, 22).

Večina dojenčkov iz skupine blago nedonošenih dobro napreduje in tudi nimajo dolgotrajnih posledic, pa vendar zaradi večjega tveganja za bolečnost in umrljivost potrebujejo poseben nadzor in spremljanje (10). Blago nedonošeni imajo torej več težav po rojstvu, posledično je tudi njihovo bivanje v bolnišnici po rojstvu daljše, stroški pa večji (14, 19, 23). Tudi ponovnih sprejemov v bolnišnico je več pri blago nedonošenih novorojenčkih (23, 24).

IZHODIŠČA

Blago nedonošeni novorojenčki predstavljajo največji delež nedonošenčkov. Kot je znano iz literature, se je njihovo število v zadnjih desetletjih vztrajno povečevalo. Tako imamo na oddelkih za perinatologijo vedno več takšnih otrok in opažamo, da ti novorojenčki pogosto potrebujejo večjo pozornost zdravstvenega osebja in tudi daljše bivanje v bolnišnici po rojstvu, pa čeprav se na prvi pogled

ne razlikujejo od vrstnikov, ki so rojeni nekoliko kasneje.

Namen raziskave je bil ovrednotiti vpliv blage nedonošenosti na dolžino bivanja novorojenčkov in njihovih mater v bolnišnici ter primerjati dolžino tega bivanja med blago nedonošenimi in donošenimi novorojenčki. Želeli smo ugotoviti tudi, kakšne so razlike med skupinama v pojavnosti nekaterih bolezenskih stanj, kot so zlatenica, dihalna stiska, dehidracija in obporodne okužbe. Izračunali smo njihov vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu. Ugotavljali smo tudi, kako na dolžino bivanja v bolnišnici vplivata način poroda in starost mater.

METODE

V retrospektivno raziskavo smo zajeli celotno populacijo novorojenčkov, rojenih na Oddelku za perinatologijo Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, v času od 1. januarja do 31. decembra 2008, z gestacijsko starostjo dopolnjenih 34 tednov ali več. Zaradi večje reprezentativnosti rezultatov raziskave smo izključili vse novorojenčke iz večplodnih nosečnosti, mrtvorojene in umrle po porodu.

Novorojenčke smo razdelili v dve skupini. Prva skupina je zajemala donošene novorojenčke, torej tiste, ki so bili rojeni z gestacijsko starostjo 37 tednov ali več, v drugi skupini pa so bili blago nedonošeni novorojenčki, rojeni z gestacijsko starostjo od 34^{0/7} do 36^{6/7}. Novorojenčkov, ki so ustrezali našim kriterijem, je bilo v skupini donošenih 1.861, v skupini blago nedonošenih pa 100.

Podatke, ki smo jih potrebovali za izvedbo raziskave, smo pridobili iz dveh podatkovnih baz, in sicer iz Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (PERIS), ki je podatkovna baza Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije, ter iz Medicinskega informacijskega sistema Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (MEDIS).

Enota preučevanja je bila dolžina bivanja v bolnišnici po rojstvu. Preiskovali smo naslednje spremenljivke in njihov medsebojni vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici: način poroda, dihalna stiska, obporodne okužbe, zlatenica in dehidracija zaradi težav pri hranjenju.

Način poroda smo razdelili na vaginalni porod, vaginalni porod z vakumsko ekstrakcijo, elektivni ter urgentni carski rez. Pri določanju obolenosti smo upoštevali oznake bolezni iz desete revizije Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10). Pri dihalni stiski smo upoštevali oznako P22, kamor spadajo sindrom dihalne stiske novorojenčka, prehodna tahipneja novorojenčka in druge dihalne stiske novorojenčka. Pri obporodnih okužbah smo upoštevali oznake P36 (bakterijska sepsa novorojenčka, vključno s prirojeno sepsa), P38 (vnetje popka novorojenčka) in P39 (druge okužbe, značilne za obporodno obdobje). Za diagnozo obporodnih okužb so bile pomembne pozitivne kužnine in potreba po zdravljenju z antibiotiki. Pri zlatenici smo upoštevali oznake P58 (zlatenica novorojenčka zaradi druge vrste čezmerne hemolize, izključena zlatenica zaradi izoimunizacije) in P59 (zlatenica nedonošenčka, zlatenica novorojenčka zaradi neopredeljene hepatocelularne okvare, dolgotrajna fiziološka zlatenica). Za diagnozo zlatenice je bila pomembna vrednost bilirubina tretji dan po rojstvu (222 $\mu\text{mol/l}$ ali več) ter potreba po fototerapiji več kot 12 ur. Oznaka za dehidracijo je P74.1, za diagnozo je bila potrebna izguba telesne teže za več kot 10 % in klinični znaki dehidracije (lat. *subfebris*, somnolenca, oligurija).

Statistična analiza je bila izdelana s programom SPSS 15.0. Vzorec smo opisali s frekvencami in odstotki za opisne spremenljivke ter s srednjimi vrednostmi in standardnimi odkloni za numerične spremenljivke. Razlike v pogostosti bolezenskih stanj in posameznih načinov poroda med skupinama smo izračunali s hi-kvadrat testom. Univariatni vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici po porodu smo računali s t-testom in Pearsonovim korelacijskim testom glede na tip neodvisne spremenljivke. Za izračun statistično najbolj pomembnih neodvisnih dejavnikov vpliva na dolžino bivanja v bolnišnici po porodu smo uporabili linearno regresijo. Za vsak neodvisni dejavnik smo izračunali koeficient B, β (beta), 95 % interval zaupanja in p-vrednost. Statistično pomembnost je predstavljala p-vrednost $<0,05$.

REZULTATI

Dolžina bivanja v bolnišnici

Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici po porodu je bila v skupini donošenih 4,2 dni, v skupini blago nedonošenih novorojenčkov pa 7,7 dni. Podatki o dolžini bivanja so bili bolj razpršeni v skupini blago nedonošenih, standardna deviacija je bila 4,0 dni (pri donošenih 1,9 dni). Najpogostejša dolžina bivanja v bolnišnici je bila pri donošenih novorojenčkih 3 dni, pri blago nedonošenih pa 7 dni.

Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici blago nedonošenih novorojenčkov je bila torej pomembno daljša v primerjavi s povprečno dolžino bivanja donošenih, kar smo potrdili tudi s statističnim izračunom ($p < 0,001$).

Slika 2 prikazuje razlike v dolžini bivanja v bolnišnici med donošenimi in blago nedonošenimi novorojenčki. V skupini donošenih je le 21 % novorojenčkov potrebovalo bivanje v bolnišnici, daljše od 5 dni, v skupini blago nedonošenih pa je bilo takšnih kar 74 %.

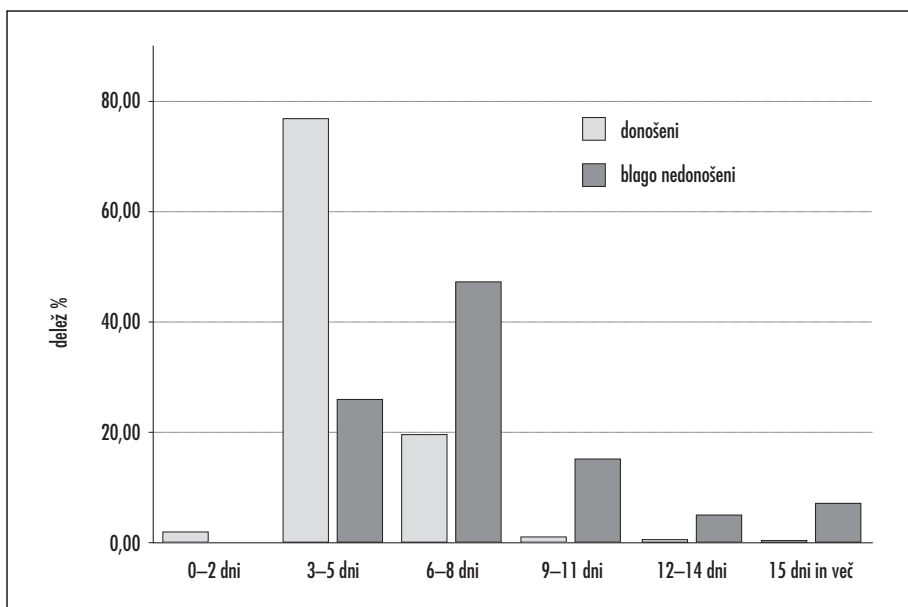
O podaljšanjem bivanju v bolnišnici v Sloveniji običajno govorimo, kadar novorojenčki ostanejo v bolnišnici več kot štiri dni po vaginalnem porodu ali več kot šest dni po porodu s carskim rezom. Po teh kriterijih je

v naši raziskavi podaljšano bivanje potrebovalo 15,4 % donošenih in 74,0 % blago nedonošenih novorojenčkov.

Način poroda

Tabela 1 predstavlja pogostost posameznih načinov poroda pri obeh skupinah novorojenčkov in vpliv načina poroda na dolžino bivanja v bolnišnici. V skupini donošenih novorojenčkov so imeli najdaljše bivanje v bolnišnici tisti, ki so bili rojeni z urgentnim carskim rezom, takoj za njimi so bili novorojenčki, rojeni z elektivnim carskim rezom. Pri blago nedonošenih so imeli najdaljše bivanje v bolnišnici otroci, rojeni z elektivnim carskim rezom. Pri obeh skupinah je bil vaginalni porod povezan s krajšim bivanjem v bolnišnici.

V skupini blago nedonošenih smo ugotovili statistično značilno večjo pojavnost urgentnih carskih rezov v primerjavi s skupino donošenih ($p = 0,001$). Tudi skupna pogostost obeh vrst carskega reza je bila pri blago nedonošenih večja ($p = 0,002$). Carski rez je statistično pomembno podaljšal bivanje v bolnišnici pri obeh skupinah (pri donošenih $p < 0,001$, pri blago nedonošenih $p = 0,005$).



Slika 2. Dolžina bivanja v bolnišnici po rojstvu.

Tabela 1. Način poroda in vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici.

		Donošeni (n = 1.861)	Blago nedonošeni (n = 100)
Vaginalni porod	delež (%)	76,8	69,0
	povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	3,7 ± 1,5	7,0 ± 3,3
Vaginalni porod z vakuumsko ekstrakcijo	delež (%)	4,8	0,0
	povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	4,8 ± 2,5	–
Urgentni carski rez	delež (%)	9,1	19,0
	povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	6,2 ± 2,3	8,4 ± 3,7
Elektivni carski rez	delež (%)	9,2	12,0
	povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	6,0 ± 1,8	10,9 ± 6,4
Skupaj	delež (%)	100,0	100,0
	povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	4,2 ± 1,9	7,7 ± 4,0

Obolevnost

Pri obravnavanju podatkov o obolevnosti smo ugotovili, da je bila v skupini blago nedonošenih pojavnost dihalne stiske, obporodnih okužb, zlatenice in dehidracije statistično značilno večja v primerjavi z donošenimi novorojenčki (za vse spremenljivke velja $p < 0,001$). V skupini blago nedonošenih novorojenčkov so vsa ta bolezenska stanja statistično pomembno podaljšala dolžino bivanja v bolnišnici (dihalna stiska: $p = 0,001$; obporodne okužbe: $p = 0,013$; zlatenica: $p = 0,044$; dehidracija: $p = 0,018$). V skupini donošenih novorojenčkov pa so bivanje v bolnišnici statistič-

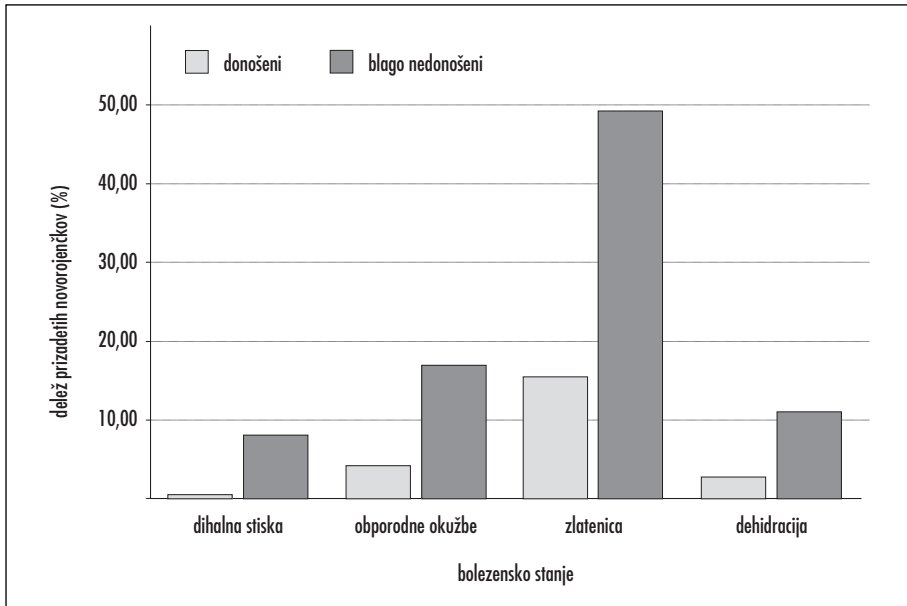
no pomembno podaljšale obporodne okužbe ($p < 0,001$) in zlatenica ($p < 0,001$). Podatki o pojavnosti posameznih bolezenskih stanj in o njihovem vplivu na dolžino bivanja v bolnišnici so v tabeli 2. Večjo obolevnost blago nedonošenih novorojenčkov v primerjavi z donošenimi prikazuje slika 3.

Starost mater

Primerjali smo tudi morebitno razliko v starosti mater med skupinama novorojenčkov. Povprečna starost mater donošenih novorojenčkov je bila 29,3 let, mater blago nedonošenih pa 28,9 let. Najpogostejša starost mater

Tabela 2. Primerjava pojavnosti dihalne stiske, obporodnih okužb, zlatenice in dehidracije med skupinama ter vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici.

		Donošeni (n = 1.861)		Blago nedonošeni (n = 100)	
		Delež (%)	Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	Delež (%)	Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)
Dihalna stiska	da	0,5	7,1 ± 4,4	8,0	12,1 ± 4,5
	ne	99,5	4,2 ± 1,9	92,0	7,3 ± 3,7
Obporodne okužbe	da	4,2	6,2 ± 2,3	17,0	10,7 ± 5,2
	ne	95,8	4,1 ± 1,8	83,0	7,1 ± 3,4
Zlatenica	da	15,5	5,3 ± 2,3	49,0	8,6 ± 3,9
	ne	84,5	4,0 ± 1,8	51,0	6,9 ± 4,0
Dehidracija zaradi težav pri hranjenju	da	2,7	4,7 ± 1,6	11,0	11,8 ± 5,3
	ne	97,3	4,2 ± 1,9	89,0	7,2 ± 3,5



Slika 3. Primerjava pogostosti bolezenskih stanj med skupinama novorojenčkov.

je bila pri donošenih novorojenčkih 28 let, blago nedonošenih pa 32 let.

S t-testom smo izračunali, da se srednji vrednosti starosti mater med obema skupinama ne razlikujeta statistično značilno ($p = 0,464$). Pearsonov korelacijski test pa je potrdil, da ni bilo pomembne korelacije med starostjo mater in dolžino bivanja v bolnišnici po porodu ($p = 0,827$).

Multivariatna analiza

Izračunali smo vpliv neodvisnih spremenljivk (starost matere, obporodne okužbe, dihalna stiska, dehidracija, zlatenica, blaga nedonošenost in porod s carskim rezom) na odvisno spremenljivko, ki je bila dolžina bivanja v bolnišnici (tabela 3).

V celotni populaciji novorojenčkov, ki smo jih vključili v raziskavo, je imel porod s carskim rezom najmočnejši vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici, sledila je zlatenica, blaga nedonošenost in obporodne okužbe. Dihalna stiska in dehidracija sta imeli manjši vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici, vpliv starosti matere pa ni bil statistično pomemben.

V nadaljevanju smo izračunali še vplive neodvisnih spremenljivk na dolžino bivanja

v bolnišnici za vsako skupino novorojenčkov posebej, da bi ugotovili, koliko se vplivi obolenosti in poroda s carskim rezom spremenijo. V skupini donošenih novorojenčkov je imel carski rez najmočnejši vpliv na podaljšanje dolžine bivanja v bolnišnici, sledila je zlatenica, nato obporodne okužbe. Tudi pri blago nedonošenih je imel carski rez največji vpliv na dolžino bivanja v bolnišnici, a manjši kot v populaciji donošenih. Prav tako kot pri donošenih sta tudi v skupini blago nedonošenih sledili spremenljivki zlatenica in obporodne okužbe.

RAZPRAVA

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je bila povprečna dolžina bivanja v bolnišnici blago nedonošenih novorojenčkov (7,7 dni) statistično značilno daljša v primerjavi z dolžino bivanja donošenih otrok (4,2 dni). Dolžino bivanja v bolnišnici po porodu med tema skupinama novorojenčkov so primerjali tudi v nekaterih tujih raziskavah, ki so prav tako ugotovile statistično značilno daljše bivanje v bolnišnici za blago nedonošene, le v raziskavi Wang in sodelavcev niso ugotovili pomembnih razlik (tabela 4) (14, 19, 23, 25–27).

Tabela 3. Multivariatna analiza vpliva neodvisnih spremenljivk na dolžino bivanja v bolnišnici med tsemi novorojenčki ter ločeno v skupini donošnih novorojenčkov in v skupini blago nedonošenih novorojenčkov.

Neodvisna spremenljivka	Vsi novorojenčki, ki so bili zajeti v raziskavo (n = 1.961)				Skupina donošnih novorojenčkov (n = 1.861)				Skupina blago nedonošenih novorojenčkov (n = 100)			
	B	95 % IZ za B*	Beta	p	B	95 % IZ za B	Beta	p	B	95 % IZ za B	Beta	p
Starost matere	-0,01	[-0,03, 0,00]	-0,03	0,124	-0,01	[-0,03, 0,00]	-0,03	0,086	0,02	[-0,12, 0,15]	0,02	0,824
Obporodne okoliščine	2,15	[1,81, 2,50]	0,21	<0,001	1,96	[1,61, 2,31]	0,21	<0,001	3,27	[1,42, 5,11]	0,31	0,001
Dolžina stiska	2,32	[1,50, 3,14]	0,10	<0,001	1,76	[0,75, 2,76]	0,06	0,001	1,90	[-0,90, 4,70]	0,13	0,182
Dehidracija	0,99	[0,57, 1,42]	0,08	<0,001	0,71	[0,29, 1,14]	0,06	0,001	1,93	[-0,56, 4,41]	0,15	0,127
Zlatenica	1,54	[1,34, 1,74]	0,26	<0,001	1,47	[1,28, 1,67]	0,28	<0,001	2,51	[1,05, 3,97]	0,32	0,001
Porod s carskim rezom	2,52	[2,33, 2,71]	0,45	<0,001	2,48	[2,30, 2,66]	0,50	<0,001	3,31	[1,78, 4,83]	0,38	<0,001
Blago nedonošenost	2,13	[1,78, 2,48]	0,21	<0,001	/	/	/	/	/	/	/	/
			R** = 0,568; p < 0,001				R = 0,600; p < 0,001					R = 0,610; p < 0,001

* 95 % interval zaupanja za koeficient B

** multipli korelacijski koeficient med dolžino bivanja v bolnišnici in neodvisnimi spremenljivkami

Tabela 4. Dolžina bivanja v bolnišnici blago nedonošenih in donošenih otrok v dnevih v nekaterih tujih raziskavah.

	Povprečna dolžina bivanja v bolnišnici (dnevi)	
	Blago nedonošeni	Donošeni
Lubow et al (25)	5,0	2,4
Melamed et al (26)	5,9	3,0
Khashu et al* (19)	5,9	2,4
McLaurin et al* (23)	8,8	2,2
Xu et al** (27)	5,1	3,2
Neveršnik et al	7,7	4,2

* skupina blago nedonošenih, definirana od 33^{0/7} do 36^{6/7}** skupina blago nedonošenih, definirana od 35^{0/7} do 36^{6/7}

Želeli smo ugotoviti, kakšni so bili vzroki za tolikšno razliko v dolžini bivanja v bolnišnici med proučevanima skupinama novorojenčkov. Multivariatna analiza je pokazala, da je imel porod s carskim rezom največji vpliv na podaljšanje bivanja blago nedonošenih novorojenčkov v bolnišnici. Statistično značilno je bivanje v bolnišnici v tej skupini nedonošenih podaljšala tudi prisotnost določenih bolezenskih stanj, in sicer dihalne stiske, obporodnih okužb, zlatenice in dehidracije zaradi težav s hranjenjem. Če pogledamo, kolikšen delež blago nedonošenih novorojenčkov je imel te dejavnike tveganja, ugotovimo, da so ti deleži razmeroma visoki, v primerjavi z donošenimi novorojenčki pa so tudi statistično pomembno pogostejši.

Pojavnost dihalne stiske so raziskovali tudi nekateri tuji avtorji, in tako kot mi ugotovili, da imajo blago nedonošeni več težav z dihanjem kot donošeni novorojenčki (14, 19, 25, 28). Odstotki novorojenčkov z dihalno stisko se precej razlikujejo med raziskavami različnih avtorjev. V nekaterih raziskavah je bila pogostost dihalne stiske precej večja kot v naši raziskavi, na primer v raziskavi Wanga in sodelavcev je bila pogostost dihalne stiske pri blago nedonošenih 28,9 %, pri donošenih pa 4,2 %, v raziskavi Lubowa in sodelavcev pa 20 % in 5 %, medtem ko so rezultati naše raziskave pokazali dihalno stisko le pri 8 % blago nedonošenih in 0,5 % donošenih (14, 25). Vzrok teh razlik bi lahko bila različna opredelitev dihalne stiske v posameznih raziskavah. Na pogostost dihalne stiske pa vplivajo tudi lastnosti preučevanega vzorca. V raziska-

vi, ki so jo objavili Lubow in sodelavci, je namreč vzorec blago nedonošenih novorojenčkov vseboval enako število novorojenčkov v vsakem tednu gestacije. Znano je, da se pogostost dihalne stiske povečuje, ko gremo proti nižji gestacijski starosti, pri čemer je pomemben vsak teden, največ blago nedonošenih novorojenčkov pa ima gestacijsko starost od 36^{0/7} do 36^{6/7} (26, 29). To deloma pojasni visok odstotek dihalne stiske pri blago nedonošenih novorojenčkih v omenjeni raziskavi.

Kot je znano iz literature, imajo novorojenčki, rojeni s carskim rezom pogostejše težave z dihanjem (26, 30, 31). Glede na to, da je bil večji delež blago nedonošenih otrok, rojenih s carskim rezom, bi lahko to dejstvo deloma pojasnilo večjo pojavnost dihalne stiske pri blago nedonošenih. Pa vendar imajo tudi blago nedonošeni novorojenčki, rojeni vaginalno, večjo pojavnost dihalne stiske v primerjavi z donošenimi novorojenčki, rojenimi vaginalno (7,2 % v primerjavi z 0,3 %). Vzrok pogostejše dihalne stiske je relativna nezrelost respiratornega sistema blago nedonošenih novorojenčkov, ki se lahko kaže v pomanjkanju surfaktanta ali v zakasneli resorpciji tekočine iz pljučnega tkiva (32, 33).

Če so novorojenčki zboleli za katero od okužb, značilnih za perinatalno obdobje, se je njihovo bivanje v bolnišnici statistično pomembno podaljšalo v obeh obravnavanih skupinah. Pogostost obporodnih okužb je bila v naši raziskavi statistično značilno višja pri blago nedonošenih novorojenčkih v primerjavi z donošenimi. Razliko v pojavnosti obporodnih okužb so ugotovili tudi nekateri tuji avtorji (19, 26).

Zlatenica je pri blago nedonošenih znatno pogostejša kot pri donošenih novorojenčkih, ima pa tudi hujši in daljši potek, kar je posledica nezrelosti jeter (14, 18, 25, 26, 28, 34). V naši skupini blago nedonošenih je bil skoraj vsak drugi novorojenček zlateničen (49 %). Že rezultati raziskave so pokazali, da je tudi zlatenica statistično pomembno podaljšala dolžino bivanja v bolnišnici v obeh preučevanih skupinah, multivariatna analiza pa je pokazala, da je imela prav zlatenica med pogostejšimi obolenji na podaljšanje bivanja največji vpliv.

Tudi prisotnost dehidracije zaradi motenj pri hranjenju je značilno podaljšala dolžino bivanja v bolnišnici. Pogostejša je bila pri blago nedonošenih novorojenčkih. Tudi nekateri tuji avtorji so v svojih člankih omenjali pogostejše težave s hranjenjem pri blago nedonošenih novorojenčkih v primerjavi z donošenimi (25, 35). Težave pri hranjenju blago nedonošenih novorojenčkov so najverjetneje povezane z nezrelostjo mehanizma koordinacije sesanja in požiranja (17).

V raziskavi smo želeli ovrednotiti morebiten vpliv starosti mater na gestacijsko starost otroka ob porodu in na dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu. Povprečni starosti mater med skupinama blago nedonošenih in donošenih sta bili podobni, starost mater blago nedonošenih otrok je bila celo malo nižja od povprečne starosti donošenih otrok (28,9 let v primerjavi z 29,3 leta). Domnevali smo, da bi lahko imele starejše matere in njihovi otroci po rojstvu več težav in bi zato dlje bivali v bolnišnici, a rezultati raziskave tega niso potrdili.

Kot je znano, se delež blago nedonošenih novorojenčkov povečuje, zato se vedno pogostejše srečujemo z njimi in opažamo njihove težave po rojstvu. Blago nedonošeni so po teži, dolžini in zunanjem videzu zelo podobni donošenim novorojenčkom, tudi ocene po Apgarjevi so primerljive z vrednostmi donošenih novorojenčkov (14). Zato se je zanje nekako domnevalo, da so funkcionalno in razvojno zreli. Tudi v porodniški praksi predstavlja dopolnjenih 34 tednov gestacije nekakšen mejnik, po katerem se redko ukrepa v smislu preprečevanja prezgodnjega rojstva (36, 37). A treba se je zavedati, da so ti novorojenčki še vedno rojeni prezgodaj in zato nezreli, posledično pa imajo večje tveganje za obolevnost v primerjavi z donošenimi novorojenčki. Zaradi njihove ranljivosti je ustrežnejše poimenovanje »blago nedonošeni« (angl. *late preterm*) namesto prej bolj uporabljane »skoraj donošeni« (angl. *near term*) (38). Pri blago nedonošenih je, v primerjavi z donošenimi novorojenčki, statistično značilno pogostejša tudi smrtnost, čeprav je v absolutnih podatkih zelo majhna (19, 21, 22).

Zaradi večje obolevnosti blago nedonošeni novorojenčki potrebujejo tudi daljše biva-

nje v bolnišnici po rojstvu, več diagnostičnih in terapevtskih ukrepov, temu primerno pa so stroški njihovega bivanja v bolnišnici višji. Blago nedonošeni novorojenčki tako vedno bolj obremenjujejo zdravstveno blagajno in posamezne bolnišnice ter njihove perinatalne oddelke. V primerjavi z bolj nezrelimi novorojenčki imajo sicer blago nedonošeni manjšo obolevnost ter običajno blažji potek bolezni, pa vendar so posledice njihove obolevnosti večje, saj je število blago nedonošenih novorojenčkov veliko večje od števila manj zrelih nedonošenčkov (26).

Prepričanje nekaterih, da aktivno prekinjanje nosečnosti oz. pasivno spremljanje pričetka poroda med 34. in 36. tednom nosečnosti novorojenčka ne ogroža, saj je dovolj zrel za samostojno življenje, je zmotno, nevarno in drago.

ZAKLJUČKI

V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila povprečna dolžina bivanja blago nedonošenih novorojenčkov v bolnišnici statistično značilno daljša v primerjavi z donošenimi novorojenčki. V skupini blago nedonošenih otrok so bili statistično pomembno pogostejši carski rez, dihalna stiska, obporodne okužbe, zlatica in dehidracija.

Povečevanje stopnje rojevanja blago nedonošenih se še vedno nadaljuje in nedopustno povečuje tveganja raznih oblik obolevanja novorojenčkov, podaljšuje dolžino bivanja v bolnišnici po rojstvu, zahteva povečanje kapacitet posebne nege novorojenčkov in višje stroške zdravljenja. Pojavlja se vprašanje, ali bi lahko vsaj del teh prezgodnjih rojstev preprečili. V enem od večjih ameriških terciarnih centrov so naredili raziskavo o vzrokih za porod pri gestacijski starosti od 34^{0/7} do 36^{6/7}. Ugotovili so, da bi se lahko gotovo izognili vsaj 8,2 %, potencialno pa kar 17 % teh porodov (39).

Ob vsakem posameznem primeru bi bilo treba pretehtati, ali je resnično treba inducirati porod oz. opraviti carski rez pred 37. tednom nosečnosti ali bi bilo mogoče in varno porod odložiti do 37. tedna nosečnosti, ko bi bil rojen donošen novorojenček s pomembno manjšim tveganjem za obporodno problematiko.

LITERATURA

1. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Mednarodna klasifikacija boleznin in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10: deseta revizija. 2nd ed. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2005.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006. National vital statistics reports; vol 57 no 7. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.
3. Premru-Sršen T, Verdenik I. Epidemiologija prezgodnjega poroda v Sloveniji. Novakovi dnevi: Prezgodnji porod in nedonošenček: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2001. p. 38–51.
4. Markelc Nered M. Perinatalni informacijski sistem Slovenije, primerjava podatkov med regijami za leto 2006. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2007.
5. Strokovno poročilo bolnišnice Maribor za leto 1986. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor; 1987.
6. Strokovno poročilo Klinike za ginekologijo in perinatologijo Splošne bolnišnice Maribor za leto 2003. Maribor; 2004.
7. Strokovno poročilo Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor za leto 2008. Maribor; 2009.
8. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, et al. Late Preterm Birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2010; 3 (1): 10–9.
9. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in gestational age distribution among U.S. singleton births: Impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (1): 8–15.
10. Engle WA, Kominarek MA. Late preterm infants, early term infants and the timing of elective deliveries. *Clin Perinatol.* 2008; 35 (2): 325–41.
11. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005; 105 (5): 1084–91.
12. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (2): 103–12.
13. Strokovno poročilo Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor za leto 2007. Maribor; 2008.
14. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 372–6.
15. Laptook A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm («near-term») infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (1): 24–7.
16. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol.* 2000; 5 (4): 281–7.
17. Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (2): 77–80.
18. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (2): 89–97.
19. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, et al. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: A population-based cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 109–13.
20. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009; 154 (2): 169–76.
21. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, et al. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr.* 2007; 151 (5): 450–6.
22. Kramer MS, Demissie K, Yang H, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000; 284 (7): 843–9.
23. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics.* 2009; 123 (2): 653–9.
24. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child.* 2005; 90 (2): 125–31.
25. Lubow JM, How HY, Habli M, et al. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (5): e30–3.
26. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2): 253–60.
27. Xu P, Zhang XF, Li Y, et al. Health status and affecting factors of late-preterm infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009; 47 (12): 931–4.
28. Guasch XD, Torrer FR, Martinez-Nadal S, et al. Late preterm infants: A population at underestimated risk. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71 (4): 291–8.
29. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 an 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (1): 28–33.
30. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, et al. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86 (4): 389–94.
31. Levine EM, Ghai V, Berton JJ, et al. Mode of delivery and risk of respiratory disease in newborn. *Obstet Gynecol.* 2001; 97 (3): 439–42.

32. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (1): 34–43.
33. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician.* 2007; 76 (7): 987–94.
34. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33 (4): 839–52.
35. Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33 (4): 831–7.
36. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics.* 22th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 855–80.
37. Fuchs K, Gyamfi C. The influence of obstetric practices on late prematurity. *Clin Perinatol.* 2008; 35 (2): 343–60.
38. Engle WA. A recommendation for the definition of »late preterm« (near-term) and birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (1): 2–7.
39. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, et al. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201 (4): 404. e1–4.

Prispelo 10. 8. 2010

Kristina Potisek^{1*}, Sara Sedmak^{2*}

Potrebe bolnic z rakom dojke po celostni rehabilitaciji³

Needs for Comprehensive Rehabilitation of Breast Cancer Patients³

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak dojke, rehabilitacija, kakovost življenja, funkcioniranje

IZHODIŠČA. Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah v Sloveniji. Bolnice imajo po zaključenem zdravljenju raka dojke težave na številnih področjih funkcioniranja, zato bi potrebovale celostno rehabilitacijo. Namen naše raziskave je bil ugotoviti, s katerimi težavami se bolnice srečujejo v različnih fazah zdravljenja in kateri dejavniki najbolj vplivajo na kakovost njihovega življenja. **METODE.** Dan pred operacijo smo bolnice z rakom dojke, stare od 18 do 85 let, ki so bile operirane od januarja 2009 do junija 2009 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, prvič anketirali. Naslednjo anketo so bolnice prejele po pošti 3 mesece po operaciji. Uporabili smo tri različne vprašalnike. Rezultate smo statistično obdelali s frekvenčnimi porazdelitvami in parnim t-testom. **REZULTATI.** Bolnice so bile stare od 31 do 83 let. Dve tretjini bolnic je imelo še druge pridružene bolezni. V povprečju so imele bolnice pri telesnih funkcijah že pred operacijo težave na 3 od 11 področjih, pri dejavnostih in sodelovanju pa na 2 od 11. Po operaciji so imele po 2 težavi več na obeh področjih. Število težav se najbolj poveča pri življenju doma, se pravi pri gospodinjskih opravilih in skrbi za dom. Po operaciji smo ugotovili pomembno poslabšanje funkcioniranja in kakovosti življenja. **ZAKLJUČKI.** Ženske z rakom dojke imajo težave s funkcioniranjem že pred operacijo. Da bi preprečili razvoj teh težav v kronična stanja, bi bila potrebna ustrezna rehabilitacija že tekom ugotavljanja diagnoze in ne le med in po zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: breast cancer, rehabilitation, quality of life, functioning

BACKGROUND. Breast cancer is the most frequent cancer among women in Slovenia. At the end of the treatment breast cancer patients encounter problems on multiple areas of functioning, this is why they require a comprehensive rehabilitation process. The aim of our study was to explore problems encountered by breast cancer patients at different levels of treatment and find out the factors that mostly influence their quality of life. **METHODS.** The first questionnaire was administered to female breast cancer patients, aged from 18 to 85, who underwent surgery from January 2009 to June 2009 in the Institute of Oncology, Ljubljana, the day before the surgery. Three months after surgery, questionnaires were readministered

¹ Kristina Potisek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

³ Delo je nastalo pod mentorstvom prof. dr. Helene Burger, dr. med., Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana, in v okviru projekta Razvoj in validacija kliničnih orodij, temelječih na Mednarodni klasifikaciji funkcioniranja, zmanjšani zmoglosti in zdravja (MKF), ki ga sofinancira ARRS (L3-0113-0309) ter vodi prof. dr. Helena Burger, dr. med. Nagrajeno je bilo s fakultetnim Prešernovim priznanjem za študente v letu 2009.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

by postal mail. We used 3 different questionnaires. Analyses of results were performed including descriptive statistics and paired samples t-test. RESULTS. Patients were from 31 to 83 years old. Two thirds of them had comorbidities. On average, preoperative problems were reported in 3 out of 11 areas for body functions, and 2 out of 11 involving activities and participation. Postoperatively, the number of problems increased in both areas by 2, mostly related to home activities. A significant decrease in functioning and quality of life was observed after the treatment. CONCLUSIONS. Women with breast cancer have preexisting problems with functioning prior to surgery. To prevent progression of these problems into chronic stage, a comprehensive rehabilitation during the diagnostic stage is recommended, rather than only once treatment has commenced.

IZHODIŠČA

Rak dojke (RD) je v Sloveniji in v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah (1, 2). Leta 2006 je bilo v Sloveniji 10.759 obolelih žensk za RD, to je 21,2% vseh rakov pri ženskah (1). Odkrivanje RD je bolj učinkovito, metode zdravljenja so vedno bolj uspešne, kar vodi v vse večje preživetje bolnic (3).

V večini primerov RD je kirurško zdravljenje prvi način zdravljenja (4). S tem se doseže lokalna kontrola bolezni in se pridobi tkivo za dokončno diagnozo (5). Sistemsko zdravljenje, ki ga delimo na hormonsko terapijo, kemoterapijo in zdravljenje z biološkimi zdravili, bolnica prejema v različnih stopnjah zdravljenja. Obsevanje raka dojke je indicirano skoraj vedno po ohranitvenem kirurškem zdravljenju invazivnega ali neinvazivnega raka dojke (6). Večina bolnic prejme kombinacijo zdravljenj, vsako zdravljenje pa ima svoje posledice, kar zelo vpliva na njihovo kakovost življenja. Le-ta je najnižja med in takoj po adjuvantnem zdravljenju (7).

Celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojke je zelo pomembna, a v Sloveniji premalo poudarjena. Organizirana je fizioterapija v času hospitalizacije in, glede na trajanje in vrsto zdravljenja, tudi možnost zdravljenja v zdravilišču (8). Skupine za samopomoč in individualna samopomoč žensk z RD je dostopna v večjih mestih po Sloveniji, a morajo to pomoč poiskati ženske same (9). Potreben bi bil program celostne rehabilitacije, ki bi bil prilagojen posamezni bolnici in dostopen vsem bolnicam ter financiran s strani države. Za to bi bila potrebna natančna določitev težav na vseh področjih funkcioniranja

bolnic z RD v različnih obdobjih zdravljenja in določitev vpliva spremljajočih dejavnikov na funkcioniranje. Osnova za ugotavljanje le-tega je Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja (MKF) (10). Funkcioniranje posameznika razdelimo na telesne funkcije in zgradbe ter dejavnosti in sodelovanje. Telesne funkcije so fiziološke in psihološke funkcije telesnih sistemov. Dejavnosti in sodelovanje pa pokrivajo cel spekter življenjskih področij – od osnovnega učenja ali gledanja do bolj kompleksnih procesov, kot so medosebni odnosi ali zaposlitev (11). Ob ugotovitvi težav bi lahko določili vrstni red, metode in postopke rehabilitacije, s katerimi bi jih razreševali (10). Študij o tem, koliko in na katerih področjih imajo bolnice težave, ni veliko, zato je bil namen naše raziskave ugotoviti, s katerimi težavami se bolnice srečujejo v različnih fazah zdravljenja in kateri dejavniki najbolj vplivajo na kakovost njihovega življenja.

METODE

V našo klinično, epidemiološko, prospektivno študijo smo vključili vse bolnice z RD, ki so bile operirane od 20. 1. do 5. 6. 2009 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, so želele in bile sposobne sodelovati ter niso bile predhodno zdravljene. Vseh bolnic je bilo 87. Seznani-li smo jih z namenom raziskave in pridobili njihovo pisno soglasje. Prvič smo jih anketirali dan pred operacijo. Drugo anketo so bolnice prejele na dom 3 mesece po operaciji. Druga anketa je bila poslana na dom 60 bolnicam. Uporabili smo vprašalnika *World Health Organisation Disability Assessment Schedule II*

(WHODAS-II), *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire, Breast Module 23* (EORTC-QLQ-BR-23) in jedrne nize kod MKF, iz katerih smo oblikovali vprašalnik (12–14).

Vprašalnik WHODAS-II ocenjuje funkcioniranje in zmanjšano zmožnost na življenjskih področjih v zadnjih 30 dneh (15). Ta področja so razumevanje in sporazumevanje, gibanje, skrb zase, medosebni stiki in odnosi, življenje doma, zaposlitev ter življenje v skupnosti (12).

EORTC QLQ BR-23 je vprašalnik, ki je specifičen za bolnice z rakom dojke. Sestavljen je iz 23 vprašanj, ki so združena v 4 sklope glede na funkcioniranje (telesna podoba, spolne funkcije, uživanje v spolnosti in pogled na prihodnost) in 4 sklope glede na simptome (stranski učinki sistemske terapije, simptomi na področju dojke, simptomi na področju roke in vznemirjenje zaradi izgube las) (16). Standardizirane vrednosti so med 0 in 100, kjer višja vrednost predstavlja boljše funkcioniranje. Pri simptomih pa višja vrednost predstavlja več težav.

Vsebine kod jedrnih nizov MKF za bolnice z rakom dojke smo zapisali v obliki splošno razumljivih vprašanj. Razdeljena so bila v 3 sklope: prvi predstavlja telesne funkcije, drugi dejavnosti in sodelovanje, tretji pa dejavnike v okolju (14).

V anketah so bila vključena tudi vprašanja o starosti, izobrazbi, poklicu ter zakonskem stanu bolnice. V zdravstveni dokumentaciji smo poiskali podatke o stadiju bolezni, obsegu operacije dojke in pazduhe, adjuvantnem zdravljenju in zdravljenju, ki so jih bolnice jemale v času zdravljenja raka dojke. Če je bilo histopatološko dokazano, da je bilo operativno odvzeto tkivo benigne narave, smo bolnice izključili iz raziskave.

Rezultate smo statistično obdelali s programom SPSS 17.0 s frekvenčnimi porazdelitvami in parnim t-testom. Raziskava je bila odobrena s strani etične komisije Onkološkega inštituta v Ljubljani dne 27. 11. 2008.

REZULTATI

Anketo je pred operacijo izpolnilo 87 bolnic. Drugo anketo smo poslali 60 bolnicam. Anketo je vrnilo 49 bolnic (81,7%). Dve bolnici smo

zaradi benigne narave bolezni izključili iz raziskave, tako da smo analizirali 85 rešenih anket pred operacijo in 47 po operaciji.

Povprečna starost bolnic, ki so reševale anketo pred operacijo, je bila 57,5 let. V povprečju so imele srednješolsko izobrazbo (11,2 leti šolanja). Večina bolnic je bila poročenih (57%), upokojenih je bilo 53,5% bolnic in dve tretjini vseh bolnic je imelo še druge pridružene bolezni.

Vse bolnice so bile operirane, do postoperativnih komplikacij pri večini bolnic ni prišlo (87,2%). Kemoterapijo je prejelo 42,6% bolnic, hormonsko zdravljenje 44,7% bolnic in obsevanih je bilo 40,4% bolnic.

Težave pred operacijo

Težave pred operacijo smo preverjali z vprašalnikom, ki temelji na MKF in ocenjuje 11 področij iz sklopa telesnih funkcij ter 11 področij iz sklopa dejavnosti in sodelovanja. V sklopu telesnih funkcij so bolnice imele težave na 0–10 področjih, v povprečju na treh. Največ bolnic je imelo težave s spanjem, z bolečino v delu telesa ter s čustvi. V sklopu dejavnosti in sodelovanja so imele težave na 0–7 področjih, v povprečju na dveh (slika 1).

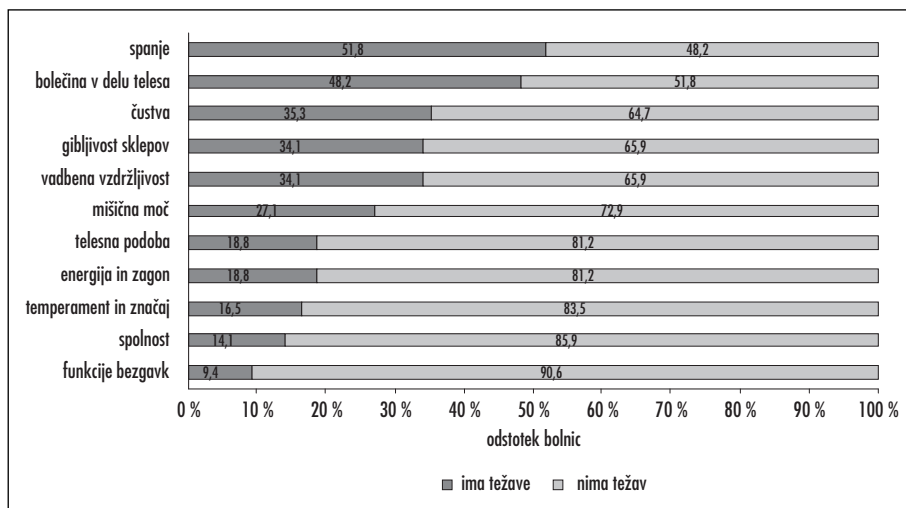
Največ bolnic je občutilo težave pri dvigovanju in prenašanju predmetov, pri obvladovanju stresa ter pri uporabi rok in lakti (slika 2).

Težave po operaciji

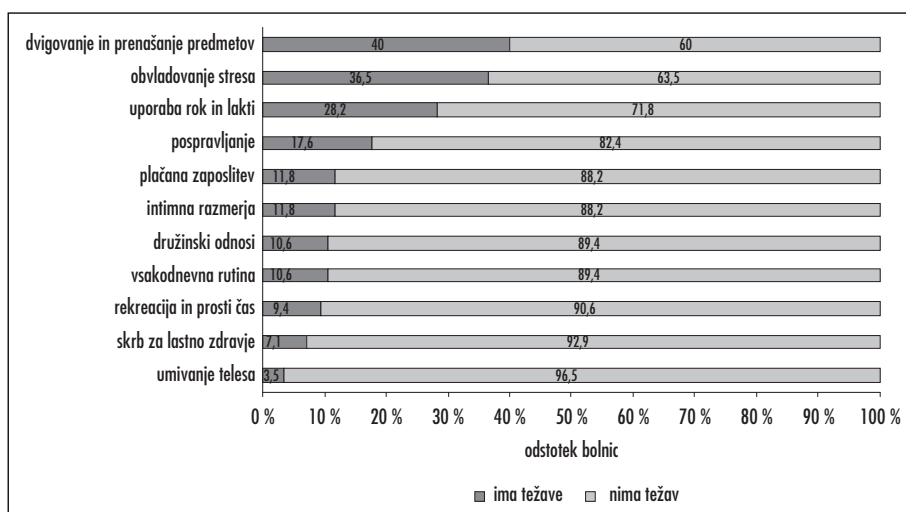
Po operaciji so imele bolnice pri telesnih funkcijah težave na 0–11 področjih, v povprečju pri petih, pri dejavnostih in sodelovanju pa na 0–10 področjih, povprečno na štirih.

Najpogostejše težave na področju telesnih funkcij so bile težave pri vadbi vzdržljivosti, pri mišični moči, bolečina v delu telesa in težave pri spanju (slika 3), medtem ko so najpogostejše težave na področju sodelovanja in dejavnosti ostale enake (dvigovanje in prenašanje predmetov, uporaba rok in lakti, obvladovanje stresa) (slika 4). Le delež bolnic s temi težavami se je zvišal.

Pri telesnih funkcijah je največji porast težav opaziti pri vadbeni vzdržljivosti (za 36,1%) in pri mišični moči (za 34,6%), najmanj pa na področju čustev (le za 0,9%). Na področju dejavnosti in sodelovanja je največ-



Slika 1. Težave bolnic pred operacijo na področju telesnih funkcij (N = 85).



Slika 2. Težave bolnic pred operacijo na področju dejavnosti in sodelovanja (N = 85).

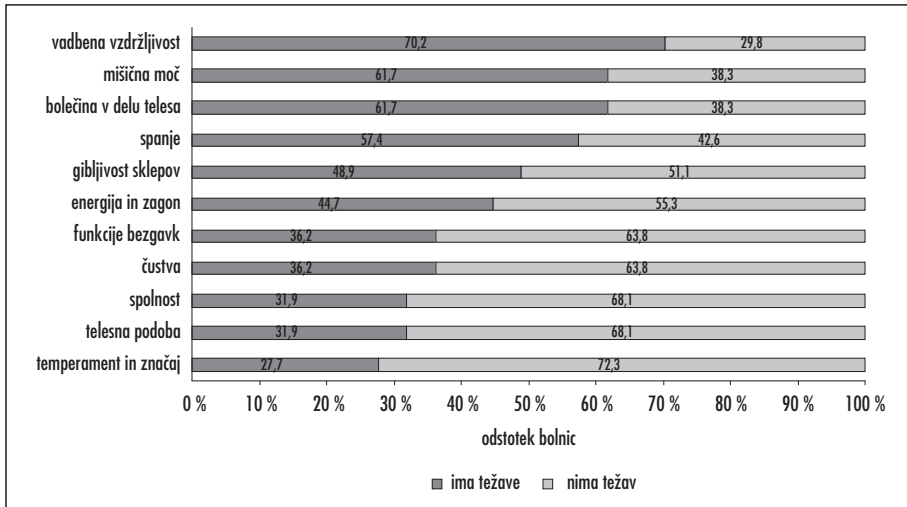
ji porast opaziti pri vsakodnevni rutini (za 32%) in pri uporabi rok in lakti (27,1%).

Za ugotavljanje težav s funkcioniranjem smo poleg jedrnih nizov kod MKF uporabili tudi vprašalnik WHODAS-II. Statistično pomembno več težav smo opazili na 6 od 7 testiranih področjih. Največjo razliko smo opazili pri življenju doma, pomembne razlike so bile še pri razumevanju in sporazumevanju,

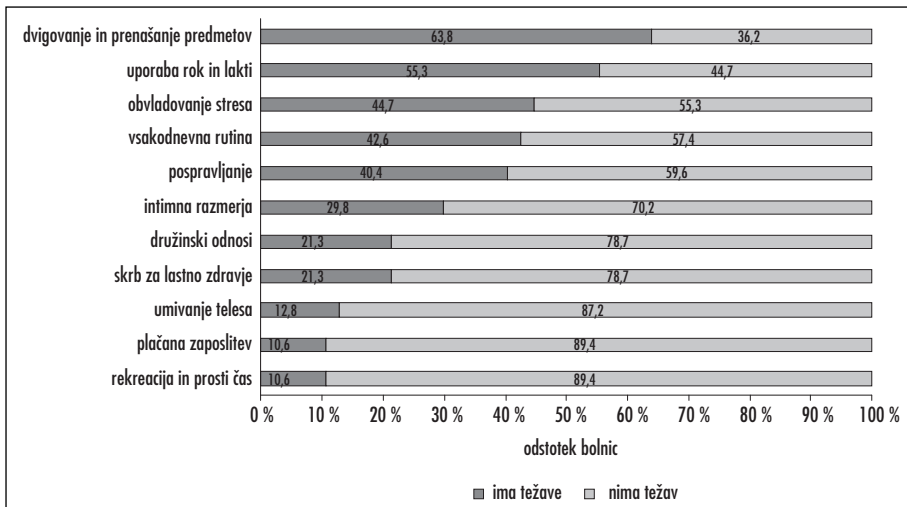
gibanju, skrbi zase, medosebnih stikih in odnosih ter življenju v skupnosti (tabela 1).

Kakovost življenja

Kakovost življenja smo analizirali z uporabo vprašalnika EORTC-QLQ-BR23. Največjo razliko pred in po operaciji smo ugotovili pri stranskih učinkih sistemske terapije. Statistično pomembno poslabšanje kakovosti življe-



Slika 3. Težave bolnic na področju telesnih funkcij po operaciji (N = 47).



Slika 4. Težave bolnic na področju dejavnosti in sodelovanja po operaciji (N = 47).

nja smo ugotovili še na področjih telesne podobe, simptomih na področju dojke in pri simptomih na področju rok.

RAZPRAVA

Ugotovili smo, da imajo bolnice z rakom dojke težave že pred operacijo, po njej pa se število težav poveča, kakovost življenja pa poslabša. Težave na področju telesnih funk-

cij so po operaciji tudi drugačne kot so bile pred njo.

Težave pred operacijo

V zdravi populaciji se kronične ali občasne težave z nespečnostjo pojavljajo pri 36–50 % ljudi (18, 19). V naši raziskavi smo ugotovili, da je imelo 51,8 % bolnic težave s spanjem pred operacijo. Davidson in sod. so ugotovili,

Tabela 1. Primerjava kakovosti življenja pred in po operaciji s parnim t-testom. Statistično pomembne razlike so pri $p < 0,05$. EORTC QLQ BR-23 – European Organization for Research and Treatment of Cancer core questionnaire, breast Module, MKF – Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja, N – število bolnic, p – verjetnost, std. – standardna deviacija, t – vrednost parnega t-testa, WHODAS-II – World Health Organisation Disability Assessment Schedule II (17).

	N	Srednja vrednost ± std. deviacija		t	p
		Pred operacijo	Po operaciji		
Jedrni nizi kod MKF					
Telesne funkcije	47	2,85 ± 2,60	5,10 ± 3,28	-5,33	0,00
Dejavnosti in sodelovanje	47	1,75 ± 1,91	3,68 ± 3,18	-5,04	0,00
WHODAS-II					
Razumevanje in sporazumevanje	44	9,70 ± 16,01	17,23 ± 19,51	-3,37	0,002
Gibanje	45	12,41 ± 17,42	25,97 ± 23,54	-4,06	0,000
Skrb zase	45	3,78 ± 8,06	13,56 ± 18,73	-3,69	0,001
Medosebni stiki in odnosi	45	4,86 ± 11,04	18,29 ± 22,69	-4,44	0,00
Življenje doma	47	12,41 ± 19,62	38,09 ± 28,94	-7,16	0,00
Zaposlitev	7	0,00 ± 0,00	10,20 ± 17,91	-1,51	0,18
Življenje v skupnosti	45	25,21 ± 18,39	36,91 ± 22,52	-3,71	0,001
EORTC QLQ BR-23					
Telesna podoba	46	90,40 ± 14,59	70,29 ± 30,41	4,51	0,00
Spolne funkcije	40	68,75 ± 28,29	75,42 ± 25,87	-2,34	0,025
Uživanje v spolnosti	14	30,95 ± 24,33	26,19 ± 23,31	0,81	0,435
Obehi za prihodnost	46	39,86 ± 33,42	38,41 ± 35,81	0,29	0,772
Stranski učinki sistemske terapije	46	17,18 ± 15,01	32,51 ± 23,97	-4,69	0,00
Simptomi na področju dojke	46	15,76 ± 14,83	29,53 ± 22,06	-4,19	0,00
Simptomi na področju roke	46	11,59 ± 16,88	26,57 ± 23,13	-4,37	0,00
Vznemirjenje zaradi izgube las	9	37,04 ± 38,89	37,04 ± 30,93	0,00	1,00

da so bolniki z rakom dojke (poleg bolnikov z rakom pljuč) najbolj dovzetni za težave s spanjem (20). Začetek težav naj bi sovpadal s časom diagnoze (od 6 mesecev pred in do 18 mesecev po diagnozi), kot najpogostejše vzroke so navedli razmišljanje, bolečino, zaskrbljenost zaradi zdravja, zaskrbljenost za družino in prijatelje, diagnoza raka, fizični efekt raka in zaskrbljenost za finance (20). Anketirane bolnice o času pojavitve težav nismo spraševali, zato bi razlog zanje lahko bil tudi v spremljajočih boleznih (srčnožilnih, dihalnih, kostnomišičnih), ki jih je imelo kar 66% naših bolnic. Del teh bolnic ima verjetno že sicer težave s spanjem, saj jih je polovica starejših od 57,5 let. Težave s spanjem lahko preidejo v kronično stanje, kar vodi v zmanjšano kakovost življenja (vpliv na čustveno, kognitivno in telesno funkcioniranje) in zni-

žano imunsko odpornost (povezava s celicami ubijalkami) (20). Priporoča se zdravljenje teh težav s sprostitevniimi treningi, kognitivnimi terapijami in kratkoročno tudi s farmakološkimi sredstvi (20). Pomembno je, da na težave pomislimo, jih odkrijemo, poskušamo najti tudi vzrok in jih nato ustrezno zdravimo.

Iliffe s sod. je ugotovil, da v zdravi populaciji, starejši od 65 let, 39,9% anketiranih občuti bolečino v zadnjih 4 tednih pred anketiranjem (21). V naši raziskavi je bolečino v delu telesa občutilo 48,2% bolnic, kar je precej več, kot so ugotovili v prej navedeni študiji. Zaradi pomanjkanja informacij o pojavu in lokaciji bolečine ne moremo točno opredeliti, pri koliko bolnicah je vzrok za te težave rak dojke in pri kolikih so vzrok spremljajoče bolezni. Ne glede na vzrok bolečine pa vse te bolnice potrebujejo ustrezno zdravljenje.

V naši raziskavi smo ugotovili, da je imelo na področju dejavnosti in sodelovanja pred operacijo kar 40 % bolnic težave z dvigovanjem in prenašanjem predmetov ter 28,2 % z uporabo rok in lakti. Vzroki za to so lahko višja starost, slabše duševno zdravje, visok indeks telesne mase in manj rekreacije ter bolečine v zgornjem udu (22). Dvigovanje in prenašanje predmetov je del nakupovanja in številnih gospodinjskih opravil, kjer bi bolnice lahko imele težave. Tudi uporaba rok in lakti je pomembna pri prej omenjenih aktivnostih. Obe težavi pa sta lahko tudi vzrok težav pri tistih, ki morajo pri delu dvigovati ali prenašati predmete, tipkati in podobno. Z delovno terapijo, ki bi jim svetovala prilagojeno opravljanje dejavnosti ali ustrezne pripomočke, bi lahko tudi število teh težav zmanjšali.

Na področju telesnih funkcij so bile med najpogostejšimi težavami, s katerimi so se soočale bolnice pred operacijo, na tretjem mestu težave na čustvenem področju (35,3 %). Druga najpogostejša težava pri dejavnostih in sodelovanju je obvladovanje stresa. To težavo je občutilo 36,5 % bolnic. Po operaciji se je delež bolnic s težavami na čustvenem področju povečal za 0,8 %, v primerjavi s prvo anketo, ki je bila izpolnjena dan pred operacijo, to pomeni približno mesec dni po postavitvi diagnoze. Za bolnice z RD je torej ravno čas diagnosticiranja bolezni psihološko najzahtevnejši. Veliko na novo diagnosticiranih bolnic je žalostnih, prestrašenih, šokiranih in zaskrbljenih, zato bi bila potrebna ustrezna psihološka ali psihosocialna obravnava že v procesu postavljanja diagnoze. Pravočasna psihološka obravnava bi tudi pomagala preprečiti razvoj duševnih bolezni, kot so depresija, napadi panike in anksioznost (23).

Težave po operaciji

Na področju dejavnosti in sodelovanja je največji porast težav opaziti pri opravljanju vsakodnevnih rutine (32 %), kar smo potrdili tudi z rezultati vprašalnika WHODAS-II na področju življenja doma. Vsakodnevna rutina je četrta najbolj pogosta težava (ima jo 42,6 % bolnic po operaciji), vendar pa se je število bolnic, ki imajo pri tem težave, najbolj povečalo. Tudi Pösl s sod. je ugotovil, da imajo bolnice z rakom dojke pred začetkom rehabilita-

tacije največ težav z življenjem doma (34,3 %), kar se ujema z rezultati naše raziskave (po operaciji 38,1 %) (17). Življenje doma zajema gospodinjska opravila in skrb za dom. Sposobnost opravljanja vsakodnevne rutine je za samostojno življenje zelo pomembna. Za ustrezno ukrepanje ob težavah moramo ugotoviti vzrok teh težav, to so lahko bolečine, slabost, utrujenost, psihične težave, omejena gibljivost sklepov, manjša mišična moč, znižana vadbena vzdržljivost in podobno. Eden izmed vzrokov za te težave bi lahko bila bolečina, ki jo je občutilo po operaciji 61,7 % bolnic. To bi lahko izboljšali z ustreznim predpisovanjem analgetikov in bolj učinkovito protibolečinsko fizikalno terapijo (17). Težave so lahko tudi posledica operacije, kot je limfedem in omejena gibljivost ramenskega sklepa, ali postoperativnih zapletov. Z zadostno analgetično terapijo bi zmanjšali bolečino in tako omogočili lažje in bolj redno razgibanje rame, s čimer bi zmanjšali tudi kronično bolečino in možnost nastanka limfedema (24). Glede na pogostost težav z opravljanjem hišnih opravil bi bilo smiselno v program rehabilitacije vključiti tudi delovno terapijo. Le-ta bi bolnicam omogočila, da kljub težavam čim bolj samostojno opravljajo vsakodnevne aktivnosti. Na področje delovnih terapevtov sodi tudi izboljšanje uporabe rok in lakti (10). To lahko vpliva tudi na povečanje težav pri življenju doma, saj so roke in lakti pri vseh hišnih opravilih zelo pomembne.

Če je možno, delujemo vzročno (zdravimo bolečino) ali pa svetujemo prilagojeno opravljanje dejavnosti (drugačna razporeditev aktivnosti preko dneva z več odmori, če je npr. glavni vzrok utrujenost) (25). Brez ustrezne terapije in rehabilitacije lahko te težave vztrajajo tudi dolgo časa po operaciji. Westrup in sod. so ugotovili, da ima 4 leta po operaciji 25 % bolnic z rakom dojke težave s funkcioniranjem zgornjega dela telesa (vlečenje in potiskanje večjih predmetov, dvigovanje in prenašanje predmetov) (21).

Kakovost življenja

Ugotovili smo, da se je po operaciji kakovost življenja poslabšala na 5 od 8 področij. Rezultati so primerljivi s tistimi, ki jih je dobil tudi Montazeri s sod. (7). V obeh raziskavah se je telesna podoba po operaciji značilno poslab-

šala, stranski učinki sistemske terapije pa so se povečali (slednji so se v naši raziskavi nekoliko bolj povečali). Simptomi na področju dojke pred operacijo so pri bolnicah enako izraženi v obeh raziskavah, vendar so pri naših bolnicah izraženi v večjem obsegu. Ravno tako je večjo razliko opaziti pri simptomih na področju roke (bolečine v roki ali rami, zatekanje roke in težave z dviganjem roke), kjer pa imajo naše bolnice že pred operacijo več težav. Naše bolnice so pred operacijo tudi občutile več bolečin kot zdrava populacija nad 65 let, pri kateri je 40 % ljudi občutilo kakršno koli bolečino v zadnjih 4 tednih (20). Iz vprašalnika EORTC QLQ BR-23 smo ugotovili, da je imelo pred operacijo kar 54,8 % bolnic bolečine v roki ali rami in da je 50 % bolnic občutilo bolečino v območju obolele dojke.

Naše bolnice so bile v primerjavi z bolnicami iz Montazerijeve študije starejše za 10 let, kar je lahko razlog, da so imele več težav z zgornjim udom (7). Ker je visok odstotek naših bolnic občutil bolečine, so imele verjetno že zato več težav z dviganjem roke.

V Montazerijevi študiji so v 3 mesecih po operaciji ugotovili pomembno znižanje pri uživanju v spolnosti. Mi do statistično pomembnih razlik nismo prišli, najverjetneje zaradi majhnega števila bolnic, ki so odgovorile na to vprašanje (N = 14). Ravno tako so se v nasprotju s primerjanimi bolnicami spolne funkcije pri naših bolnicah bistveno izboljšale ($p < 0,05$) (7). Med prvim anketiranjem smo opazili, da so bolnice pri odgovarjanju

o spolnosti precej zadržane in so pogosto odgovorile, da niso spolno aktivne. Te iste bolnice so velikokrat po operaciji odgovorile drugače, morda je razlog predvsem v tem, da so drugo anketo reševale doma in ne ob naši prisotnosti, kot v prvem primeru.

ZAKLJUČKI

Naša raziskava je potrdila, da imajo ženske z RD težave s funkcioniranjem že pred operacijo, predvsem na področju telesnih funkcij (spanje, bolečina, čustva) ter na področju dejavnosti in sodelovanja (dvigovanje in prenašanje predmetov, obvladovanje stresa, uporaba rok in lakti). Da bi zmanjšali te težave, bi bolnice potrebovale ustrezno strokovno pomoč že ob postavitvi diagnoze oz. med postavitvijo diagnoze.

Po operaciji raka dojke se število težav na področju funkcioniranja poveča, najbolj pri življenju doma, ravno tako se poslabša tudi kakovost življenja bolnic. Z ustrezno rehabilitacijo (predvsem fizikalno terapijo, delovno terapijo in ustreznimi pripomočki, pa tudi s psihosocialno obravnavo) ter protibolečinsko terapijo bi te težave precej omilili in tako izboljšali kakovost življenja bolnic z RD. Tim za celostno rehabilitacijo bi morali sestavljati specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine, fizioterapevt, delovni terapevt, psiholog, psihiater, kirurg in osebni zdravnik. Bolnice z RD bi bilo potrebno spremljati že tekom postavljanja diagnoze.

LITERATURA

1. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, et al. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije; 2009.
2. Brach M, Cieza A, Stucki G, et al. ICF core sets for breast cancer. *J Rehabil Med.* 2004; Suppl 44: S121-7.
3. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008; 27: 32.
4. Žgajnar J. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojk. *Radiol Oncol* [internet]. 2004 [citirano 2009 Jun 15]; 38 Suppl 1: S111-3. Dosegljivo na: www.dlib.si/v2/StreamFile.aspx?URN=URN:NBN:SI:doc324ASO7M&id=fb770252-8d9d-495e-a856-a6a0815164d2&type=PDF 4
5. Dixon JM. Breast cancer: diagnosis and management. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2000.
6. Bilban-Jakopin C, Červek J, Čufer T. Smernice zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2004.
7. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, et al. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer.* 2008; 8: 330.

8. Rotner E. Posebnosti fizioterapije pri bolnikih z rakom. In: Marinček Č, Burger H, eds. Rehabilitacija bolnikov z rakom. 19. Dnevi rehabilitacijske medicine: zbornik predavanj; 2008 Mar 28–29; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo; 2008. p. 23–6.
9. Društvo onkoloških bolnikov: Pogovori in komunikacija [internet]. Ljubljana: Društvo onkoloških bolnikov; c2005–2010 [citirano 2009 Oct 20]. Dosegljivo na: http://www.onkologija.org/sl/domov/pogovori_in_komunikacija/
10. Burger H. Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja (MKF) kot osnova za rehabilitacijo bolnikov z rakom. Rehabilitacija. 2008; 7 Suppl 2: S23–7.
11. Cieza A, Stucki G. Content comparison of health-related quality of life (HRQOL) instruments based on the international classification of functioning, disability and health (ICF). Qual of Lif Res. 2005; 14 (5): 1225–37.
12. WHO: WHODAS II version [internet]. Geneva: World Health Organisation; c2001 [citirano 2009 Jun 30]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/icidh/whodas/download43.html>
13. EORTC Study group on quality of life: EORTC QLQ BR-23 [internet]. Brussels: EORTC Study group on quality of life; c1993 [citirano 2009 Jun 30]. Dosegljivo na: <http://www.eortc.be/home/qol/downloads/f/BR23/BR23%20Slovenian.pdf>
14. Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije in Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo; 2006.
15. Federici S, Meloni F, Mancini A, et al. World Health Organisation Disability Assessment Schedule II: Contribution to the Italian validation. Disabil Rehabil. 2009; 31 (7): 553–64.
16. EORTC: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual European Organization for Research and Treatment of Cancer [internet]. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; c2001 [citirano 2009 Jun 15]. Dosegljivo na: <http://www.eortc.be/home/qol/downloads/f/SCManualQLQ-C30.pdf>
17. Pösl M, Cieza A, Stucki G. Psychometric properties of the WHODASII in rehabilitation patients. Qual Life Res. 2007; 16 (9): 1521–31.
18. Roth T, Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey II. Sleep. 1999; 22 Suppl 2: S354–8.
19. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. Arch Intern Med. 1998; 158 (10): 1099–107.
20. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, et al. Sleep disturbance in cancer patients. Soc Sci Med. 2002; 54 (9): 1309–21.
21. Iliffe S, Kharicha K, Carmaciu C, et al. The relationship between pain intensity and severity and depression in older people: exploratory study. BMC Fam Pract. 2009; 10: 54.
22. Westrup JL, Lash TL, Thwin SS, et al. Risk of decline in upper-body function and symptoms among older breast cancer patients. J Gen Intern Med. 2006; 21 (4): 327–33.
23. Hewitt ME, Herdman R, Holland JC. National Research Council: Meeting Psychosocial Needs of Women with Breast Cancer. Washington DC: The National Academies Press; 2004.
24. Bešić N. Bolnice z rakom dojki in rehabilitacija – vidik onkološkega kirurga. Rehabilitacija. 2008; 7 Suppl 2: S68–72.
25. Muniz FM, Herbison GJ. Postpolio syndrome [internet]. 2009 [citirano 2009 Jul 15]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/306920-overview>

Prispelo 20. 8. 2010

Marija Sollner Dolenc¹

Zastrupitve s kemičnimi bojnimi strupi

Poisoning by Chemical Warfare Agents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kemično orožje, zastrupitve, živčni strupi, alkilirajoče spojine, dražljivci

Kot kemijski bojni strupi so definirane vse tiste kemične snovi, ki zaradi svojih toksičnih lastnosti delujejo na sovražnika in povzročijo bodisi njegovo smrt, poškodbe ali pa ga onespособijo za nadaljnje bojevanje. Kljub sprejetju konvencije leta 1997, ki prepoveduje njihovo uporabo kot orožje, proizvodnja nekaterih izmed njih ni popolnoma prepovedana zaradi njihove uporabnosti kot industrijske surovine. Zaradi enostavnosti priprave teh snovi in njihove učinkovitosti moramo še vedno računati na njihovo možno uporabo v vojaške ali teroristične namene. V prispevku navajamo lastnosti teh snovi, mehanizme, preko katerih povzročajo škodljive učinke, na kratko pa so predstavljene tudi klinične značilnosti izpostavitve tem snovem in priporočila za zdravljenje zastrupitev z njimi.

ABSTRACT

KEY WORDS: chemical warfare, poisoning, nerve agents, alkylating agents, lachrymatory agents

Chemical warfare agents are defined as any chemical substance whose toxic properties are utilized to kill, injure or incapacitate an enemy in warfare and associated military operations. There has been a legislative effort worldwide to ban their use under the Chemical Weapons Convention, which came into force in 1997. However, the manufacture of these agents cannot be completely prohibited as some of them have potential industrial uses. The ease of manufacturing these agents and their effectiveness during combat or small-scale terrorist operations still make them a powerful weapon to reckon with. This review briefly discusses their properties, mechanism of toxicity and clinical features of exposure, as well as the pharmacological management of poisoning caused by chemical agents.

¹ Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; marija.sollnerdolenc@ffa.uni-lj.si

UVOD

Poročila o uporabi strupov v vojaške namene izvirajo že iz antičnih grških in rimskih časov. Kljub Haaški konvenciji (1899–1907) in Ženevskemu protokolu (1925) so bojne strupe uporabljali ali razvijali med I. in II. svetovno vojno ter vietnamsko vojno, še vedno pa predstavljajo resno grožnjo tako civilistom kot vojakom tudi v današnjem času (prva in druga zalivska vojna, različni teroristični napadi) (1). Konvencija o kemičnem orožju, ki jo je podpisalo 160 držav in je pričela veljati leta 1997, prepoveduje proizvodnjo, skladiščenje, uporabo in širjenje kemičnega orožja (1). Vendar je kar nekaj držav ni podpisalo, hkrati pa uporaba kemičnih bojnih strupov na Japonskem (Matsumoto, Tokio) kaže, da teroristične organizacije bodisi kupujejo ali pa so same sposobne organizirati proizvodnjo teh snovi in jih uporabljati v terorističnih napadih. Tako je poznavanje delovanja kemičnih bojnih strupov, načinov zaščite pred njimi in zdravljenja zastrupitev z njimi pomembno ne le s stališča zaščite ljudi v vojnem času, ampak tudi s stališča zaščite prebivalstva pred terorističnimi napadi.

DELITEV KEMIČNIH BOJNIH STRUPOV

Bojne strupe razvrščamo na različne načine (2, 3). Glede na učinkovitost oz. posledice jih delimo na smrtonosne in nesmrtonosne. Slednji žrtve le onesposobijo, praviloma pa pustijo dolgoročne, vendar nesmrtno posledice. V prvo skupino spadajo naslednji najpomembnejši predstavniki kemičnih bojnih strupov: cianovodik (AC), difosgen (PD), fosgen (CG), iperiti (H, HD, HL, HT), klorcian (CK), klorpikrin (PS), luizit (L), sarin (GB), soman (GD), tabun (GA) in O-etil-S-(2-diizopropilamino)etilmetilfosfonofluoridat (VX). V drugo skupino pa sodijo kloroacetofenon (CN), 2-klorobenzalmalonitril (CS), adamasit (DM), 3-kinuklidinil benzilat (BZ) in K-strup (K). V strokovni literaturi pogosto zasledimo oznako bojnih strupov s kronicami, ki so jih uvedli Američani oz. NATO in so navedene v oklepajih (1).

Po obstojnosti se bojni strupi delijo na kratko- in dolgotrajno obstojne. Kratkotrajno

obstojni imajo nizko vrelišče in visok parni tlak, zato hitro izparevajo. Ob izpostavitvi pride hitro do doseganja letalnih oz. škodljivih koncentracij, vendar se tudi hitro odstranijo z mesta vnosa (npr. cianovodik). Dolgotrajno delujoči pa imajo visoka vrelišča, nizek parni tlak, zato so slabo hlapljivi, ostanejo pa dlje časa na mestu vnosa in na tem mestu tudi dlje časa izkazujejo učinek (npr. VX).

Glede na čas do nastopa znakov zastrupitve ločimo strupe, ki delujejo zelo hitro (po nekaj sekundah oz. minutah: npr. cianovodik, živčni bojni strupi), in počasi delujoče strupe, katerih učinki se pokažejo šele po eni ali več urah (mehurjevci, psiho-kemični strupi).

Pogosta osnova za delitev bojnih strupov je tudi njihova kemijska struktura. Tako ločimo organofosforne spojine (živčni bojni strupi), cianide oz. nitrile (cianovodik), iperit in njegove derivate ter analoge (N-iperit), arzenove spojine (luizit) in derivate ogljikove kisline (fosgen, difosgen).

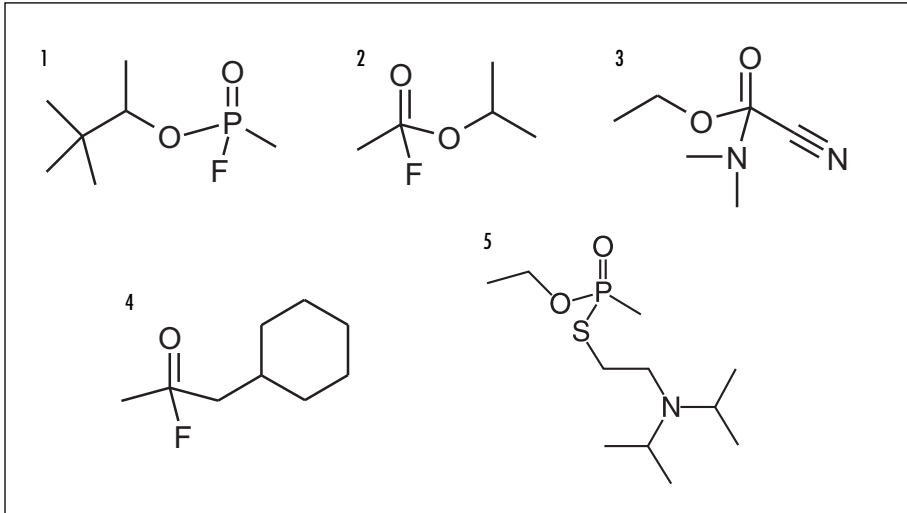
Najpogosteje pa bojne strupe delimo glede na klinično sliko, ki jo povzročijo, oz. glede na organ, ki ga prizadenejo, in sicer poznamo: živčne bojne strupe (sarin, soman, tabun, VX), krvne bojne strupe (cianovodik), mehurjevce (luizit), dušljivce (fosgen), dražljivce, kihavce (klorobenziliden malonitril), solzivce (kloroacetofenon), bljuvalce (adamasit), psiho-kemijske bojne strupe (kinuklidinil benzilat) in fitotoksične spojine (defolianti, herbicidi).

ŽIVČNI BOJNI STRUPI

Kemijsko jih uvrščamo med estre fosforne kisline in so med najbolj strupenimi sintezno pridobljenimi spojinami (slika 1).

Njihov fiziološki učinek je zaviranje acetilholin-esteraze in s tem preprečevanje hidrolize fiziološkega nevrottransmitterja acetilholina (4). Ločimo jih v dve skupini: skupino G, v katero spadajo tabun, sarin, ciklosarin ter soman in so kratkotrajno obstojni, in skupino V, v kateri so obstojnejši kemični strupi (VX) (1).

Ob izpostavitvi se vežejo v aktivno mesto acetilholin-esteraze (nastane ester s hidrosilno skupino serina). Nastala estrska vez je zelo stabilna in hidroliza poteka zelo počasi, zato lahko govorimo o ireverzibilnosti reak-

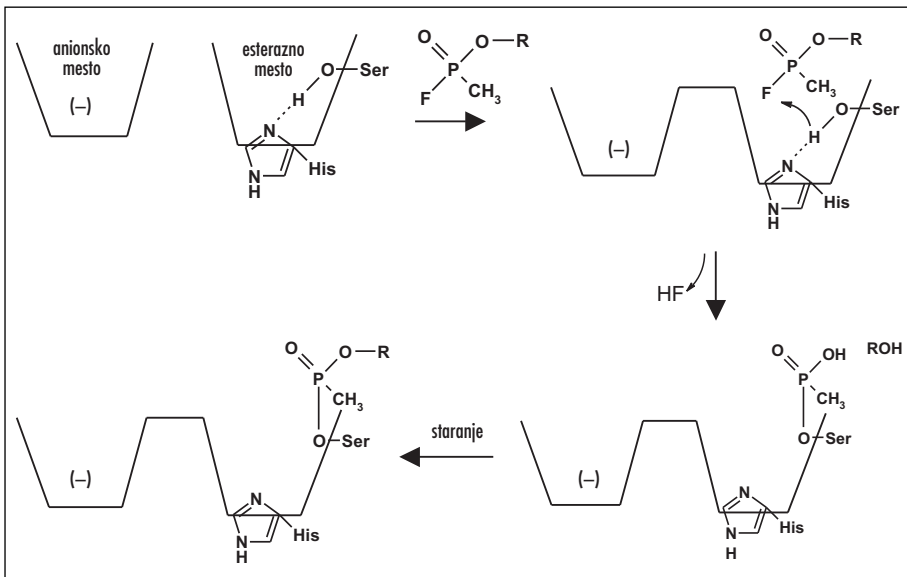


Slika 1. Predstavniki živčnih bojnih strupov. 1 – soman, 2 – sarin, 3 – tabun, 4 – ciklosarin, 5 – O-etil-S-(2-diizopropilamino)etil-metilfosfonofluoridat.

cije in o ireverzibilnih zaviralcih acetilholin-esteraze. Stabilnost je pogojena z velikostjo alkilne verige in narašča v smeri od dietilnega do dibutilnega estra (slika 2).

Takšen kompleks se po vezavi še dodatno spreminja, kar vodi v nezmožnost defosforilacije encima (staranje encima). Predstav-

niški skupine G živčnih bojnih strupov se med seboj razlikujejo prav po hitrosti staranja kompleksa encim – zaviralec. Tako je $t_{1/2}$ (čas, ko 50% encima postane neodzivnega na ponovno aktivacijo) za GD 1,3 minute, za GA 46 ur, za GB 5 ur, za VX pa 48 ur (1, 4).



Slika 2. Staranje encima acetilholin-esteraze, na katerega je vezana molekula živčnega bojnega strupa. HF – fluorovodik, His – histidin, Ser – serin.

Klinična slika pri zastrupitvi z organofostati

Klinična slika pri zastrupitvi s tabunom, sarinom, ciklosarinom in somanom se razlikuje od tiste, povzročene z VX. Pri prvih treh se ob izpostavitvi nizkim koncentracijam pojavijo glavobol, motnje vida, povečano slinjenje in smrkavost, težko dihanje, nemir in strah. Hkrati ugotovimo tudi znižanje krvnega tlaka.

Pri izpostavitvi visokim koncentracijam se poleg okrepljenih, zgoraj opisanih težav, pojavijo še hud kašelj, bronhospazem, krči v trebuhu, krči skeletne miškulature, poveča se znojenje. Zastrupljenec pogosto bruha, hitro se pojavi tudi driska. Vzrok smrti, ki nastopi zelo hitro, če ne nudimo medicinske pomoči, je napredujoča dihalna odpoved zaradi prekomerne bronhialne hipersekrecije (muskarinski receptorji), bronhospazma (muskarinski receptorji) in paralize dihalnih mišic (nikotinski receptorji) (5, 6).

Nekoliko drugačni so simptomi ob zastrupitvi z VX, pri katerem ob majhni do zmeri izpostavljenosti preko kože opazimo izrazito potenje, slabost, bruhanje, občutek šibkosti, nemir, strah in znižanje krvnega tlaka. Po daljši izpostavljenosti se pojavijo še izra-

zitejše potenje, solzenje, slinjenje, bronhialna hipersekrecija, oteženo dihanje, motnje zavesti in epileptiformni krči (centralni antiholinergični učinki). Za letalni odmerek zado- stuje že ena kapljica VX. Pri vdihavanju par z majhno koncentracijo strupa zasledimo motnje vida, smrkavost in bronhospazem, pri izpostavljenosti večjim količinam strupa pa se poleg vseh naštetih znakov pojavijo še epileptični napadi.

Medicinska pomoč

Stik z živčnimi bojnimi strupi zahteva takojšnje zdravljenje. Obstajajo avtoinjektorji, ki so prirejeni za uporabo na bojiščih. Vsebujejo atropin, ki je kompetitivni antagonist holiner- gičnih receptorjev. Atropin hitro zmanjša muskarinske učinke: zmanjša solzenje, slinje- nje, izločanje bronhialne sluzi in sprosti bro- hospazem.

Pralidoksimijev klorid ali obidoksim upo- rabljamo kot reaktivator acetilholin-esteraze, ki še ni zapadla nepovratnemu staranju. Za preprečevanje in zdravljenje mišičnih krčev oz. epileptiformnih napadov dajemo diaze- pam ali lorazepam.

Tabela 1. Fizikalnokemijske in toksikološke lastnosti glavnih predstavnikov živčnih bojnih strupov (1, 4). VX – O-etil-S-(2-diizopropilamino)etilmetilfosfonofluoridat.

Oznaka s kratico	Glavni predstavniki živčnih bojnih strupov				
	GA	GB	GD	GF	VX
Trivialno ime	tabun	sarin	soman	ciklosarin	VX
Agregatno stanje pri normalnih pogojih	tekočina	tekočina	tekočina	tekočina	oljna tekočina
Vonj	brez vonja	brez vonja	vonj po breskvah	vonj po breskvah	brez vonja
Tališče	-50 °C	-56 °C	-42 °C	-30 °C	-39 °C
Parni tlak	0,037 (20 °C)	2,10 (20 °C)	0,40 (25 °C)	0,44 (25 °C)	0,0007 (20 °C)
Topnost v vodi	98 g/l (25 °C)	meša se v vseh razmerjih	21 g/l (20 °C)	3,7 g/l (20 °C)	300 g/l (25 °C)
Hidroliza ($t_{1/2}$) 20 °C, pH=7	8,5 h	39–41 h	80–83 h	ni podatka	400–1.000 h
Hlapnost (mg/m ³ , 25 °C)	610	22.000	3.900	581	10,5
Respiratorna smrtna koncentracija (mg/min/m ³)	150–400	75–100	35–50	4–5	10
Respiratorna smrtna koncentracija (mg/min/m ³)	300–400	75–100	35–50	4–5	10
Čas nastopa smrti (min)	10–15	2–15	1–15	do 15	4–10

Atropin odmerjamo glede na stopnjo bronhialne hipersekrecije in bronhospazma: pri blagi dispneji damo 2 mg intravensko ali intramuskularno oz. uporabimo avtoinjektor. Pri hudi dispneji pa damo 6 mg intramuskularno ali 2 mg intravensko. Glede na klinično sliko ponavljamo odmerke 1 mg atropina vsakih 5 minut intravensko ali v stalni intravenski infuziji. Pri hudih zastrupitvah z organofosfornimi insekticidi so v bolnišničnih okoljih potrebovali tudi več 100 mg atropina za zdravljenje enega samega bolnika. Cilj zdravljenja z atropinom in merilo učinkovitosti je zmanjšanje hipersekrecije in izboljšanje dihanja oz. umetne ventilacije. Pri tem moramo biti pozorni, saj je tahikardija lahko posledica hipoksemije, stresa in stimulacije nikotinskih receptorjev.

Poleg atropina, ki ga uporabljamo simptomatsko, uporabljamo še oksime, ki izrinejo estrsko vezano molekulo organofosfatov iz aktivnega mesta encima, tako da sami tvorijo estrsko vez z organofosfatom. V te namene uporabljamo pralidoksimijev klorid 600 mg intravenozno v presledkih 5–10 minut do skupne količine 1600 mg ali obidoksim, ki ga uporabljajo tudi v slovenskih bolnišnicah. Obidoksim (220 mg) se nahaja skupaj z atropinom (2 mg) tudi v avtoinjektorjih, ki jih uporabljata slovenska Civilna zaščita in Slovenska vojska (ATOX Combopen®). V bolnišnicah uporabljamo obidoksim: prvi odmerek obidoksima je 250 mg, drugi po 30 minutah pa 500 mg. Poleg peroralnega dajanja lahko obidoksim dajemo tudi z intravensko infuzijo v odmerku 250 mg/6–12 ur (0,5 mg/kg/h). Uporaba oksimov je smiselna, dokler je veza strupa z acetilholin-esterazo še reverzibilna.

Za preprečevanje krčev uporabljamo diazepam 10 mg intravensko v presledkih do 10 minut ali lorazepam 2–4 mg intravensko. Poleg tega dajemo kisik in drugo simptomatsko ter podporno terapijo.

Treba je opozoriti še na preventivno jemanje piridostigmina (Mestinona®), ki je reverzibilni inhibitor periferne acetilholin-esteraze. Piridostigmin inhibira tudi od 30–40% eritrocitne acetilholin-esteraze. Ponavadi se v te namene uporablja odmerek 30 mg vsaj 2 uri pred pričakovanim napadom ali 30 mg na 8 ur.

Piridostigmin so uspešno uporabili v Afganistanu.

Dekontaminacija

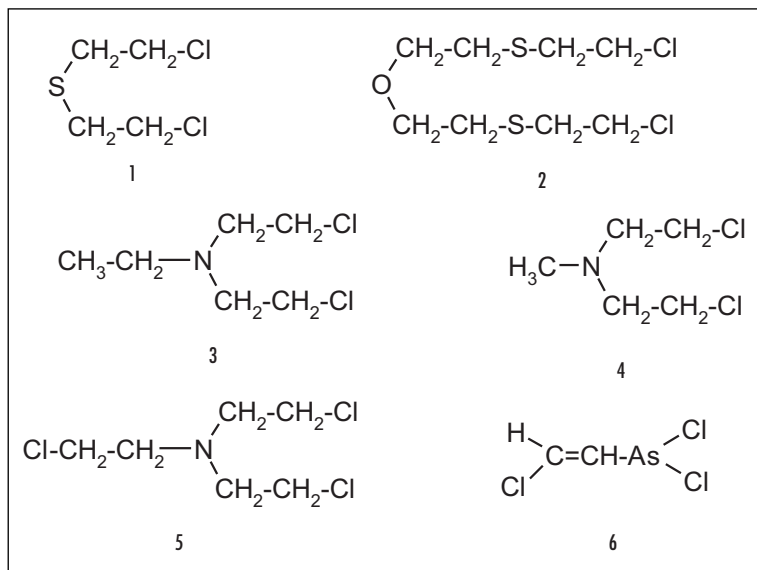
Po aplikaciji atropina oz. avtoinjektorja moramo zastrupljenega čim prej umakniti s kontaminiranega območja in začeti z dekontaminacijo (najkasneje po 2–3 minutah) (2, 6). Obleko je treba čim prej odstraniti. Ne sme se je vleči čez glavo, treba jo je razrezati. Kontaminirano kožo nato posujemo s pralnim praškom ali zemljo oz. strup popivnemo z vlažnim papirjem, gazo, vato ali tkanino. Uporabimo lahko tudi absorpcijski prašek, ki vsebuje kalcijev hipoklorit in magnezijev oksid. Oči in oči spiramo z veliko vode, z vodo in milnico speremo tudi ostale dele telesa. Telo nato še posebej spiramo z veliko vode, uporabimo pa lahko tudi 0,5% natrijev hipoklorit. Oblečemo čisto obleko. Paziti moramo, da kože ne drgnemo pregrobo, saj s tem poškodujemo povrhnjico in olajšamo absorpcijo strupa v telo. Vodo, ki smo jo uporabili za spiranje, razstrupljamo z uporabo 5% raztopine kalcijevega hipobromita (2). Pripadniki Civilne zaščite in Slovenske vojske imajo v priboru za osebno dekontaminacijo blaznice za dekontaminacijo in natrijev hidrogenkarbonat, ki ga moramo pred uporabo raztopiti v vodi.

Zaščita pred živčnimi bojnimi strupi

Zaradi svojih fizikalnokemijskih lastnosti prehajajo živčni bojni strupi zelo hitro skozi tkanine. Pred strupi se obvarujemo le z uporabo posebne radiološko-kemično-biološke (RKB) obleke, rokavic, maske in obuval iz gume. Takšna zaščita varuje približno 6 ur.

MEHURJEVCI

Ob izpostavitvi mehurjavecem se na koži pojavijo značilne spremembe – mehurji. Največji vojaški pomen te skupine bojnih strupov imata bis(2-kloroetil)sulfid, ki ga označujemo s kratico HD oz. poimenujemo tudi kot gorčični plin (ima podoben vonj kot gorčica), in iperit (prvič je bil uporabljen leta 1917 v mestu Ypres). Imenujejo ga tudi *lost* (po raziskovalcih njegovega delovanja Lommel in



Slika 3. N- in S-iperiti (1–5) ter luizit (6).

Steinkopfu) (1). Poleg te spojine najdemo v zmesih še derivate iverita, kot so bis(2-kloroetil-tioetil)eter (HT), dušikovi analogi HN-1-3 in organski arzin luizit (L) (slika 3).

Iperiti so zelo lipofilne in reaktivne spojine in povzročajo tudi visoko sistemsko toksičnost. 80% iverita po izpostavitvi na koži izpari, 2% se zelo dolgo časa zadržita v koži, ostalih 18% pa se absorbira sistemsko (7).

V vodnem okolju tvorijo iveriti zelo reaktivne intermedie, ki kot dobri elektrofilni vstopajo v reakcijo z nukleofilnimi komponentami celičnih makromolekul (amino, tiolno, hidroksilno, fosfatno, karboksilno in imidazolsko skupino). Še posebej hitro se alkilira dušik na mestu 7 v gvaninu, zato je DNA še posebno izpostavljena makromolekula v živih organizmih. To je tudi razlog za citotoksično in mutageno delovanje iverita (8).

Luizit in trivalentne anorganske arzenove spojine tvorijo stabilne šestčlenske obročne strukture z reducirano obliko lipojske kisline, ki je pomembna za aktivnost dveh ključnih encimov v oksidativnem metabolizmu – piruvatni in alfa-ketoglutaratni dehidrogenazni kompleks (PDH in KGDH). Vstop karbohidratov v ciklus citronske kisline je moten, poveča se koncentracija piruvata v krvi, zmanjša se proizvodnja reducirane oblike nikotinamid

adenin dinukleotid fosfata (NADPH) in nikotinamid adenin dinukleotida (NADH) ter adenozin trifosfata (ATP), zavrta je tudi glukoneogeneza. Luizit je kapilarni strup, saj povzroča poškodbe endotelija, zveča prepustnost, prehajanje tekočine in proteinov iz žilja, hemokonzentracijo, znižan krvni tlak in edeme (1, 9).

Klinična slika pri zastrupitvi z žveplovimi in dušikovimi iveriti

Pri žrtvah, ki so bile v iraško-iranski vojni izpostavljene tej vrsti bojnih strupov, je prišlo zelo hitro do hudih opeklin in bolečin v očeh ter žrelu v primerjavi z žrtvami v I. svetovni vojni, ko so se biokemijske poškodbe razvijale zelo počasi in so postale opazne šele po nekaj urah, maksimalen učinek pa so dosegle šele po nekaj dneh. Razlike pripisujejo stranskim produktom sinteze iveritov, ki so bili prisotni ob izpostavitvi žrtev v Iranu. Skupen dolgotrajen učinek po izpostavitvi pa so opazili v obeh primerih na imunskem sistemu. Pojavila se je povečana občutljivost za infekcije.

Najbolj prizadet del telesa je koža. Po kratki latentni dobi se po nekaj minutah na izpostavljenem mestu razvije rdečina, ki nato v nekaj urah preide v mehurje. Mehurji prič-

nejo pokati in nekrotična področja postanejo zelo boleča. Po dveh tednih pordela področja postanejo svetlo rjava in nato temnejša. Temno rjava pigmentacija ostaja na mestih izpostavitve lahko dolga leta. Pri globljih poškodbah se proces celjenja konča s fibrozo.

Po eni ali več urah po izpostavitvi paramiperitov se pojavijo draženje oči, solzenje, fotofobija, ob izpostavitvi večjim koncentracijam iperitov pa se pojavijo konjunktivitis in razjede, vendar so spremembe sprva še povrkatne. Kapljične izpostavitve praviloma povzročijo hujše poškodbe veznice in roženice ter vodijo v izgubo vida. V dihalih se simptomi začnejo z draženjem, hripavostjo, izgubo glasu, kašljanjem in bolečinami v prsnem košu. Pojavijo se kataralne spremembe v sapnicah in močno izločanje bronhialne sluzi, razvije se sekundarna bronhopnevmonija. Pri zaužitju se v prebavilih pojavijo že v prvih urah po izpostavitvi slabost, bruhanje in toksične spremembe sluznic, v hujših primerih lahko pride tudi do perforacije.

Sistemska zastrupitev se kaže podobno kot neželeni učinki kemoterapije ali radioterapije pri rakavih bolnikih. Pri velikih odmerkih se pojavijo driska, vročina, glavobol, progresivna levkopenija, hipovolemija, hemokoncentracija, krči podobni epileptičnim, sledi lahko smrt.

Nekoliko drugačna je klinična slika ob zastrupitvi z luizitom. Ob lokalnem delovanju zastrupljenec začuti bolečine v očeh in koži, pojavi se slepota. Koža pordi po približno pol ure, mehurji pa se pojavijo po 12 urah.

Podobne simptome kot pri luizitu zasledimo pri zastrupitvi s fosgen oksimom, za katerega pa je značilno, da pogosto povzroča tudi toksični pljučni edem, gnojni mehurji pa se pojavijo že po 30 minutah.

Medicinska pomoč

V literaturi najdemo podatke, da se kot protistrup pri izpostavitvi iperitu uporablja natrijev tiosulfat intravensko, vendar so potrebni zelo visoki odmerki (500 mg/kg), uspešnost uporabe tega protistrupa pa je omejena na kratek čas, ko se iperit nahaja še v krvnem obtoku. Tako je uporaba takega antidota vprašljiva in ga strokovnjaki ne priporočajo.

Drugače pa je pri luizitu, pri katerem se kot antidot lokalno (kapljice, mazilo) uporablja predvsem dimerkaprol (angl. *British*

anti-Lewisite, BAL). Z njegovo uporabo je treba pričeti takoj, če želimo doseči dober učinek. Za sistemsko zdravljenje uporabimo kot kelator natrijev 2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonat (DMPS), ki je pri nas na voljo pod zaščitenim imenom Dimaval®.

Pomembno je tudi podporno in simptomatsko zdravljenje, predvsem zdravljenje hudega neproduktivnega kašlja in bolečin, izvajanje rehidracije, korekcije elektrolitskih motenj in hipoksemije ter preprečevanje sekundarnih infekcij. Poškodovano kožo razen na obrazu pokrijemo s sterilnim povojem in ude imobiliziramo. Kožnih mehurjev na terenu ne prebadamo. Posebno moramo biti pazljivi in temeljiti pri čiščenju lasišča, kožnih gub (dimlje, pazduhe) ter kože okoli spolovil in zadnjične odprtine.

Zaščita in dekontaminacija

Tekoči iperit zelo hitro prodira skozi kožo, tekstil ali tanko gumo, podobno velja za luizit, medtem ko dušikovi iperiti skozi naštete materiale prodirajo težje.

Razstrupitev ponesečenca mora biti takojšnja (v 2–3 minutah); poteka pa podobno kot pri živčnih bojnih strupih s spiranjem z veliko vode, še bolje z alkalnimi raztopinami, saj spojine v takih pogojih hitreje hidrolizirajo. Poudariti je treba, da pri hidrolizi luizita nastane klorovodik in oksid klorovinarzina, tako da ostaja vodna raztopina po spiranju luizita s kože še vedno strupena.

DUŠLJIVCI

Med prvo svetovno vojno so iz te skupine bojnih strupov uporabljali predvsem klor in fosgen. Slednji je povzročil smrt 85% vojakov, ki so umrli zaradi zastrupitve z bojnimi plini (10). Zaradi dobre zaščite pred njimi z zaščitnimi maskami v današnjem času ne pričakujemo večje nevarnosti ob izpostavljenosti tovrstnim strupom. Kljub temu v nadaljevanju predstavljamo toksičnost treh predstavnikov te skupine: klora, fosgena in difosgena.

Klinična slika pri zastrupitvi s klorom, fosgenom in njegovimi analogi

Klor močno draži dihalni sistem. Je močan oksidant. Ob stiku z vodo v celicah tvori klo-

Tabela 2. Nekateri toksikološki parametri HD, HN-3 in luizita. HD – bis(2-kloroetil)sulfid, LD₅₀ – letalna doza, i. v. – intravensko, HD – 2-kloro-N, N-bis-(2-kloroetil)etanamin.

Parameter	HD	HN-3	luizit
LD ₅₀ i. v. (mg/kg) miš	3,3	0,7	ni podatka
LD ₅₀ oralno (mg/kg) podgana človek (ocena)	17	>2	50
LD ₅₀ perkutano (mg/kg) podgana človek (ocena)	9–18 40–60	4,9 15	ni podatka
Minimalni efektivni odmerki			
Rdečina (mg/cm ²)	0,01	0,001	0,05–0,1
Mehurji (mg/cm ²)	0,1–0,15	0,1	0,2
Konjunktivitis (mg/l)	0,0012 (30 min)	0,0007 (15 min)	0,01 (15 min)

rovodik in hipoklorasto (I) kislino (10). V primerjavi s fosgenom se dražilni učinek klora pojavi takoj in se kaže kot draženje oči, nosu, žrela in pljuč. Kašelj in bljuvanje se pojavita pri koncentracijah 30 ppm, poškodbe pljuč pa pri 60 ppm. Nekaj vdihov zraka, ki vsebuje okoli 1000 ppm klora, je lahko že smrtnih (11).

Natančen mehanizem delovanja fosgena in njegovega analoga difosgena ni poznan (11). Predvidevajo, da fosgen v stiku z vodo tvori klorovodik, vendar se pH v tkivih ob izpostavitvi fosgenu zelo malo spremeni. Drug način poškodbe celic naj bi potekal s kovalentno vezavo fosgena z nukleofilnimi skupinami v celičnih makromolekulah, kar razlaga tudi nastanek toksičnega (nekardionogenega) pljučnega edema (10, 11). Fosgen dokazano poškoduje epitelij bronhiolov, zveča permeabilnost kapilar in posledično prehajanje tekočine v ekstravaskularni prostor in alveole. Ob izpostavitvi fosgenu se pojavi draženje oči, kašljanje, solzenje in bolečina v prsih. Latentno obdobje do razvoja pljučnega edema, ki lahko nastopi tudi brez prej omenjenih zgodnjih simptomov, traja od 30 minut do 24 ur, nato pa se razvije huda dihalna stiska z dispnejo in cianozo. Vzrok za smrt je ponavadi srčni zastoj zaradi hude hipoksije (10).

Medicinska pomoč

Natančen mehanizem delovanja fosgena in drugih dušljivcev ni poznan. Specifičnega protistrupa ne poznamo. Zdravljenje je simptomatsko. Za preprečevanje in zdravljenje bronhospazma uporabljamo bronhodilatatorje. Pri zdravljenju toksičnega pljučnega edema

diuretiki niso učinkoviti (2). Antibiotike uporabimo le pri dokazani pljučnici. Zaradi poteka zastrupitve s fosgenom in možnosti zapoznele klinične slike je treba izpostavljene osebe spremljati vsaj 48 ur.

Zaščita in dekontaminacija

Dušljivci so kratkotrajni bojni strupi, onesnaženost zemlje traja zelo kratek čas, so pa nevarni predvsem zato, ker so težji od zraka in se zato pare zadržujejo v visokih koncentracijah zelo dolgo v rovih in nižje ležečih krajih. To pa predstavlja veliko možnost ogroženosti ljudi, ki se zadržujejo na takih področjih. Ob stiku s tovrstnimi bojnimi strupi zastrupljenca prenesemo na svež, neonesnažen zrak, kožo in sluznice spiramo z veliko vode (2).

STRUPI ZA KRATKOTRAJNO ONESPOSOBITEV

V to skupino uvrščamo solzivce, kihavce, bljuvalce (predvsem adamsit) in nekatere psihotropne strupe. Vsi povzročijo kratkotrajno onesposobitev (10–15 minut po izpostavitvi). Ker večino teh strupov uporablja tudi policija ob izgredih, so dobili ime policijski strupi (12, 13).

Solzivca 2-kloroacetofenon (CN) in 2-klorobenzalmalononitril (CS) se uporabljata v razpršilih za osebno zaščito, v te namene pa so ju uporabljali tudi ameriški vojaki v vietnamski vojni. Razmerje med dražljivim in toksičnim odmerkom je večje za CS. Te spojine so tipične alkilirajoče spojine, ki reagirajo predvsem s tiolnimi in aminskimi skupinami

celičnih makromolekul (tudi z glutationom, cisteinom, lipojsko kislino). CS povzroči tudi izločanje bradikinina in bolečino. Predpostavljajo, da se solzivci v celici reducirajo in oksidirajo NADPH, s tem pa motijo oksidoredukcijske procese v celici, pri katerih nastajajo energetsko bogate molekule. Za onesposobljenost oseb zadostujejo že zelo nizke koncentracije (minimalna dražljiva koncentracija za CS: 0,004 mg/m³, smrtni odmerek: 3800 mg/min/m³).

Med pomembne solzivce oz. dražljivce uvrščamo kapsaicinoide, med katerimi se najpogosteje uporablja kapsaicin (OC). Kapsaicin je močan in izjemno stabilen alkaloid, na katerega ne vpliva niti visoka niti nizka temperatura. Je brez barve, okusa in vonja.

Učinek kapsaicina je predvsem posledica njegove vezave na vaniloidne receptorje, kar povzroča izločanje substance P in nevrokinina A iz senzornih nevronov. Posledica izločanja teh signalnih molekul je bronhokonstrikcija, povečana žilna prepustnost, povečano izločanje sluzi v dihalih in aktivacija nevtrofilcev (14).

Kapsaicin se nahaja v pršilih za osebno zaščito v koncentracijah do 0,12 %, medtem ko se v policijske namene uporablja v koncentracijah do 0,9 %. V teh koncentracijah povzroči začasno slepoto, ki traja 15–30 minut, in pekoč občutek na koži za 45–60 minut. Pojavi se tudi hud kašelj, ki prepreči govorjenje 3–15 minut.

Adamsit (DM) spada med arzenove dražljivce tako kot difenilarzin klorid (klark) (1, 13). Zelo hitro se absorbira skozi kožo in sluznice. Učinek nastopi zelo hitro po izpostavitvi.

Predpostavljajo, da je za učinek odgovorno interagiranje s tiolnimi skupinami molekul v celicah. Za onesposobljenost ljudi so potrebne zelo nizke koncentracije (minimalna dražljiva koncentracija je 0,4 mg/m³, smrtni odmerek: 15.000 mg/min/m³). Zaradi prevelike sistemske toksičnosti se adamsit in njegovi analogi kot policijski strupi ne uporabljajo več, saj simptomi trajajo še ure po izpostavitvi (14).

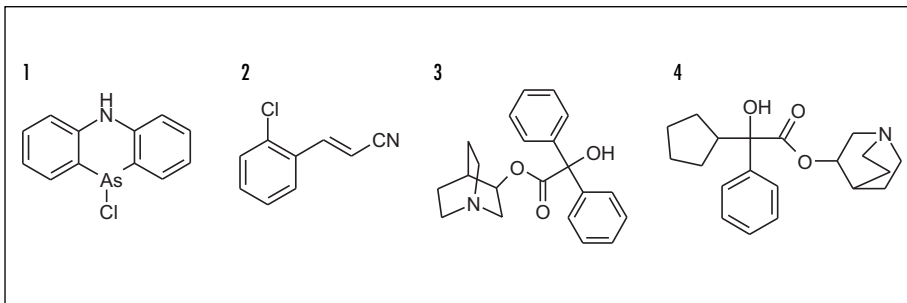
Klinična slika zastrupitve

Po izpostavljenosti CN in CS pride do draženja oči in dihal že v 10–30 sekundah. V odvisnosti od koncentracije se pojavijo: pekoč občutek in pikanje v očeh, nosu in ustih. Nato se pojavijo konjunktivitis, motnje vida, solzenje, kihanje in smrcanje. Zastrupljenec prične kašljati, poveča se izločanje traheobronhialne sluzi, pojavijo se slabost, bruhanje, glavobol in bolečine v prsih. Ti učinki trajajo od nekaj minut do pol ure.

Višje koncentracije lahko povzročijo pekoč občutek na koži in bolečino. Pojavi se tudi rdečina in nastajanje mehurjev. Vdihavanje večjih koncentracij teh snovi lahko povzroči toksični pljučni edem, še posebno pri otrocih (14).

Neposredni stik teh snovi z očmi (v obliki aerosola) povzroči hujše razjede roženice, lahko tudi trajno slepoto (predvsem pri CN). Podobne simptome povzročajo tudi organske arzenove spojine – adamsit in njegovi analogi, ki pa v manjši meri prizadenejo oči. Učinki trajajo nekoliko dlje kot pri solzivcih CN in CS (od 30 minut do več ur).

Medicinska pomoč pri zastrupitvah z dražljivci je simptomatska. Razstrupitev pa izva-



Slika 4. Predstavniki dražljivcev. 3 in 4 sta predstavnika psihotropnih bojnih strupov. 1 – adamsit, 2 – 2-klorobenzalmalononitril (CS), 3 – 3-kinclidiniol benzoat, 4 – 1-azabicyclo[2.2.2]oktan-8-il 2-ciklopentil-2-hidroksi-2-feniletanoat (EA3167).

jamo s spiranjem z veliko vode oz. raztopino kalcijevega ali natrijevega hipoklorita.

KRVNI BOJNI STRUPI

V to skupino uvrščamo cianide (cianovodik, klorcian) in arzine (arzin). Krvni bojni strupi vplivajo na prenos ali izrabo kisika. Tako se lahko vežejo na metaloencime, zlasti na citokrom-oksidozo v celicah in zavirajo izrabo kisika v njih (10).

Cianidi prekinjajo aerobni metabolizem, ker inhibirajo citokrom-oksidozo in s tem zavirajo dihalno verigo (15). Arzini interagirajo s hemoglobinom v eritrocitih in povzročajo hemolizo ter posledično sekundarno ledvično okvaro.

Cianidi se dobro absorbirajo ne glede na način izpostavitve. Po absorpciji se zelo hitro porazdelijo po telesu, razpolovni čas v plazmi je 2–3 ure. Vežejo se na železove (Fe^{3+}) ione v citokrom-oksidozi in zavirajo oksidativno fosforilacijo, ki vodi v spremenjeno razmerje med oksidirano in reducirano obliko NAD ter posledično laktacidozo (16). Poleg vpliva na ta encim dihalne verige cianidi zavirajo več kot 40 drugih encimov, kot so katalaze, superoksid-dismutaze in glutationski encimski sistem.

Klinična slika zastrupitve

Cianovodik in njegovi analogi pri inhalacijski izpostavitvi nizkim koncentracijam ($24\text{--}48\text{ mg/m}^3$) povzročajo že po nekaj minutah slabost, bruhanje, glavobol, potenje in omotico. Značilen je zadah po grenkih mandljih. Zaradi kompenzacije laktacidoze se povečata frekvenca in globina dihanja (acidotično dihanje). Pojavijo se oteženo dihanje brez cianoze, tiščanje v prsih, nevarne motnje srčnega ritma, krči, motnje zavesti in arterijska hipotenzija. Pri smrtnih koncentracijah ($240\text{--}360\text{ mg/m}^3$) pa se vpliv na dihanje pojavi že po 15 sekundah, krči nastopijo po 30 sekundah, prenehanje dihanja po 2–4 minutah in kmalu zatem pride do srčnega zastoja (10). Pri inhalacijski izpostavi arzinu pride hitro do hemolize, oslabelosti, glavobola, slabosti, bruhanj, krčev v trebuhu, konvulzij, hemoglobinurije, hemolitične zlatenice in akutne ledvične odpovedi.

Medicinska pomoč

Pri zastrupitvi s cianidi so zdravilo izbora kelatorji (kobaltov edetat, v zadnjem času pa predvsem hidroksokobalamin), ki vežejo cianide v inertne komplekse. Poleg omenjenih protistrupov uporabljamo še protistrupe, s katerimi namerno povzročimo nastanek methemoglobina. Cianidi tvorijo z methemoglobinom manj toksični cianmethemoglobin. Na ta način se zmanjša njihova vezava na vitalne encime dihalne verige. Za nastanek methemoglobina uporabljamo amilnitrit, natrijev nitrit in 4-dimetilaminofenol (4-DMAP). Natrijev tiosulfat pospešuje pretvorbo cianidov v tiocianate (16).

Pri zastrupitvah z arzinom poleg simptomatske in podporne terapije (oksigenacija, hidracija) uporabljajo kot protistrup v prvih 24 urah BAL globoko intramuskularno, nadaljujemo pa s peroralnim dajanjem DMPS.

PSIHOTROPNI BOJNI STRUPI

Večina psihotropnih bojnih strupov spada med strupe za dolgotrajno onesposobitev. Te spojine izkazujejo psihotropno delovanje. Učinek traja od več ur do več dni. Povzročijo psihične motnje, ki pogosto vodijo v samopoškodovanje zastrupljenca ali pa ta postane nevaren za okolico. Najpomembnejša predstavnika te skupine sta kinuklidinil benzilat (BZ) ter dietilamid lizerške kisline (LSD) (19).

Kinuklidinil benzilat je kompetitivni antagonist acetilholina na postsinaptičnih muskarinskih receptorjih v gladkih mišicah, žlezah z zunanjim izločanjem, avtonomnih ganglijih in v možganih. Ima torej podobne učinke kot atropin, skopolamin in hiosciamin. LSD so predvsem zaradi nepredvidljivih učinkov na obnašanje izključili iz nadaljnjih raziskav v vojaške namene (19).

Med kratkotrajno delujočimi psihotropnimi bojnimi strupi pa se najpogosteje omenjajo opioidi, kot so fentanil in njegovi derivati, predvsem 3-metilfentanil ter karfentanil (kolokol-1). Tovrstni bojni strupi so bili uporabljeni proti čečenskim teroristom v moskovskem gledališču leta 2002 (20).

Klinična slika zastrupitve s kinuklidinil benzilatom

Učinki so ravno nasprotni tistim, ki jih opazimo pri zastrupitvi z živčnimi bojnimi stru-

pi. Po 1–2 urah se pojavijo znaki antiholinergičnega sindroma: široke zenice, suha usta, rdečica, pospešen srčni utrip. Po šestih urah se pojavijo tudi vidne in slišne halucinacije ter izguba časovne in prostorske orientacije, opazen je psihomotorni nemir. Zastrupljenca postane strah, beži pred ljudmi, govor je nekontroliran in nerazumljiv. Učinek lahko traja 1–5 dni (2, 19).

Medicinska pomoč pri zastrupitvi s kinuklidinil benzilatom

Zastrupljenca moramo skrbno nadzorovati in mu preprečiti stik s predmeti, s katerimi bi se lahko poškodoval sam ali bi z njimi poškodoval druge. Simptome zastrupitve najpogosteje omilimo z diazepamom ali drugimi benzodiazepini.

Fizostigmin salicilat (Anticholinium®) je reverzibilni inhibitor holinesteraze, ki razgrajuje acetilholin, zato se njegova koncentracija v sinapsah in nevro-muskularnih stikih poveča. Fizostigmin salicilat v nasprotju z neostigminom prehaja skozi hematoencefalno pregrado, zato je učinkovit tudi pri izraženi simptomatiki osrednjega živčevja. Fizostigmin salicilat je učinkovit antidot, vendar ga zaradi možnih neželenih učinkov uporabljamo le, kadar lahko bolnika dobro nadzorujemo (bolnišnično zdravljenje).

Klinična slika ter medicinska pomoč pri zastrupitvah s fentanilom in njegovimi derivati

Kolokol-1 najverjetneje vsebuje sintetični opioid karfentanil ali mefentanil, raztopljen v splošnem anestetiku halotanu, in se uporablja v obliki aerosola. Mefentanil ima 10–15-krat, karfentanil pa celo 100-krat večjo jakost delovanja kot fentanil. Čas, ki je potreben, da nastopi učinek po vdihovanju kolokola-1, je izredno kratek – 1–3 sekunde. Zastrupljenec

je 2–6 ur v nezavesti. Dihanje je oslabiljeno. Resnost tega stanja pa je odvisna od koncentracije opioida v vdihanem zraku in opioidne tolerance izpostavljenih oseb. Posledica prevelike izpostavitve je lahko tudi smrt zaradi zastoja dihanja. V takem primeru je potrebno oživljanje, endotrahealna intubacija in umetno predihavanje pljuč. Kot protistrup pa se uporablja opioidni antagonist nalokson (21).

ZAKLJUČEK

Kemični bojni strupi so skupina strupenih snovi, ki so po svoji kemični strukturi in učinkih zelo različni. Tudi njihova stopnja toksičnosti je zelo različna in močno odvisna od načina, časa ter količine snovi, ki ji je bil zastrupljenec izpostavljen. Večina jih deluje nespecifično, zato je tudi zdravljenje zastrupitev v največji meri simptomatsko. Najbolje so poznani učinki teh snovi ob akutni zastrupitvi, medtem ko je podatkov o kroničnih izpostavitvah manj (5). To je razumljivo, saj so te snovi namenjene za takojšnjo onesposobitev oseb.

Kljub prepovedi sinteze, shranjevanja, uporabe in prodaje bojnih strupov je njihova zloraba pogosta pri različnih terorističnih napadih. Upoštevati moramo tudi možnost sočasne uporabe klasičnega, radiološkega in biološkega orožja. Naloga reševalcev je samozaščita in zaščita izpostavljenih oseb, umik iz kontaminiranega območja, nudenje nujne pomoči, dekontaminacija, triaža ter organizacija transporta v ustrezne zdravstvene ustanove. Za učinkovito ukrepanje je nujno potrebna sodobna zaščitna oprema, antidoti in druga zdravila ter stalno izobraževanje oz. izpopolnjevanje vseh oseb, ki so predvidene za ukrepanje ob napadu.

ZAHVALA

Avtorica se zahvaljuje prim. Martinu Možini za pregled članka in konstruktivne pripombe.

LITERATURA

1. Szinicz L, Baskin SI. Chemical and biological agents. In: Toxicology. Academic Press; 1999. p. 851–77.
2. Stantič-Pavlinič M, Šek S. Biološki in kemični terorizem. Ljubljana: Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana; 2002.
3. Szinicz L. History of chemical and biological warfare agents. Toxicology. 2005; 214 (3): 167–81.
4. Watson A, Bakshi K, Opreško D, et al. Cholinesterase inhibitors as chemical warfare agents: community preparedness guidelines. In: Gupta RC, ed. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 47–68.
5. McCauley LA. Organophosphates and syndrome the gulf war. In: Gupta RC, ed. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 69–78.
6. Dunn MA, Sidell FR. Progress in medical defense against nerve agents. JAMA. 1989; 262 (5): 649–52.
7. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol Rev. 1996; 48 (2): 289–326.
8. Geraci MJ. Mustard gas: imminent danger or eminent threat? Ann Pharmacother. 2008; 42 (2): 237–46.
9. Young RA, Bast C. Mustards and vesicants. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 93–108.
10. Maynard RL. Toxicology of chemical warfare agents. In: Balantyne B, Marrs T, Syversen T, eds. General and applied toxicology. 2nd ed. London: Macmillan reference LTD; 2000. p. 2079–109.
11. Frosolono M, Pawlowski R. Effect of phosgene on rat lungs after single high level exposure. Biochemical alteration. Arch Environ Health. 1977; 32 (6): 271–7.
12. Recer G, Johnson TB, Gleason AK. An evaluation of the relative potential public health concern for the self-defense spray active ingredients oleoresin capsicum, o-chlorobenzylidene malononitrile, and 2-chloroacetophenone. Regul Toxicol Pharmacol. 2002; 36 (1): 1–11.
13. Warden CR. Respiratory agents: irritant gases, riot control agents, incapacitants, and caustics. Critical Care Clinics. 2005; 21 (4): 719–37.
14. Hillmas CJ, Poole MJ, Katos AM, et al. Riot control agents. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 153–75.
15. Morocco AP. Cyanides. Critical Care Clinics. 2005; 21 (4): 691–705.
16. Braitberg G. Cyanide binding antidotes: dicobalt edetate and hydroxocobalamin. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al., eds. Critical care toxicology. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1547–51.
17. Isom GE, Borowitz JL. Modification of cyanide toxicodynamics mechanistic based antidote development. Toxicol Lett. 1995; 82/83: 795–9.
18. Pinto SS. Arsine poisoning: evaluation of the acute phase. J Occup Med. 1976; 18 (9): 633–5.
19. Fusek J, Bajgar J, Kassa J, et al. Psychotomimetic agent BZ (3-quinuclidinyl benzilate). In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 135–42.
20. Bajgar J, Fusek J, Kassa J, et al. Global impact of chemical warfare agents used before and after 1945. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 17–24.
21. Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected gas casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. Ann Emerg Med. 2003; 41 (5): 700–5.

Prispelo 1.5.2009

Barbara Starovasnik Žagavec¹, Jože Jensterle², Aleš Kogoj³

Terapevtski postopki v obravnavi starejših s težavami v duševnem zdravju

Therapeutic Interventions in Geriatric Population with Mental Health Disorders

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: starejši, na osebo osredotočena obravnava, psihološke terapije

Članek povzema pregled trenutno najbolj preverjenih in zaželenih psihoterapevtskih postopkov pri kliničnem delu s starejšimi. Psihološke intervencije se pri starejšem bolniku lahko uporabljajo kot dopolnilna terapija ob psihotropnih zdravilih oz. kot nadomestilo medikamentoznega zdravljenja v primerih, kadar starejši odklanja zdravila ali pa imajo le-ta potencialno škodljive stranske učinke. Tehnike, ki temeljijo na pristopu kognitivno-vedenjske terapije, so zaradi pogoste rabe v svetu najbolj empirično preverjene in kot takšne predstavljajo standardne metode dela s starejšimi. Uporabljamo jih kot podporno obliko medikamentoznemu zdravljenju ali samostojno zdravljenje v smislu pomoči pri čustvenem prilagajanju na spremembe, ki so posledica bolezni. Za delo na odnosih in spreminjanju vlog posameznika tako znotraj družine kot v širšem družbenem okolju se uporabljata interpersonalni in sistemski pristop. Poleg opisanih terapij, ki so specifično prilagojene posamezniku in njegovim težavam, se uporabljajo še t. i. generični pristopi, ki so usmerjeni na zagotavljanje ugodnega terapevtskega okolja, izboljševanje splošnega počutja ali kvalitete življenja in so posebej primerni za oskrbo v različnih zavodih. Ne glede na obliko terapevtskih pristopov pa naj bi delo s starejšimi temeljilo na medsebojnem spoštovanju, razumevanju njihovega doživljanja in zagotavljanju psihosocialnega okolja, ki omogoča dobro počutje. Glede na naraščajoče število starejših v naši družbi so učinkoviti terapevtski pristopi ne le zaželeni, temveč nujni.

ABSTRACT

KEY WORDS: geriatric population, person centered care, psychological treatments

This paper presents a review of the most documented currently used psychotherapeutic methods in clinical work with the elderly. Psychological interventions in the elderly are used in addition to psychotropic drugs or as a substitute for the use of drugs when the elderly reject them or when drugs cause potentially harmful side effects. Cognitive-behavioral therapy has been empirically tested and validated as the most effective form of psychotherapeutic treatment. It is therefore the method of treatment most often used. Hence, cognitive-behavioral therapy has been adopted as the clinical standard of supportive therapy to psychotropic drugs

¹ Asist. dr. Barbara Starovasnik Žagavec, univ. dipl. psih., Služba za nevror rehabilitacijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; barbara.starovasnik@kclj.si

² Jože Jensterle, spec. klin. psih., Klinični oddelek za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1260 Ljubljana

³ Doc. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Klinični oddelek za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1260 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

in the treatment of the elderly, and in cases involving emotional adaptation to physical illness, cognitive-behavioral therapy may be used as the only form of therapy. Interpersonal and/or systemic therapeutic approaches are used when changes in relationships and/or individual rules within a family or in the broader social environment are needed. In addition, generic approaches can be individually adapted according to the problems presented by older patients. Generic approaches are especially appropriate for use in institutions, since these are primarily aimed at improving the therapeutic milieu, as well as the patient's overall well-being and quality of life. Irrespective of the therapeutic approach used, one should be aware that successful work with the elderly requires mutual respect, understanding of their experiences and providing a psychosocial environment that fosters their well-being. Due to the increasing number of the elderly in our society, effective therapeutic approaches are becoming not only desirable, but essential.

UVOD

Skupna značilnost vseh razvitih družb je hitro podaljševanje življenjske dobe in naraščanje deleža starejših. V tem pogledu tudi Slovenija sledi vsem najrazvitejšim državam, saj se pričakovana življenjska doba vsakih štiri do pet let podaljša za eno leto. Tako je bil v Sloveniji v letu 2002 že približno enak delež (15% celotne populacije) starejših od 65 let starosti in mlajših od 15 let. Leta 2030 pa bo po nekaterih predvidevanjih delež starejših znašal že 25%. S tem se povečuje tudi število starejših z različnimi duševnimi motnjami, med katerimi sta najpomembnejši depresija in demenca. Postopoma se spreminjajo tudi pogledi na obravnavo posameznih skupin bolnikov, vključno tistih z nevrodegenerativnimi boleznimi. Britanski Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (*National Institute for Health and Clinical Experience*) v svojih smernicah za obravnavo demenc, izdanih leta 2006, zagovarja enakopravno možnost do dostopa različnih terapevtskih storitev, ne samo za bolnike z demenco, ampak tudi za svojce ali skrbnike (1).

Namen prispevka je prikaz nekaterih možnosti uporabe psiholoških intervencij pri starejših bolnikih z duševno motnjo v vsakdanji klinični praksi.

Sodobna obravnavna starejših izhaja iz načel na osebo osredotočene obravnave (angl. *person-centered care*). Pristop je osnovan na delu humanistično orientiranega psihologa Carla Rogersa (2). Izraz »na osebo osredotoče-

na obravnavna« je prvič uporabil Tom Kitwood, ustanovitelj Bradfordske skupine za demenco. Štirje temeljni elementi tega pristopa so (2):

- moralno načelo spoštovanja in upoštevanja vrednosti starejših in njihovih skrbnikov ne glede na starost, kognitivne motnje in nivo samostojnosti,
- individualizirana obravnavna, torej obravnavna ljudi kot posameznikov z edinstveno življenjsko zgodovino in osebnostjo, fizičnim in duševnim zdravjem ter socialno-ekonomskimi viri,
- razumevanje sveta z vidika obravnavane osebe z upoštevanjem psihološke veljavnosti doživljanja posameznika in iz tega izhajajočih dejanj, saj ima empatija že sama po sebi terapevtski potencial in
- zagotavljanje pozitivnega socialno-psihološkega okolja, v katerem se starejši dobro počuti. Upoštevati je treba, da so za človeka, ne glede na starost in duševno zdravje, medosebni odnosi ključnega pomena.

Opisani pristop je v zadnjih desetletjih opredelil nove izzive in cilje za tradicionalno obravnavo. Spodbudil je spremembo tistih dejavnosti, ki so bile za starejšega zaradi neupoštevanja omenjenih načel doživete kot ponižujoče in nesmiselne. Iz tega izhaja tudi razumevanje potrebe po uvajanju primernejših terapevtskih intervencij v obravnavo starejših.

Starejši se v procesu staranja srečuje z različnimi stiskami. To niso le izgube ljubljenih oseb, izgube delovne učinkovitosti (upokojitve, izguba statusa na družbeni lestvici) in

pešanje telesnih ali duševnih sposobnosti. Pomemben del težav namreč lahko predstavljajo ravno duševne posledice, ki nastanejo ob manj ugodnem prilagajanju na takšne spremembe. Stiske so tem hujše, kolikor pomembnejša je bila neka aktivnost (fizična ali miselna) za posameznika. Starejši tako postaja vse bolj osamljen, zaprt vase, z občutkom, da ne zmore več. Pogosto se takšni notranji stiski pridruži še povečan nadzor s strani bližnjih, kar slabi že tako krhko in načeto samopoštovanje starejše osebe.

INDIKACIJE ZA PSIHOLOŠKE INTERVENCIJE PRI STAREJŠEM BOLNIKU

Psihološke intervencije se pri starejšem bolniku lahko uporabljajo kot dopolnilna terapija ob psihotropnih zdravilih. Po drugi strani lahko predstavljajo nadomestilo medikamentoznemu zdravljenju, če ga bolnik odklanja ali pa kadar ima potencialno škodljive stranske učinke (3, 4). Koristne so tudi kot pomoč svojcem, ki pogosto ne razumejo bolezenskih sprememb, se soočajo s stigmatizirano duševno motnjo in starostjo, so preobremenjeni ob skrbi za bližnje ter imajo lahko zaradi tega tudi sami psihične težave. Nadalje lahko psihološke intervencije kot oblika pomoči svojcem prispevajo k prilagajanju na starostne spremembe in ureditvi družinskih odnosov ter navsezadnje nudijo tudi pomembne informacije drugim članom zdravstvenega tima.

Upoštevati je treba, da je starejša populacija heterogena skupina posameznikov, med katerimi mnogi živijo povsem neodvisno, a so še vedno povezani s svojo družino in se sorazmerno dobro prilagajajo na spremembe v procesu staranja (5). Kaye, Schneider in Qizilbash poudarjajo, da se proces in načrt psihoterapevtske obravnave starejšega bolnika razlikuje glede na spodnje kriterije (6):

- diagnoza (demenca, blaga kognitivna motnja, razpoloženska motnja idr.),
- osnovni problem (vrsta in jakost kognitivne oškodovanosti, nivo prizadetosti v vsakodnevnem funkcioniranju in psihiatrični simptomi),

- prognoza njegovega stanja (reverzibilnost, cikličnost motnje in hitrost napredovanja nevrodegenerativnega obolenja) ter
- bolnikova pričakovanja in pričakovanja njegovih domačih (njihova usklajenost, nerealnost itd.).

Upoštevajoč vse omenjene spremenljivke nato prilagodimo pristop in terapevtske pristope v obravnavi. V nadaljevanju so predstavljeni najpogosteje uporabljeni in preverjeni klinični pristopi za obravnavo starejših.

KOGNITIVNO-VEDENJSKA TERAPIJA

Na področju zdravstva je najbolj zastopana strokovno in z dokazi podprta kognitivno-vedenjska terapija (KVT). Ta oblika se je izkazala za posebej učinkovito pri zdravljenju depresivne motnje pri starejših brez pomembnega kognitivnega upada, sorazmerno zdravih in tistih starejših, ki niso bili samomorilno ogroženi (5, 6). Prav tako je ta oblika terapije dobro reševala težave s spanjem pri starejših, simptome generalizirane anksioznosti ter s spominskimi motnjami povezano depresivnost in anksioznost (3).

Psihoterapevtske kognitivno-vedenjske intervencije pri obravnavi starejših bolnikov s spominskimi motnjami skušajo predvsem zmanjšati simptome tesnobe in/ali depresije, ki spremljajo posameznika ob zavedanju, da izgublja nadzor nad nekaterimi področji svojega življenja. Uporabljajo se različne tehnike spremljanja in obvladovanja negativnih misli ter realnejšega samozavedanja dejanskega zdravstvenega stanja. Pri starejših, ki imajo blage spomske motnje, je tehnika usmerjena predvsem na vsebino misli, z napredovanjem bolezni pa je poudarek na vedenjskemu pristopu terapevta k bolniku, ki ga skuša predvsem učiti preusmerjanja pozornosti iz razpoloženskega stanja k dejavnosti.

Prednost KVT je, da je številne vidike terapije mogoče prilagoditi posamezniku, kar delo s starejšim vsekakor zahteva. Ravno zato je mogoče to terapijo uporabljati v različnih zdravstvenih ustanovah, poleg tega pa je še vedno dokazano najboljša metoda za psihosocialne intervencije pri svojcih ali skrbnikih kronično bolnih (7).

INTERPERSONALNA TERAPIJA

Ta oblika psihoterapije se poleg KVT pogosto hkrati uporablja ob medikamentoznem zdravljenju depresije in anksioznosti pri starejših (6). V primerjavi s KVT, ki je usmerjena na kognitivne procese in vedenje, je tukaj poudarek na medosebnih odnosih in njihovi vlogi pri nastanku psihičnih motenj. Hkrati pa se posveča negativnim posledicam, ki jih povzročajo te motnje v medosebnih odnosih.

Obravnavane vsebine vključujejo izgubo zdravja ali izgubo bližnjih in posledično žalovanje, razreševanje medosebnih konfliktov ter prilagajanje na spremembe v socialnih vlogah (iz vloge očeta, skrbnika ali profesorja v vlogo sina ali bolnika). Interpersonalna terapija uporablja terapevtske tehnike, kot so psychoedukacija, pomoč pri izražanju čustev ter modifikacija bolnikovih stališč glede vlog in odnosov. Je zelo strukturirana metoda dela tako kot KVT. Primeri tehnik so: delo v skupinah (kuhanje, vrtnarjenje, izdelovanje predmetov itd.), skupinska srečanja, terapevtske skupine ipd. Pristop interpersonalne terapije namreč predvideva, da je poleg organskega vzroka depresije starejših pomembno upoštevati še posameznikovo kvaliteto medosebnih odnosov in njegova prepričanja, povezana z njimi. Pozitivna stališča o medosebnih odnosih imajo lahko nekakšno zaščitno funkcijo ob ponovitvi depresivnih ali anksioznih simptomov, medtem ko negativna prepričanja učinkujejo ravno obratno.

PSIHODINAMIČNA PSIHOTERAPIJA

Freud, utemeljitelj psihodinamskega terapevtskega pristopa, je bil mnenja, da ta oblika terapije za bolnike po 50. letu ni primerna, saj naj bi duševni procesi pri tej starosti že izgubili prožnost, ki je potrebna za obravnavo, in bolniki niso več dovolj učljivi (8).

Klinično delo s starejšimi večkrat izkazuje obratno: mnogi starejši so dovolj hitri in miselno okretni ter sposobni sodelovati v tovrstni obravnavi. Osnovne predpostavke psihodinamske teorije (pomen podzavestnih vsebin, vpliv preteklih odnosov na sedanje in uporaba odnosa bolnik – terapevt v procesu obravnave) je mogoče uporabiti v omejenem

obsegu in tudi v več kliničnih situacijah. Teme in razvojne naloge, ki so v poznem življenjskem obdobju v ospredju, so:

- strah pred zmanjševanjem ali izgubo spolne potence,
- občutki odvečnosti v delovnih vlogah,
- zavedanje lastnega staranja,
- bolezni in morebitne odvisnosti,
- potreba po preureditvi zakonskega odnosa po odhodu otrok,
- zavedanje novih omejitev,
- občutki starševskega neuspeha,
- izguba partnerja ali intimnosti,
- doživljanje narcisistične izgube in
- stiske ob neobhodnosti smrti.

Pogosto emocionalni spomin ostaja tudi takrat, ko miselna učinkovitost peša. To pomeni, da sposobnost vzdrževanja odnosa vztraja še dolgo v bolezni, s čimer je ob dovolj empatičnem terapevtu omogočena vzpostavitev terapevtskega odnosa in terapevtske delovne zveze. Čustva in čustvene vsebine namreč pri demenci še zdaleč niso povsem izbrisane. Terapevtski proces zato prilagodimo s pogostejšimi in časovno krajšimi srečanji, pri čemer v terapiji uporabljamo fotografije znanih oseb in dogodkov. Uporaba tehnik tega pristopa zahteva izkušenega in psihoterapevtsko izobraženega terapevta, s poudarkom na razumevanju gerontopsihiatrije (8).

SISTEMSKÉ INTERVENCIJE

Izraz »sistemska terapija« je nadomestil prej uporabljeni izraz »družinska terapija«. Temelji na teoriji sistemov, v kateri ima vsak sistem (npr. družina) lastnosti, ki zaobsegajo več kot le vsoto svojih delov. Spremembe pri enem članu družine vplivajo na vse ostale. Obravnavna posameznika poteka v tistem družinskem okolju oz. sistemu odnosov, ki je zanj čustveno in psihološko najpomembnejši, bodisi da iz njega prihaja ali pa je vanj vključen. Indikacije za uporabo tega pristopa pri starejših so predvsem:

- težave pri reševanju medosebnih konfliktov,
- pretirana bližina družinskih članov, ki povzroča izgubo občutka avtonomnosti in individualnosti,
- odtujenost družinskih članov,

- problemi, ki nastajajo zaradi medgeneracijskih razlik,
- pomanjkljiva ali slaba družinska organizacija, ki vodi v kaotičnost in
- nesposobnost za spoprijemanje s stresom in nezmožnost sprejemanja za bolnika pomembnih odločitev.

Ta oblika terapije se v zdravstvenih ustanovah redkeje uporablja, ker je spreminjanje sistema odnosov dolg proces. Vendarle pa so zdravstveni timi lahko uspešnejši, kadar imajo v svoji sredini tovrstno usposobljenega terapevta (9–11). Ti lahko prispevajo pomembne informacije o bolniku in njegovem okolju ter tako izboljšajo proces zdravljenja.

DRUGI PRISTOPI IN INTERVENCIJE

Poleg do zdaj opisanih terapij, ki so specifično prilagojene posamezniku in njegovim težavam, se uporabljajo še t. i. generični pristopi, ki so usmerjeni na zagotavljanje ugodnega terapevtskega okolja, izboljševanje splošnega počutja ali kvalitete življenja in so posebej primerni za oskrbo v zavodih, kot so domovi starejših občanov, pa tudi v bolnišnicah. V zadnjih letih narašča število tovrstnih oblik nemedikamentoznih pristopov. Zato je toliko pomembnejše, da terapevt izbira le z dokazi podprte in kritično ovrednotene tehnike ali postopke za dopolnilno zdravljenje starejših. V nadaljevanju je predstavljen oris posameznih uveljavljenih terapevtskih pristopov.

Orientiranje v realnosti

Ta pristop je eden izmed najpogosteje uporabljenih postopkov v domski oskrbi, še posebej pri bolnikih z demenco. Z namenom vzpostavljanja orientacije v sedanosti se uporabljajo različni pripomočki (koleदारji, ure, fotografije, napisi itd.), ki so v oporo v vsakodnevem funkcioniranju. Bolniki so zaradi spominskih motenj in težav pri orientaciji pogosto zmedeni in se posledično težko vključujejo v socialno okolje. Pripomočki in namigi jim omogočijo, da sodelujejo v trenutnem dogajanju, se lažje udeležujejo pogovorov in se bolje znajdejo v svojem okolju. Dosedanji

rezultati kažejo na zadovoljivo izboljšanje omenjenih težav z orientacijo (12). Poleg tega pa lahko neprilagodljivo obravnavanje povzroči preostro soočenje bolnikov z njihovim dejanskim stanjem, pri čemer je vprašljiva etičnost tega početja (13). Vsekakor je ravno na tem mestu potreben razmislek in t. i. individualni pristop, saj so bolniki z demenco ali celo isti bolnik v poteku bolezni lahko zelo različni.

Reminiscentna terapija

Pristop temelji na kreativnem procesu podoživljanja preteklih dogodkov, pri čemer se osredotoča na pozitivna in osebno pomembna doživetja (npr. poroke, potovanja ipd.). Lahko se izvaja kot skupinska ali individualno vodena terapija. Pri skupinskem delu se uporabljajo dejavnosti, kot so glasha in umetnost, ter različni pripomočki, ki pospešujejo spominjanje. S pomočjo te terapije bolnik doživlja zadovoljstvo in je miselno spodbujen. Pri skupinskem delu lahko posamezniki v sodelovanju z družino in osebjem oblikujejo povzetek svoje preteklosti (t. i. življenjsko zgodbo). Omenjeni pristop ima veliko zagovornikov, saj se je izkazal za učinkovitega pri starejših z demenco in tudi pri drugih, zadosti potrebi po individualnem pristopu k posamezniku in se z lahkoto prilagaja različnim potrebam (13).

Validacijska terapija

Predstavlja reakcijo na pomanjkljivosti zgoraj omenjene orientacije v realnosti. Pobudnica tega pristopa Naomi Feil pravi, da so čustvene vsebine posameznika pomembnejše od njegove orientacije v sedanosti (14). Prepričana je, da je umik bolnika v notranjo realnost osnovan na čustvih in ne razumu, ker je bila sedanost zanj preveč boleča. Ponavljanje in umik v preteklost pri bolnikih z demenco naj bi bili namreč aktivni strategiji za spoprijemanje s stresom, dolgočasjem in osamljenostjo. Bolnika se zato usmerja na občutja in skrite pomene, ki so v ozadju njegove zmedenosti v govoru in vedenju. Kljub nekaterim opravljenim raziskavam, ki kažejo na pozitiven vpliv opisanega pristopa na depresivnost, pa je učinkovitost še vedno premalo dokazana (14, 15).

Psihomotorna terapija

Ta pristop je skupina aktivnih dejavnosti, kot so ples, šport, drama ipd. Dokazi kažejo, da redna telesna aktivnost prispeva k splošnemu dobremu počutju in zdravju starejšega, izboljša ravnotežje, zmanjša število padcev ter izboljša spanje. Nadalje opisujejo manj vznemirjenosti podnevi, ponoči pa manj nemira pri bolnikih, ki so bili redno udeleženi v teh aktivnostih. Dramska igra in gibalne skupine so pokazale učinek v smislu izboljševanja komunikacije, sproščanja in orientacije. Terapevtska uporaba dotika pri programih dejavnosti pa je vplivala na zmanjševanje motečih vokalizacij (16).

Multisenzorna terapija

Ponavadi se izvaja v prostoru, ki omogoča uporabo več vrst senzorične stimulacije, kot je svetloba, dotik, vonj in zvok. Poudarja vključevanje vseh čutil v zaznavanje okolja. Trening se prilagodi vsakemu posamezniku posebej in se lahko izvaja tudi v njegovem vsakdanjem življenju (npr. v njegovi sobi, če je v domski oskrbi). Tovrstni pristop je še posebej učinkovit pri dopolnilnem zdravljenju apatije in depresije tako v zavodih kot v skupnosti (12).

Terapija kognitivne stimulacije

Ta pristop nadgrajuje trening orientacije v času, kraju in prostoru ter predstavlja aktiviranje različnih kognitivnih funkcij pri posamezniku z namenom njihovega izboljšanja. Pogosto naletimo tudi na t. i. računalniško vodene naloge oz. »šolsko« zastavljene naloge (reševanje računov, iskanje pomenov besed itd.). Študija Spectorja in sod. ugotavlja, da je pristop izjemno učinkovit, vendar je treba opozoriti, da lahko nepravilna in nestrokovna raba tega pristopa bolnika spravlja v stisko, ga opozarja na njegovo ranljivost in nezmožnost ter manjša njegovo človeško dostojanstvo (npr. reševanje enostavnih računov je lahko za nekdanjega univerzitetnega profesorja izjemno obremenjujoče, ko opazi, da mu ne gre in je celo to zanj postalo pretežno) (17, 18).

Enako ugotavlja tudi Clare, ki zato predstavlja mnogo dobrih, prilagojenih različic za delo na posameznih kognitivnih funkcijah bolnika skozi individualno obravnavo ter

dober timski načrt glede na stanje bolnika in fazo njegove bolezni. V svojem delu Nevropsihološka rehabilitacija in ljudje z demenco (*Neuropsychological Rehabilitation and People with Dementia*) predstavlja mnogo dokazov proti zgoraj opisanim nalogam (19). Doseženi nivo nalog posamezniku in njegovim bližnjim vtisne lažen občutek upanja, da bo njegovo stanje boljše oz. enako, če bo dovolj vztrajen. Zaradi napredujočega poteka neurodegenerativnih obolenj pa bo posameznik vedno zno-va doživljal neuspehe na podobnih nalogah ne glede na število in pogostnost opravljanja. Nenazadnje takšne enostavne in ponavadi otrokom namenjene naloge ponižujejo tudi posameznikovo človeško dostojanstvo.

Mnogo bolje je koristiti spoznanja nevroznanosti v praktično zastavljenih nalogah, ki so neposredno usmerjene na učenje in utrjevanje veščin, potrebnih za vsakodnevno funkcioniranje. Takšno učenje je smiselno tudi z vidika izboljšanja kvalitete življenja bolnika in njegovih svojcev (19). Če je problem v vsakodnevni organizaciji dnevne rutine, reševanje križank ni toliko smiselno, lahko pa se uporabljajo različni drugi pripomočki (ure, koledarji, planerji, opomniki itd.).

Glasbena terapija

Pokazala se je kot uspešna pri krepitvi komunikacijskih veščin in motečega vedenja, saj zagotavlja nekakšen medij za smiselno aktivnost (petje, plesanje idr.). Študije sicer ne zagotavljajo dobre metodološke podpore omejenemu pristopu, vendar izkušnje kažejo obratno (17). Ravno petje je včasih ena izmed zadnjih dejavnosti, ki jih zmorejo tudi bolniki z demenco, ki imajo sicer že hude težave z govorom.

Poznamo še nekaj drugih pristopov, od katerih se nekateri dobro in učinkovito, drugi pa manj pogosto uporabljajo v vsakodnev- nem bolnišničnem okolju. To so med drugim likovna terapija, terapija z živalmi in aromaterapija.

Študija in izkušnja avtoric Silverstein in Maslow pravi, da je bolniku z motnjami v kognitivnem funkcioniranju in torej z znižano umsko učinkovitostjo treba omogočiti predvsem prilagojeno bolnišnično okolje (*ang. patient friendly hospital unit*), seveda pa to smiselno velja tudi za domače okolje in druge

zavode, v katerem bo lahko starejši varno utrjeval oslabele vzorce svojega vedenja v vsakodnevnem prilagojenem okolju s strokovno usposobljenim osebjem in glede na lastne individualne potrebe (20).

- Vsak posameznik – starejši – je oseba s svojo zgodovino, osebnostnimi potezami, družino, ki ga spremlja idr., kar je pomembno upoštevati v načrtovanju zanj najbolj optimalne terapevtske obravnave.

PRIPOROČILA ZA DELO S STAREJŠIMI

Pri delu s starejšimi bolniki je primerno upoštevati naslednje principe:

- Če to dopušča psihofizično počutje starejšega, je priporočljivo delo v manjših skupinah.
- Pomemben je empatičen odnos terapevtov (priporočljiv je par moški–ženska) do emocionalnih vsebin udeleženih in visoka mera spoštovanja ter razumevanja v njihovem doživljanju različnih vsebin.
- Poudarek je na aktualnem dogajanju, kar pa ne pomeni izključevanja preteklih pomembnih dogodkov, spominov itd., če je starejši te vsebine pripravljen deliti z drugimi člani skupine.
- Zaželen je jasen in konkreten jezik, s katerim lažje prevajamo abstraktne ali s čustvi povezane vsebine na vsem razumljivo raven komunikacije.

ZAKLJUČEK

Kljub mnogim naštetim in uporabljenim pristopom v sedANJI zdravstveni praksi ostaja pomembno vodilo zadnjih smernic britanskega Nacionalnega inštituta individualnost in usmerjenost k posamezniku (1). Realnost je seveda drugačna, saj razmere mnogokrat ne dopuščajo podobnih individualnih in zadostnih obravnav. Trenutna demografska slika svetovnega prebivalstva po svetu nakazuje vse večje potrebe po razvoju in večanju števila dobro usposobljenih kadrov za delo s starejšimi in njihovimi svojci v bolnišničnih shemah in drugje. Če se je nekoč zdela (psiho)terapevtska obravnava starejšega bolnika nesmiselna, postaja danes vse bolj nujna in zaželena.

LITERATURA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Dosegljivo na: <http://guidance.nice.org.uk/cg42>
2. Brooker D. Person centred care. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Dening T, et al., eds. Oxford textbook of old age psychiatry. New York: Oxford University Press; 2008. p. 229–40.
3. Brooker D. Dementia care mapping: a review of the research literature. Gerontologist. 2005; 45 Suppl 1: S11–8.
4. Hughes JC, Baldwin C. Ethical issues in dementia care: making difficult decisions. London: Jessica Kingsley Publishers; 2006.
5. Wilkinson P. Psychological treatments: Introduction. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Dening T, et al., eds. Oxford textbook of old age psychiatry. New York: Oxford University Press; 2008. p. 241–6.
6. Cook JM, Gallagher-Thompson D, Hepple J. Psychotherapy with older adults. In: Gabbart GO, Beck JS, Holmes J, eds. Oxford textbook of psychotherapy. New York: Oxford University Press; 2005. p. 391–2.
7. Kaye J, Schneider L, Qizilbash N. Overview of treatment and management. In: Qizilbash N, ed. Evidence based dementia practice. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 375–460.
8. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(5): 657–64.
9. Garner J. Psychological treatments: psychodynamic psychotherapy. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Dening T, et al., eds. Oxford textbook of old age psychiatry. New York: Oxford University Press; 2008. p. 275–83.

10. Asen E. Psychological treatments: Systemic interventions with older adults and their families. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Denning T, et al., eds. Oxford textbook of old age psychiatry. New York: Oxford University Press; 2008. p. 263-73.
11. Woods RT, Keady J, Seddon D. Involving families in care homes: A relationship-centred approach to dementia care. London: Jessica Kingsley Publishers; 2008.
12. Ross JL, Yudin J, Galluzi K. The geriatric assessment team: a case report. *Family Systems Medicine*. 1992; 10 (2): 213-8.
13. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol Rehabil*. 2004; 14: 385-401.
14. Verkaik R, van Weert J, Francke A. The effects of psychosocial methods in depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(4): 301-14.
15. Curran S, Wattis JP, Lynch S. Practical management of depression in older people. London: Arnold; 2001.
16. Woods DL, Rapp CG, Beck C. Escalation/de-escalation patterns of behavioral symptoms of persons with dementia. *Aging Ment Health*. 2004; 8(2): 126-32.
17. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New Eng J Med*. 2006; 354 (11): 1130-8.
18. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 248-54.
19. Clare L. Clinical application of cognitive rehabilitation. In: Clare L, ed. *Neuropsychological rehabilitation and people with dementia*. East Sussex (UK): Psychology Press; 2008. p. 113-28.
20. Silverstein NM, Maslow K. Improving hospital care for persons with dementia. New York: Springer Publishing Company; 2006.

Prispelo 18. 7. 2010

Tomaž Marš¹

Regeneracija skeletne mišičnine – mehanizmi, satelitske celice in dejavniki vpliva

Skeletal Muscle Regeneration – Mechanisms, Satellite Cells, Factors Involved

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: skeletne mišice, mišična regeneracija, satelitske celice, trofični dejavniki

Skeletna mišičnina je eno od najobsežnejših tkiv v človeškem telesu, saj lahko pri zdravem odraslem predstavlja kar 40 % telesne teže. V organizmu skeletne mišice s krčenjem ali kontrakcijo ustvarijo silo, ki omogoča organizmu gibanje, vzdrževanje telesne drže, stabilizacijo sklepov in nastajanje toplote, vse to pa organizmu omogoča hiter in učinkovit odgovor na spremembe v okolju, komunikacijo in obvladovanje okolice. Ker so skeletne mišice, kadar se krčijo, eno od metabolno najbolj aktivnih tkiv, se ob mišičnih kontrakcijah v mišičnih vlaknih pojavijo številne mehanske in metabolne poškodbe. Za ohranitev mišične mase in kontraktilne sposobnosti mišic je bistven proces regeneracije, ki je do neke mere ponovitev miogeneze embrionalnega razvoja in je zelo usklajen in kompleksen proces. Mišična regeneracija vključuje celo vrsto neposrednih interakcij med celicami in trofičnih interakcij. Za razumevanje procesa mišične regeneracije je zato ključno razumevanje miogeneze.

ABSTRACT

KEY WORDS: skeletal muscle, muscle regeneration, satellite cells, trophic factors

Skeletal muscle is the most abundant of the human body's tissues and it represents a substantial percentage of body mass. Its main function is contraction, which produces force for different types of movement. It also includes the contraction of skeletal muscles that enables locomotion, joint stabilization, posture maintenance and production of body heat. Overall, skeletal muscles play an important role in the body's long-term survival and are crucial for fast and efficient response to changes in the external environment, as well as for communication and command of the environment. The unique features of skeletal muscle morphology and function reflect its special embryonic development. Skeletal muscles are constantly exposed to metabolic and mechanical injuries, particularly due to the high metabolic rate during contractions. Efficient regeneration is a prerequisite for the maintenance of skeletal muscle mass and function, and it is essentially a recapitulation of embryonic myogenesis. In addition, muscle regeneration is a complex and multistep process which includes intricate direct and indirect cellular and trophic interactions.

¹ Doc. dr. Tomaž Marš, dr. med., univ. dipl. biol., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tomaz.mars@mf.uni-lj.si

UVOD

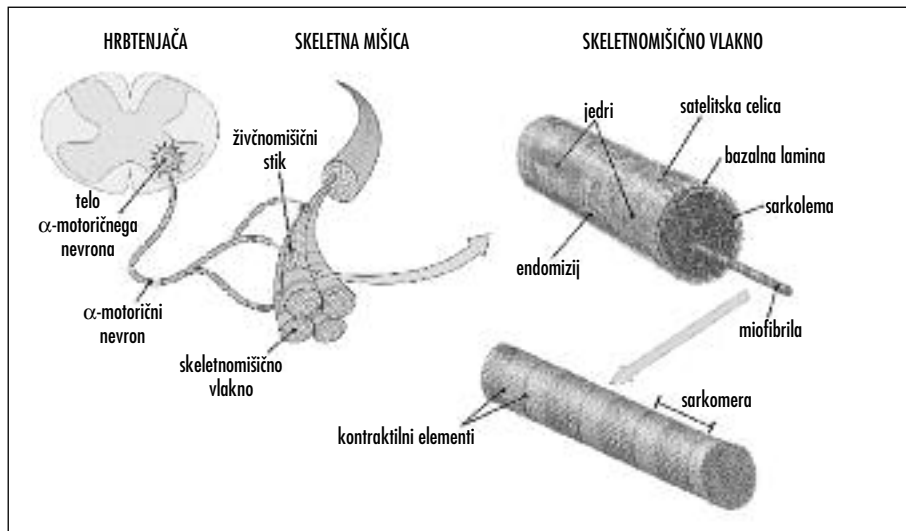
Skeletna mišičnina je eno od najboljšežnejših tkiv v človeškem telesu, saj lahko pri zdravem odraslem predstavlja kar 40% telesne teže (1, 2). Skeletne mišice v organizmu s krčenjem ali kontrakcijo ustvarijo silo, ki organizmu omogoča gibanje, vzdrževanje telesne drže, stabilizacijo sklepov in nastajanje toplote, vse to pa organizmu omogoča hiter in učinkovit odgovor na spremembe v okolju, sporazumevanje in obvladovanje okolice (3, 4). Za normalno delovanje skeletnih mišic je poleg krčenja bistvena tudi ustrezna sprostitvev ali relaksacija, ki sledi ciklusu krčenja (3).

ZGRADBA IN NALOGE SKELETNE MIŠIČNINE

Skeletne mišice so grajene iz vzporedno potekajočih mišičnih vlaken, med katerimi se nahajajo vezivno tkivo z bogatim prepletom krvnih žil s kapilarami in živčna vlakna. Vsako posamezno skeletnomišično vlakno pa obdaja še posebna vezivna ovojnica – endomizij. Med endomizijem in membrano vlakna pa je tanka plast zunajceličnega matriksa, ki tvori t. i.

bazalno membrano. Bazalno membrano sestavljajo številne molekule proteoglikanov in različnih beljakovin, kot so laminini, kolageni in distroglikani (v strokovni literaturi se za bazalno membrano skeletnomišičnega vlakna pogosto uporablja tudi izraz bazalna lamina, ki sicer pomeni zunanjo plast bazalne membrane). Bazalna membrana ima pomembno vlogo pri razvoju, vzdrževanju normalne funkcije in regeneraciji skeletnomišičnega vlakna (slika 1) (5).

Skeletnomišična vlakna so večjedrne celice, nekatere celične strukture in organeli so zaradi posebnosti v zgradbi in notranji ureditvi poimenovane s posebnimi imeni in drugače kot pri drugih celicah (slika 1). Celično membrano, ki obdaja mišično vlakno, tako imenujemo sarkolema. V sarkolemi mišičnega vlakna se nahajajo številne membranske beljakovine, ki povezujejo celični skelet z beljakovinami bazalne lamine in imajo pomembno vlogo pri stabilizaciji sarkoleme. Notranjost skeletnomišičnega vlakna napolnjujejo na poseben način organizirane kontraktilne beljakovine, t. i. miofilamenti, med katerimi večino predstavljajo aktinski in miozinski fila-



Slika 1. Prikaz zgradbe mišičnega vlakna. Skeletne mišice sestavljajo snopi vzporedno potekajočih skeletnomišičnih vlaken. Vsako vlakno oživčuje po en končič aksona α -motoričnega nevrona, katerega telo se nahaja v hrbtenjači. Živčnomišični stiki so mesta, kjer poteka prenos dražljajev med aksonom α -motoričnega nevrona in vlaknom. Vlakno obdaja ovojnica – endomizij, med endomizijem in sarkoplazmo je tanka plast zunajceličnega matriksa, t. i. bazalna lamina. Med bazalno lamino in sarkoplazmo se nahajajo satelitske celice. V notranjosti vlakna so na poseben način urejeni miofilamenti, ki tvorijo miofibrile (8).

menti. Miofilamenti se združujejo v vzdolžno potekajoča mišična vlakna – miofibrile. Osnovna morfološka in funkcionalna enota te posebne ureditve je sarkomera (slika 1). Skeletne mišice delujejo pod nadzorom motoričnega živčevja, ki je del somatskega živčevja. Prenos dražljajev in informacij poteka preko posebnih sinaps med aksoni α -motoričnega nevrona in mišičnim vlaknom, ki jih imenujemo živčnomišični stiki ali motorične ploščice (6). Motorični nevroni γ oživčujejo posebna, med skeletnomišičnimi vzporedno potekajoča vlakna, t. i. intrafuzalna mišična vlakna, ki so del mišičnih vreten – posebnih struktur znotraj mišic. Končna posledica prenosa dražljaja iz aksona α -motoričnega nevrona preko živčno-mišičnega stika v notranjost skeletnomišičnega vlakna je sproščanje kalcijevih ionov v sarkolemo iz znotrajceličnih zalog v sarkoplazemskem retikulumu, kar sproži premik miofilamentov po t. i. mehanizmu drsečih filamentov in kontrakcijo, celoten proces pa imenujemo tudi mehanizem sklopitve vzdraženja (nastanka akcijskega potenciala) s kontrakcijo mišičnega vlakna (angl. *excitation-contraction coupling*) (7, 8).

RAZVOJ SKELETNOMIŠIČNIH VLAKEN – MIOGENEZA

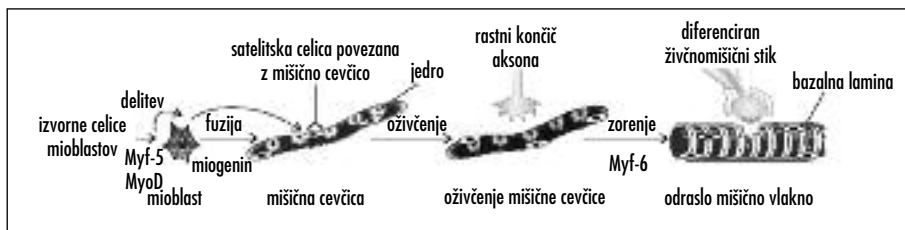
Nekatere posebnosti tako v zgradbi in delovanju kot v procesu regeneracije skeletnomišičnih vlaken izhajajo v veliki meri iz posebnosti v njihovem embrionalnem razvoju, zato je za razumevanje procesa regeneracije bistveno razumevanje embrionalnega razvoja skeletne mišičnine. Skeletna mišičnina je mezodermalnega izvora (9). Skeletne mišice se razvijejo iz prekurzorskih celic skeletne mišičnine – to so enojedrne mioblasti, ki izhajajo iz mioblastnih matičnih celic – izvornih celic, ki se razvijejo na mestu miotomov embrija (10). Izvirne celice mioblastov se v embrionalnem razvoju človeka pojavijo med 4. in 5. tednom embrionalnega razvoja.

Razvoj mišic od matičnih celic (mioblastov) do mišičnega vlakna poteka prek več stopenj, na katere vplivajo tako zunanji (pozitivni in negativni signali okolnih tkiv) kot notranji dejavniki. Notranji dejavniki so številne regulatorne beljakovine, ki so produkti mišično specifičnih genov, t. i. miogenov (*Myf-5*, *Myf-6*,

MyoD, *miogenin* in drugi) (11, 12). Produkti miogenov delujejo kot transkripcijski dejavniki in tako v zgodnjih stopnjah razvoja usmerjajo diferenciacijo celic v skeletnomišično vrsto, kasneje pa vplivajo na končno diferenciacijo in zorenje skeletnomišičnih vlaken (slika 2) (13).

Ena izmed ključnih stopenj v razvoju skeletne mišičnine je intenzivna mitotična delitev mioblastov in migracije na primarna mesta nastanka mišic (10). Po obdobju intenzivnih delitev, in ko se doseže dovolj veliko število mioblastov, le-ti preidejo v proces zlivanja celic – fuzijo, ki vodi do nastanka večjedrnih mišičnih cevok (mišični sincicij) (slika 2). Kot kaže, je za prehod izvornih celic v mioblaste odgovorna vključitev prepisovanja gena *MyoD*, za začetek fuzije pa vključitev prepisovanja gena za miogenin. Po zlitju celic se prične dolgotrajen proces razvoja oziroma zorenja mišične cevčice v končno funkcionalno obliko mišičnega vlakna. V razvoju človeškega skeletnomišičnega vlakna je ključen dogodek oživčenje mišične cevčice z aksoni α -motoričnega nevrona (slika 2). Sprva nastane na površini posamezne mišične cevčice več preprostih stikov. Že takoj po vzpostavitvi prvega stika med ravnim končičem aksona α -motoričnega nevrona in diferencirajočo se mišično celico pride med njima do intenzivne izmenjave signalov, kar omogoči nadaljnjo diferenciacijo in nastanek visoko specializirane strukture na mestu stika – nastanek živčnomišičnega stika (14, 15).

Del mioblastnih celic ne preide v proces fuzije (slika 2). Te celice ostanejo na razvojni stopnji mioblastne celice in so vse življenje tesno povezane z mišičnim vlaknom. Te enojedrne celice imenujemo satelitske celice (16). V odraslem skeletnomišičnem vlaknu se nahajajo v ozkem prostoru – v niši med sarkolemo vlakna in bazalno lamino. S pripadajočim skeletnomišičnim vlaknom si delijo skupno bazalno lamino. Satelitske celice se kot posebna populacija mioblastov pri človeku pojavijo v 10.-14. tednu embrionalnega razvoja (17). Čeprav so satelitske celice metabolno neaktivne, ohranijo zmožnost delitve in migracij ter imajo pomembno vlogo pri obnovi – regeneraciji mišičnih vlaken v primeru različnih poškodb (18–21). Število in populacija satelitskih celic se razlikuje glede na tip mišičnih



Slika 2. Shematski prikaz razvoja skeletnomišičnih vlaken. Razvoj skeletnomišičnega vlakna je kompleksen večstopenjski proces, ki se prične z diferenciacijo izvornih celic v mioblaste, nadaljuje pa z njihovo intenzivno delitvijo in fuzijo v večjedrne mišične cevčice. Mišične cevčice nato zorijo v odraslo, polno funkcionalno mišično vlakno, v procesu zorenja je ključen dogodek oživčenje. *Myf5*, *Myf6*, *MyoD* – mišično specifični geni.

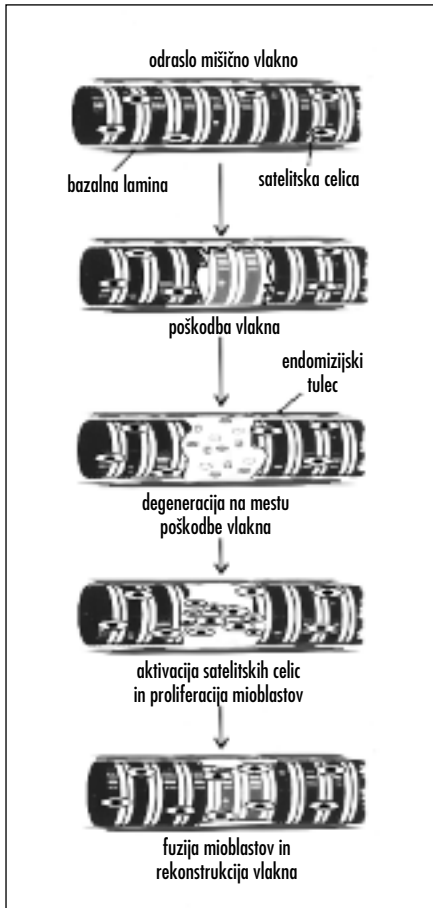
vlakna, več satelitskih celic na vlakno najdemo v počasnem tipu vlaken v primerjavi z manjšim številom v hitrem tipu vlaken (22). Število satelitskih celic se spreminja tudi s starostjo, največje število satelitskih celic imamo v prvih devetih letih življenja, nakar njihovo število s starostjo upada, kar pomeni, da imajo pri starejših skeletne mišice manjšo sposobnost regeneracije (23). Značilno za satelitske celice je specifično izražanje gena *Pax7*, ki ima pomembno vlogo pri preživetju, samovzdrževanju populacije celic in pri vzdrževanju proliferativnih sposobnosti satelitskih celic (24, 25). Poleg teh dejavnikov na njihovo preživetje in aktivnost vplivajo tudi drugi dejavniki, med katerimi so najpomembnejši rastni dejavniki fibroblastov (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) in inzulinu podoben rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor*, IGF).

REGENERACIJA SKELETNE MIŠIČNINE IN VLOGA SATELITSKIH CELIC

Skeletne mišice so, kadar se krčijo, eno izmed metabolno najbolj aktivnih tkiv. Pri mišičnih kontrakcijah nastanejo v mišičnih vlaknih številne mehanske in metabolne poškodbe, do poškodb mišic pa lahko pride tudi zaradi posrednih vzrokov (npr. nevrološke motnje, genetske bolezni). Zato je za ohranitev mišične mase in kontraktilne sposobnosti mišic bistven proces regeneracije. Proces regeneracije mišičnine je zelo usklajen in kompleksen proces, ki vključuje celo vrsto neposrednih interakcij med celicami in trofičnih interakcij. Do neke mere je regeneracija skeletnih mišic

v bistvu ponovitev njihovega embrionalnega razvoja.

Proces mišične regeneracije lahko razdelimo v dve stopnji. Prva stopnja je degenerativna, sledi ji regenerativna stopnja (slika 3). Degenerativna stopnja se prične takoj po nastanku poškodbe, ko pride do vdora kalcijevih ionov in porušena homeostaza kalcija v poškodovanem vlaknu. Temu sledi lokalni razpad na mestu poškodbe in razgradnja miofibril in sarkoleme (26–28). V večini primerov ostaneta endomizij in bazalna membrana nepoškodovana in tvorita t. i. endomizijski tulec, znotraj katerega potekajo tako procesi degeneracije kot tudi regeneracije (slika 3). Pomembno vlogo v degenerativni stopnji mišične regeneracije imajo vnetne celice (predvsem nevtrofilci in kasneje še makrofagi), ki izločajo številne signalne molekule in trofične dejavnike (29). Degenerativni stopnji sledi regenerativna stopnja. Za to stopnjo je značilna aktivacija satelitskih celic v mioblaste, intenzivna delitev mioblastov, ki ji sledi zlivanje in diferenciacija, in v primeru nekaterih poškodb tudi ponovno oživčenje. Nato sledi razmeroma dolgo trajno zorenje regeneriranih mišičnih vlaken v polno funkcionalna vlakna (30). Tako kot v razvoju skeletnih mišic je tudi v procesu mišične regeneracije ključen proces zlivanja mioblastov. V procesu mišične regeneracije se novo nastali mioblasti zlijejo bodisi v nove mišične cevčice ali pa poteče zlivanje mioblastov z že obstoječimi mišičnimi vlakni, s čimer mioblasti prispevajo k rekonstrukciji in obnovi poškodovanega vlakna (31). Histološke študije so pokazale, da proces zlivanja mioblastov ne poteka difuzno vzdolž poškodovanega vlakna, ampak je v večini pri-



Slika 3. Shematski prikaz regeneracije poškodovanega mišičnega vlakna. Poškodba mišičnega vlakna sproži proces regeneracije, ki se prične z degenerativno stopnjo in nadaljuje z regenerativno stopnjo. Ključno vlogo v procesu regeneracije imajo satelitske celice. Če poškodba vlakna ni preobsežna, je regeneracija uspešna in vlakno znova postane polno funkcionalno.

merov omejen le na mesto poškodbe (32). Domneva se, da procesa aktivacije satelitskih celic in proliferacije mioblastov od določene stopnje dalje sodelujeta tudi pri procesu mišične hipertrofije, ki je značilna za zadnjo stopnjo mišične regeneracije, in poleg fuzije mioblastov s poškodovanimi vlakni vključuje tudi pospešeno sintezo beljakovin (33–35). V procesu zorenja in hipertrofije regeneriranih vlaken poteka tudi premik novih jeder iz centralnega dela na periferijo vlakna, kar je značilna razporeditev jeder v odraslem funk-

cionalnem mišičnem vlaknu. Del mioblastov po intenzivnih delitvah ne vstopi v proces zlivanja in se ob zaključku regeneracije preoblikuje v satelitske celice in umesti v nišo med sarkolemo in bazalno membrano, na ta način pa se populacija satelitskih celic ob regeneraciji do določene mere obnovi (36). S starostjo se število satelitskih celic na vlakno postopoma zmanjšuje, vzrok za postopno zmanjševanje števila satelitskih celic na posamezno mišično vlakno pa je predvsem zmanjšana sposobnost delitve celic in staranje (37, 38).

Vloga rastnih in drugih dejavnikov v mišični regeneraciji

Mišična regeneracija je kompleksen, natančno uravnavan in usklajen proces, na katerega vplivajo številni notranji in zunanji dejavniki, pomembno vlogo pa imajo tudi interakcije med celicami in med celicami in komponentami bazalne lamine. Pomembno vlogo pri aktivaciji satelitskih celic, delitvi ter zlivanju mioblastov imajo rastni dejavniki in nekateri citokini, med njimi so najpomembnejši: FGF, hepatocitni rastni dejavnik (angl. *hepatocyte growth factor*, HGF), IGF, transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor beta*, TGF- β), interleukin 6 (IL-6), tumorje nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor-alpha*, TNF- α) in dušikov oksid (30). Omenjeni rastni dejavniki so pomembni za vzdrževanje ravnotežja med proliferacijo, rastjo in diferenciacijo satelitskih celic ter za vzdrževanje normalne strukture in funkcije mišičnih vlaken (39).

Izražanje in sproščanje FGF, zlasti FGF tipa 6, se značilno poveča med mišično regeneracijo, FGF deluje tudi kot močan aktivator proliferacije prekurzorskih celic mioblastov, ugodni pa naj bi bili tudi njegovi učinki na revaskularizacijo (40, 41).

HGF je eden ključnih dejavnikov mišične regeneracije. Številne študije so pokazale, da ima pomembno vlogo v zgodnji stopnji mišične regeneracije predvsem pri aktivaciji spečih satelitskih celic, v kasnejših stopnjah pa pospešuje migracijo satelitskih celic (42, 43).

TGF- β spada v skupino citokinov, ki imajo v mišični regeneraciji vlogo predvsem v pospeševanju fuzije mioblastov (44). Za miostatatin, dejavnik iz skupine TGF- β , pa je znano,

da pospešuje hipertrofijo vlaken in zavira proliferacijo satelitskih celic (45).

Kompleksno vlogo v procesu mišične regeneracije imata tudi citokina IL-6 in levkemijo inhibirajoči dejavnik (angl. *leukemia inhibitory factor*, LIF), IL-6 se kot protivnetni dejavnik sprošča iz mišičnih vlaken, ki se krčijo, ob večjih telesnih naporih, pripisujejo mu vlogo pospeševalca proliferacije mioblastov, od tod pa izvira tudi njegovo prvotno ime mio-kin (46–48).

LIF prav tako kot IL-6 pospešuje proliferacijo mioblastov, pomemben pa je tudi njegov vpliv na rast mišičnih vlaken, preživetje motoričnih nevronov in reinervacijo po poškodbah (49–52).

Dejavniki iz skupine IGF delujejo v miogenezi in v mišični regeneraciji kot transkripcijski dejavniki in uravnavajo izražanje genov iz skupine miogenov in na ta način vplivajo na proliferacijo, diferenciacijo in zlivanje mioblastov ter posredno na prehodno hipertrofijo vlaken po regeneraciji (53, 54).

LITERATURA

- Engel AG. Myology: Volume I. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84 (5): 822–32.
- Apkon M. Cellular physiology of skeletal, cardiac, and smooth muscle. In: Baron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology.* Amsterdam: Elsevier Saunders; 2005. p. 230–54.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science.* New York: McGraw-Hill; 2000.
- Sanes JR. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle. *J Biol Chem.* 2003; 278 (15): 12601–4.
- Sanes JR, Lichtman JW. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci.* 1999; 22: 389–442.
- Huxley AF. Cross-bridge action: present views, prospects, and unknowns. *J Biomech.* 2000; 33 (10): 1189–95.
- Moczydlowski EG. Synaptic transmission and neuromuscular junction. In: Baron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology.* Amsterdam: Elsevier Saunders; 2005. p. 204–29.
- Asakura A, Rudnicki MA. Cellular and molecular mechanisms regulating skeletal muscle development. In: *Mouse Development.* Orlando: Academic Press; 2002. p. 253–78.
- Emerson CP jr, Hauska SD. Embryonic origin of skeletal muscle. In: *Myology – Volume I.* New York: McGraw-Hill; 2004. p. 3–44.
- Gilbert SF. *Developmental biology.* 6th edition. Sunderland: Sinauer Associates; 2000.
- Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet.* 2000; 57 (1): 16–25.
- Kassar-Duchossoy L, Gayraud-Morel B, Gomès D, et al. Mrf4 determines skeletal muscle identity in Myf5: Myod double-mutant mice. *Nature.* 2004; 431 (9): 466–71.
- Hall ZW, Sanes JR. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell.* 1993; 72 (1): 99–121.
- Burden SJ. Building the vertebrate neuromuscular synapse. *J Neurobiol.* 2002; 53 (4): 501–11.
- Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibres. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961; 9 (2): 493–5.
- Cossu G, Cicinelli P, Fieri C, et al. Emergence of TPA-resistant 'satellite' cells during muscle histogenesis of human limb. *Exp Cell Res.* 1985; 160 (2): 403–11.
- Snow MH. The effects of aging on satellite cells in skeletal muscles of mice and rats. *Cell Tissue Res.* 1977; 185 (3): 399–408.
- Bischoff R, Franzini-Armstrong C. Satellite and stem cells in muscle regeneration. In: Engel AG, ed. *Myology: Volume I.* New York: McGraw-Hill; 2004. p. 66–86.
- Shi X, Garry DJ. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev.* 2006; 20 (13): 1692–708.
- Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, et al. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 2010; 120 (1): 11–9.
- Gibson MC, Schultz E. The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in soleus and extensor digitorum longus muscles. *Anat Rec.* 1982; 202 (3): 329–37.
- Chargé SB, Brack AS, Hughes SM. Aging-related satellite cell differentiation defect occurs prematurely after Ski-induced muscle hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 283 (4): C1228–41.
- Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell.* 2000; 102 (6): 777–86.

25. Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends Genet.* 2002; 18 (1): 41-7.
26. Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med.* 1991; 12 (3): 184-207.
27. Rudnicki MA, Le Grand F, McKinnell I, et al. The molecular regulation of muscle stem cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008; 73: 323-31.
28. Alderton JM, Steinhardt RA. How calcium influx through calcium leak channels is responsible for the elevated levels of calcium-dependent proteolysis in dystrophic myotubes. *Trends Cardiovasc Med.* 2000; 10 (6): 268-72.
29. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27 (7): 1022-32.
30. Chargé SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev.* 2004; 84 (1): 209-38.
31. Snow MH. An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rats. *Cell Tissue Res.* 1978; 186 (3): 535-40.
32. Blaveri K, Heslop L, Yu DS, et al. Patterns of repair of dystrophic mouse muscle: studies on isolated fibers. *Dev Dyn.* 1999; 216 (3): 244-56.
33. Adams GR, Caiozzo VJ, Haddad F, et al. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 283 (4): C1182-95.
34. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab.* 2008; 7 (1): 33-44.
35. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RA, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (3): 332-9.
36. Schultz E. Satellite cell proliferative compartments in growing skeletal muscles. *Dev Biol.* 1996; 175 (1): 84-94.
37. Decary S, Mouly V, Hamida CB, et al. Replicative potential and telomere length in human skeletal muscle: implications for satellite cell-mediated gene therapy. *Hum Gene Ther.* 1997; 8 (12): 1429-38.
38. Decary S, Hamida CB, Mouly V, et al. Shorter telomeres in dystrophic muscle consistent with extensive regeneration in young children. *Neuromuscular Disord.* 2000; 10 (2): 113-20.
39. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol.* 2001; 91 (2): 534-51.
40. Düsterhöft S, Pette D. Evidence that acidic fibroblast growth factor promotes maturation of rat satellite-cell-derived myotubes in vitro. *Differentiation.* 1999; 65 (3): 161-9.
41. Lefaucheur JP, Gjata B, Lafont H, et al. Angiogenic and inflammatory responses following skeletal muscle injury are altered by immune neutralization of endogenous basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta 1. *J Neuroimmunol.* 1996; 70 (1): 37-44.
42. Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, et al. HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev Biol.* 1998; 194 (1): 114-28.
43. Suzuki J, Yamazaki Y, Li G, et al. Involvement of Ras and Ral in chemotactic migration of skeletal myoblasts. *Mol Cell Biol.* 2000; 20 (13): 4658-65.
44. McLennan IS, Koishi K. The transforming growth factor-betas: multifaceted regulators of the development and maintenance of skeletal muscles, motoneurons and Schwann cells. *Int J Dev Biol.* 2002; 46 (4): 559-67.
45. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. *Am J Physiol.* 1999; 277 (8): R601-6.
46. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98 (4): 1154-62.
47. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 520258.
48. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 88 (4): 1379-406.
49. Austin L, Bower JJ, Bennett TM, et al. Leukemia inhibitory factor ameliorates muscle fiber degeneration in the mdx mouse. *Muscle Nerve.* 2000; 23 (11): 1700-5.
50. Kurek J, Bower J, Romanella M, et al. Leukaemia inhibitory factor treatment stimulates muscle regeneration in the mdx mouse. *Neurosci Lett.* 1996; 212 (3): 167-70.
51. Kurek JB, Nouri S, Kannourakis G, et al. Leukemia inhibitory factor and interleukin-6 are produced by diseased and regenerating skeletal muscle. *Muscle Nerve.* 1996; 19 (10): 1291-301.
52. Marš T. Effects of LIF on neuromuscular junction formation in co-cultures of rat spinal cord explant and human muscle. *Croat Chem Acta.* 2008; 81 (1): 177-82.
53. Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, et al. Myogenic vector expression of insulinlike growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995; 270 (20): 12109-16.
54. Engert JC, Berglund EB, Rosenthal N. Proliferation precedes differentiation in IGF-I-stimulated myogenesis. *J Cell Biol.* 1996; 135 (2): 431-40.

Nataša Radić¹, Borut Štrukelj²

Medicinske gobe: od zgodovinskih pripravkov do sodobne znanosti

Medicinal Mushrooms: from Historical Preparations to Modern Science

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: medicinske, gobe, klinične študije, imunomodulatorji, protitumorno, β -glukani

Medicinske gobe so se v preteklosti uporabljale kot prvotna zdravila predvsem v Aziji, v zadnjih nekaj letih pa se je v Evropi in Združenih državah Amerike znatno razširila uporaba izvlečkov medicinskih gob, predvsem v obliki prehranskih dopolnil. Ocena tržišča z medicinskimi gobami v letu 2009 se giblje v razvitem svetu okoli 4 milijarde dolarjev. Najpomembnejša skupina učinkovin v skorajda vseh gobah iz razreda prostotrošnic, ki izkazujejo farmakološke učinke, so β -glukanski polisaharidi. Polisaharidi iz medicinskih gob izkazujejo imunomodulatorno delovanje in protitumorni učinek, učinkovine iz nekaterih vrst pa delujejo protivirusno, protibakterijsko, hepatoprotektivno, našli pa so tudi zaščitno delovanje pri sladkorni bolezni tipa II in protioksidativni učinek.

ABSTRACT

KEY WORDS: medicinal, mushrooms, clinical studies, immunomodulation, antitumor, β -glucans

In the past medicinal mushrooms have been widely used in Asia, but over the past several years dietary supplements containing medicinal mushrooms have also been introduced on the pharmaceutical and food market of Europe and the United States of America in the total value of almost USD 4 billion in 2009. Pharmacologically, the most important group of active substances from almost all species of Basidiomycetes mushrooms are β -glucan polysaccharides, which exhibit immunomodulatory and anticancer activity. Some substances have additional antibacterial, antiviral and hepatoprotective action. Protective antioxidant activity of medicinal mushrooms was also discovered and some of them may play an important role in the therapy of diabetes type II.

¹ Nataša Radić, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; nataša.radic@ffa.uni-lj.si

² Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Človek je pri iskanju hrane naletel na najrazličnejše vrste gob. Zgodnje civilizacije so s poskušanjem naključno spoznavale učinke gob. Tako so se znanja o užitnih, strupenih in celo psihotropnih vrstah gob prenašale iz ene generacije v drugo, najprej po ustnem izročilu, kasneje pa preko pisnih virov. Za razliko od evropskih civilizacij, kjer gobe redno nabiramo v naravi in jih uživamo kot samostojne jedi ali kot dodatek k različnim jedem, saj imajo gobe ugodno prehransko sestavo z relativno visoko vsebnostjo beljakovin in vlaknin, pa so v Aziji že pred več tisoč leti spoznali zdravilno moč mnogih užitnih in tudi nekaterih neužitnih gob (1, 2).

Kraljestvo gliv je izredno raznoliko. Predvideva se, da vsebuje okoli 1.500.000 vrst, od katerih je doslej botanično uvrščenih okoli 7 % (3). Glive delimo na glive sluzavke (lat. *Myxomycota*) in prave glive (lat. *Eumycota*), te pa naprej na pet razredov, od katerih je najbolj razširjen razred prostotrosov (lat. *Basidiomycetes*), kamor uvrščamo tudi nam poznane gobe. Gobe so torej del gliv, ki imajo dobro razvit nadzemni del s trosnjakom. Med poznanimi vrstami gliv je približno 15.000 vrst gob, pri čemer je okrog 2.000 vrst tako ali drugače užitnih. Okrog 200 vrst se je nabiralo v naravi tradicionalno za različne zdravilne namene. Užitne gobe z zdravilnimi in funkcionalnimi lastnostmi vključujejo vrste rodov strnjenk (lat. *Lentinula*), uhljark (lat. *Auricularia*), bradovcev (lat. *Hericium*), zraščenk (lat. *Grifola*), panjev (lat. *Flammulina*), ostrigarjev (lat. *Pleurotus*) in drhtavk (lat. *Tremella*). Druge so znane le po zdravilnih lastnostih, kot sta npr. rodova pološčenk (lat. *Ganoderma*) in ploskocev (lat. *Trametes*), ki sta neužitna zaradi grobe in trde teksture ter trpkega okusa. Zaradi neugodnega okusa iz večine medicinskih gob pripravljajo izvlečke z vročo vodo, nekaterimi topili, iz njih izdelujejo koncentrate, raztopine in prahove, ki jih polnijo v kapsule ali stiskajo v tablete (2, 4).

Zdravilne gobe se predvsem na Daljnem vzhodu in v Združenih državah Amerike danes običajno uživajo kot prehranska dopolnila. Redno uživanje teh pripravkov naj bi imelo ugoden vpliv na imunski odziv posa-

meznika, pri čemer povečajo odpornost proti boleznim in v določenih primerih vodijo v izboljšanje bolezenskega stanja. Čeprav so največ znanstvene pozornosti pritegnile imunostimulatorne in protirakave aktivnosti pripravkov iz medicinskih gob, pa imajo te glive tudi pomembne lastnosti antioksidantov, znižujejo holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL) in krvni tlak, delujejo hepatoprotektivno, imajo protivirusne in protimikrobne lastnosti ter pomagajo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa II (1, 5). Prehranski dodatki iz gob se pogosto v kombinaciji z različnimi pripravki uporabljajo v tradicionalni kitajski medicini za zdravljenje mnogih bolezenskih stanj, saj je uravnavanje imunskega sistema ena od značilnosti kitajske holistične medicine. Takšno zdravljenje imenujejo na Kitajskem Fu Zheng in velja kot vzhodna različica zahodne imunoterapije. Manjše število visoko prečiščenih polisaharidnih pripravkov iz nekaterih zdravilnih gob (lat. *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*) se v današnjem času uporablja, predvsem na Japonskem, kot registrirana zdravila. Tehnologija gojenja medicinskih gob je napredovala do te mere, da jih lahko nadzorovano gojimo v velikem obsegu, zato ne škodujemo naravnim virom, obenem pa gojenje omogoča natančnejšo identifikacijo in večjo standardizirano kakovost izdelkov iz medicinskih gob (2).

FARMAKOLOŠKI UČINKI MEDICINSKIH GOB

V obdobju zadnjih dvajset let je večina raziskovalcev preučevala naslednje učinke medicinskih gob: imunomodulatorno in protitumorno delovanje, antioksidativno delovanje (kot lovci kisikovih radikalov), srčnožilno zaščitno delovanje, protibakterijsko in protivirusno delovanje ter hepatoprotektivno in anti-diabetično delovanje. Zaradi ekonomske in regulatorno izjemno zahtevnih postopkov pa je večina študij narejena v razmerah *in vitro*, na celičnih linijah, nekaj tudi s pomočjo živalskih modelov, manjka pa dovolj reprezentativnih kliničnih, s placebom nadzorovanih in randomiziranih kliničnih študij (6-8). V nadaljevanju bodo prikazani nekateri poglobljeni učinki najpogosteje uporabljenih medicinskih gob (tabela 1).

Tabela 1. Farmakološki učinki nekaterih najpogosteje uporabljenih medicinskih gob. X – tržni izdelek, + – nekomercialni izdelek, HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti (1).

	Proizgljivno delovanje	Protivnetno delovanje	Protitumorno delovanje	Protivirusno (npr. anti-HIV) delovanje	Antibakterijsko in antiparazitsko delovanje	Uranjavanje krvnega tlaka	Kardiovaskularne motnje	Hiperholesterolemije, hiperlipidemije	Antidiabetično delovanje	Imunomodulatorno delovanje	Izboljšanje ledvične funkcije	Hepatoprotektivno delovanje	Protistresno delovanje	Kronični bronhitis
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Auriculariales														
<i>Auricularia auricula-judas</i>			+			+	X	X						X
Tremellales														
<i>Tremella fuciformis</i>		+	+					+	+	+		+		X
<i>Tremella mesenterica</i>						+								+
Polyporales														
<i>Schizophyllum commune</i>		X	X		X					X	X	X		
<i>Dendropolyporus umbellatus</i>			X							X		X		X
<i>Grifola frondosa</i>	+		X	X	X	X			X	X		+		+
<i>Fomes fomentarius</i>			+		+									
<i>Fomitopsis pumicola</i>		+	+		+							+		
<i>Trametes versicolor</i>			X	X	X						X	X		
<i>Piptoporus betulinus</i>	+		+		+									
<i>Hericium erinaceus</i>			+							X			X	X
<i>Inonotus obliquus</i>		X	X							X		X		
<i>Lenzites betulina</i>			+				+							
<i>Laetiporus sulphureus</i>	+		+											
Ganodermatales														
<i>Ganoderma lucidum</i>		X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X
<i>Ganoderma applanatum</i>			+	+	+					+				
Agaricomycetidaeae														
Agaricales s. l.														
Pleurotaceae														
<i>Lentinus edodes</i>		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
<i>Pleurotus ostreatus</i>			+	+	+			+					+	
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	+		+					+						
Tricholomataceae														
<i>Flammulina velutipes</i>	+	X	X	+						X				
<i>Oudemansiella mucida</i>	X													
<i>Armillariella mellea</i>	+					X	X						X	
<i>Hypsizygus marmoreus</i>			X											
<i>Marasmius androsaceus</i>		X											X	
Agaricaceae														
<i>Agaricus blazei</i>			X											
<i>Agaricus bisporus</i>			+							X	X			
Pluteaceae														
<i>Volvariella volvacea</i>			+	+	+			+						
Bolbitiaceae														
<i>Agrocybe aegerita</i>	+		+					+					+	

Imunomodulatorno delovanje

Polisaharidi iz gob lahko obnovijo ali povečajo imunski odziv celic imunskega sistema. Spodbujanje obrambnih mehanizmov telesa deluje v smeri inhibicije napredovanja tumorja brez dodatne obremenitve organizma zaradi jemanja polisaharidov. Podatki iz literature kažejo, da so polisaharidi, zlasti β -glukani, močni imunomodulatorji, ki vplivajo na prirojen kot tudi pridobljen imunski odziv (9). Glavni imunomodulatorni učinki zdravnih gob zajemajo vplive na hematopoetske matične celice, makrofage in dendritične celice ter limfocite.

β -glukani, izolirani iz medicinskih gob, pospešujejo hematopoezo. Dokazano je, da β -glukan iz velike zraščenske (lat. *Grifola frondosa*) povečuje izražanje nekaterih citokinov, povezanih s hematopoezo, spodbuja nastajanje celic granulocitno-monocitne kolonijске enote in *in vitro* zaščiti hematopoetske matične celice pred neželeno toksičnostjo kemoterapije z doksorubicinom (10). Peroralna aplikacija tega polisaharida spodbuja zorenje osnovnih hematopoetskih matičnih celic v funkcionalno aktivne mieloidne celice in pospešuje regeneracijo levkocitov v periferni krvi po kemotoksični poškodbi kostnega mozga (11).

Pri preučevanju delovanja polisaharidov na celice prirojenega imunskega sistema so odkrili specifični receptor dektin-1, na katerega se vežejo glukani β -1,3 in β -1,6, ki potem vplivajo na regulacijo predvsem makrofagov, nevtrofilcev in dendritičnih celic (12). Dektin-1 prepozna β -glukane bakterijske in glivne celične stene in potem pospeši fagocitozo ter izločanje provnetnih citokinov.

Visoko prečiščeni β -glukani, kot so lentinan iz vrste *Lentinus edodes*, schizofilan iz gobe *Schizophyllum commune*, grifolan iz velike zraščenske in glukan β -1,3 iz vrste *Sclerotinia sclerotiorum* (SSG), so močni aktivatorji makrofagov *in vitro* in *in vivo*. Predvsem se to nanaša na sposobnost makrofagov za izločanje nekaterih provnetnih citokinov, kot sta interleukin 1 beta (IL-1 β) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) ter drugih citokinov, ki so vpleteni v aktivacijo imunskega sistema, kar pomembno vpliva na hitrejše okrevanje pri okužbah (2). Več učinkov zdravnih gob na makrofage je opisanih v tabeli 2. Polisaharidi, izolirani iz plodišča svetlikave pološčenske (lat. *Ganoderma lucidum*), so v kulturi makrofagov povzročili povečano izražanje IL-1 β , TNF- α in interleukina 6 (IL-6). Limfociti T, inkubirani skupaj s polisaharidi, pa so izražali značilno višje količine interferona gama (IFN- γ). Če so z gojišči tako obdelanih

Tabela 2. Imunomodulatorni učinek izvlečkov ali učinkovin iz medicinskih gob na makrofage (16). \uparrow – povišanje, \downarrow – znižanje, GM-CSF – spodbujevalni dejavnik rasti kolonij granulocitov in makrofagov, IFN- γ – interferon gama, IL – interleukin, iNOS – inducibilna sintaza dušikovega oksida, LPS – lipopolisaharid, NO – dušikov oksid, PGE₂ – prostaglandin E2, TNF- α – dejavnik tumorske nekroze alfa.

Vrsta	Izvelek ali aktivna učinkovina	Vpliv na imunski sistem
<i>G. frondosa</i>	frakcija D	\uparrow IL-1 β
<i>L. lepideus</i>	PG101	\uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-12, GM-CSF, IL-18
<i>A. blazei</i>	vodni izvelek micelija ali plodišča frakcij B-4 in B-5	\uparrow TNF- α \uparrow TNF- α , IL-8, NO
<i>G. lucidum</i>	polisaharid	\uparrow IL-1 β , TNF- α , IL-6
<i>G. frondosa</i>	GRN	\uparrow IL-1, IL-6, TNF- α
<i>G. frondosa</i>	frakcija MD	\uparrow iNOS
<i>M. esculenta</i>	galaktomanan	\uparrow aktivnost makrofagov \uparrow NO
<i>P. linteus</i>	PL	\downarrow produkcija IL-2, IFN- γ in TNF- α v splenocitih \downarrow apoptoza aktiviranih makrofagov in limfocitov v miših, tretiranih z LPS
<i>C. pruinosa</i>	metanolni izvelek	inhibicija IL-1 β , TNF- α , NO, PGE ₂
<i>S. aspratus</i>	fukogalaktan	\uparrow TNF- α , NO
<i>A. cylindracea</i>	ubikvitinu podoben peptid	\uparrow NO
<i>T. mangolicum</i>	lektini (TML-1, TML-2)	\uparrow TNF- α , nitritni ioni

makrofagov in limfocitov T tretirali rakave celice, so povzročili njihovo apoptozo (13).

Poleg na makrofage vplivajo polisaharidi iz gob tudi na naravne celice ubijalke (celice NK), ki sodelujejo pri odstranjevanju rakavih celic. V študiji iz leta 2003 so ugotovili, da se je citotoksična aktivnost celic NK povečala pri rakavih bolnikih, ki so kot edino terapijo prejeli polisaharide iz velike zraščanke (14).

Preučevali so tudi vpliv polisaharidov na celice pridobljenega imunskega odziva. Dokazali so, da predstavljene celice najprej fagocitirajo polisaharide, nato jih razgradijo do oligosaharidov manjše molekulske mase in jih nazadnje v kompleksu z MHC II predstavijo limfocitom T CD4+ (15).

Profitumorno delovanje

Kot obrazložitev protitumorne delovanja polisaharidov iz gob sta predlagana dva mehanizma, in sicer posredno delovanje s stimuliranjem imunskega sistema in neposredno citotoksično delovanje na rakave celice (1, 17).

Protitumorno delovanje polisaharidov je povezano z delovanjem citotoksičnih limfocitov T, saj pride do aktivacije makrofagov in dendritičnih celic, ki aktivirajo limfocite T skupaj z delovanjem biokemičnih prenašalcev, kot so nekateri interlevkini, interferoni in spodbujevalni dejavniki rasti kolonij granulocitov. Na osnovi rezultatov lahko polisaharide iz gob uvrstimo med multicitokinske spodbujevalce; ti lahko sprožijo gensko izražanje številnih imunomodulatornih citokinov in njihovih receptorjev (8, 18).

Dokazan je tudi neposreden citotoksični vpliv polisaharidov iz gob, še posebej v kombinaciji s kemoterapijo, čeprav na splošno onkologi svetujejo, da bolniki med kemoterapijo ne uživajo kakršnihkoli dodatnih ksenobiotikov. Mehanizem antiproliferativnega delovanja polisaharidov na rakavih celičnih linijah *in vitro* ni natančno določen.

Grifolan je β -(1-3)-D-glukan, podoben schizofilanu in lentinanu. Na rakavih celicah prostate deluje neposredno citotoksično, saj povzroča oksidativno poškodbo membrane, ki vodi v apoptozo rakavih celic (19). V kombinaciji s kemoterapijo deluje sinergistično, kar je lahko posledica deaktivacije gliokzila-

ze I, ki je odgovorna za detoksifikacijo protirakavih spojin (20).

Več kot 30 učinkovin iz gob je imelo protitumorski učinek pri živalih, a le malo jih je bilo do sedaj testiranih na ljudeh. Raziskali so predvsem učinke β -D-glukanov in β -D-glukanov, vezanih na beljakovine (21). Zanimivo je, da tudi nekatere nizkomolekularne učinkovine, izolirane iz gob, lahko vplivajo na zmanjšanje metabolnih poti, ki omogočajo razrast rakavih tkiv (22, 23).

Pomembno je, da ne poudarimo samo zdravilnega učinka, ampak tudi preventivno delovanje polisaharidov na nastanek raka. Opazili so namreč zmanjšano smrtnost kot posledico rakavih obolenj pri delavcih, ki so delali v proizvodnji medicinskih gob *Flammulina velutipes* na Japonskem in *Agaricus blazei* v Braziliji (24). Učinek so preverili tudi v študiji na miših, tako da so kontrolno skupino hranili z običajno hrano, testne skupine pa so prejemale še polisaharide iz *F. velutipes* in *A. blazei*. Mišim obeh skupin so nato inokulirali rakave celice. Ob koncu poskusa je bilo število miši, pri katerih se je tumor razvil, značilno nižje v primeru, da so poleg običajne hrane prejemale tudi omenjene polisaharide.

Holesterolemično delovanje

Nekatere medicinske gobe vsebujejo učinkovite substance, ki nižajo nivo LDL-holesterola v krvi. Prav tako zavirajo akumulacijo trigliceridov in delujejo antioksidativno, kar zmanjšuje nevarnost za razvoj kardiovaskularnih bolezni. Tako so v užitni gobi ostrigar (lat. *Pleurotus ostreatus*), ki je cenjen tudi v kuhinji, našli lovastatin, ki z inhibicijo encima reduktaze Acetil-CoA zavira sintezo endogenega holesterola in tako ugodno vpliva na uravnavanje nivoja skupnega holesterola v krvi (21, 25).

Protimikrobno delovanje

Ob vrednotenju več kot 200 vrst gob so ugotovili, da ima kar več kot 75% gob iz reda luknjičarjev (lat. *Polyporales*) srednje do močno izraženo protibakterijsko aktivnost. Te aktivnosti so povezane tako z malimi molekulami sekundarnih metabolitov kot s polisaharidi celičnih sten z visoko molekularno maso. Svetlikava položčenka in ostali predstavniki rodu

Ganoderma so se z ostalimi kemoterapevtiki že uporabljali pri zdravljenju raznih bakterijskih bolezni. Primer sta sekundarna metabolita ganomycin A in ganomycin B iz vrste *Ganoderma pfeifferi*, ki izkazujeta protimikrobno aktivnost proti več gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam (26).

Protiglivno deluje med drugim tudi sekundarni metabolit gobe *Gleophyllum sepiarium*, izokumarin oospolakton in seskviterpen β -D-ksilozid iz vrste *Aleurodiscus mirabilis* in neobičajen ergosteron iz etiopske vrste *Favolaschia* spp. Beljakovine s protiglivnim delovanjem so izolirali že iz velikega števila rastlin in živali, a iz le malega števila gob (27).

Pri pregledu snovi iz gob s protivirusnim učinkom sta jih Brandt in Piraino razdelila na tiste, ki delujejo posredno kot modifikatorji biološkega odziva, to so ponavadi polisaharidi, in tiste, ki so neposredni zaviralci virusov (28). Na okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) vplivajo med drugim polisaharid K (PSK) iz pisane ploskocrevke, lignini iz vrste *Inonotus obliquus*, triterpeni iz svetlikave pološčenke in titerpeni iz vrste *Ganoderma pfeifferi*.

Ostali farmakološki učinki

Poleg polisaharidov, izoliranih iz medicinskih gob, so pomembne učinkovine še lektini, terpenoidi, laktoni, alkaloidi, antibiotiki, virostatiki in kelatorji kovin (2). Gobe so tudi dober vir encimov, kot so superoksid dismutaza, glukozna oksidaza in peroksidaza, ki pa v procesu predelave in priprave končnih izdelkov običajno denaturirajo. Hepatoprotektivne lastnosti so najbrž posledica antioksidativnega učinka, modulacije jetrnih encimov faze I in II ter modulacije nastajanja dušikovega oksida (NO) (26). Park s sodelavci pa opisuje protivnetno in protibolečinsko delovanje izvlečkov iz gobe *Inonotus obliquus* (29).

Klinične študije

V zadnjih dvajsetih letih je bilo samo v medicinski bazi znanstvenih podatkov Pubmed indeksiranih več kot 1.400 objav o farmakoloških in bioloških učinkih spojin in izvlečkov iz različnih medicinskih gob na celičnem nivoju ali v študijah *in vivo* s pomočjo eksperimentalnih živalskih modelov. Zelo malo

pa je bilo kliničnih študij s kontrolno skupino s placebom, dvojno slepih in randomiziranih kliničnih študij, ki bi vsebovale vse elemente izvedbe sodobnih preiskovanj na zdravih prostovoljcih ali bolnikih. Vzrok temu je predvsem izvor zdravilne učinkovine oziroma izvlečka, ki se največkrat izdeluje v obliki prehranskega dopolnila. Poleg tega, da za prehranska dopolnila po veljavni zakonodaji v razvitem svetu ni treba izvajati kliničnih študij, je glavni vzrok v majhnem številu objavljenih kliničnih preiskovanj predvsem izjemno velik strošek, ki je za izvedbo tovrstne študije potreben. Izdelovalci prehranskih dopolnil iz medicinskih gob so namreč največkrat majhna podjetja, ki si velikih ekonomskih izdatkov za raziskave in razvoj ne morejo privoščiti. Kljub vsemu pa je na voljo nekaj podatkov o dobro izvedenih kliničnih študijah, na osnovi katerih lahko zagovarjamo uporabo izvlečkov iz medicinskih gob v različne farmakološke namene.

Tako so Fortes in sodelavci leta 2008 izvedli randomizirano, dvojno slepo klinično študijo na 56 bolnikih, ki so jim operativno odstranili del črevesa zaradi rakavih tvorbo. Ugotavljali so vpliv izvlečka gobe *Agaricus sylvaticus* na znižanje povprečne ravni glukoze v krvi v obdobju 6 mesecev. Ugotovili so značilno znižanje ravni glukoze za približno 3% pri skupini, ki je jemala pripravek gobe *Agaricus sylvaticus*, česar pa niso zasledili v placebo skupini, kjer je raven glukoze v obdobju 6 mesecev narasla za 2–4% (30).

Raziskovalci z univerze Kyushu na Japonskem so v dveh odmevnih publikacijah objavili izsledke raziskovanj, ki kažejo, da je v etanolnem izvlečku trosnjaka (cele posušene gobe) svetlikave pološčenke učinkovina ganoderol B in podobne triterpenske spojine, kot je ganoderična kislina, ki delujejo kot dvojni zaviralci obeh izoencimov iz skupine 5 α -reduktaze (tip I in II). Encim je v prostati odgovoren za pretvorbo testosterona v dihidrotosteron, ki posledično deluje androgeno. Torej naj bi imel etanolni izvleček svetlikave pološčenke protiangrogeno delovanje, kar so dokazali na celičnem nivoju in eksperimentalnih živalskih modelih (31, 32).

V letu 2008 je ista raziskovalna skupina objavila tudi dvojno slepo, s placebom nadzorovano randomizirano študijo, kjer so ugo-

tavljali vpliv etanolnega izvlečka *G. lucidum* v količini 6 mg dnevno, 12 tednov, na morebitno izboljšanje simptomov pri 88 moških, starih nad 49 let, ki so imeli rahlo do srednje izražene težave z mokrenjem (angl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS). Vse preiskovance so ovrednotili po mednarodnem točkovniku prostatičnih simptomov (angl. *international prostate symptom score*, IPSS) za točkovno vrednotenje simptomov z ocenjevalno lestvico od 0 (brez simptomov) do 35 (hude težave). Znižanje števila točk v vprašalniku IPSS nakazuje na izboljšanje kakovosti življenja in učinkovitost zdravljenja. Po končanem testiranju so ugotovili, da je skupina, ki je jemala etanolni izvleček izboljšala rezultat glede na vprašalnik IPSS za 2,1 točke, kar je statistično značilno izboljšanje, v primerjavi s placebo skupino, kjer se je stanje celo poslabšalo za 0,77 točke (33). Zanimivo je, da je v klinični študiji, ki jo je izvedel priznani slovenski urolog, prof. dr. Bojan Tršinar, na večjem številu bolnikov z benigno hiperplazijo prostate (BHP) in motnjami pri uriniranju, bilo ugotovljeno znižanje števila točk v vprašalniku IPSS za 4,9 točke (s 17 na 12,1) pri sočasni uporabi dveh zdravilnih učinkovin finasterida (odmerek 5 mg na dan) in tamsulozina (odmerek 0,4 mg na dan), v trajanju 6 mesecev (34). Primerjava uspešnosti obeh zdravljenj kaže sicer na večjo učinkovitost zdravljenja z registriranimi zdraviloma finasteridom in tamsulozinom, ki pa izkazujeta tudi močnejše neželeno učinke, povezane s protiaandrogenim delovanjem. Prav tako je študija s kombinacijo finasterida in tamsulozina trajala 6 mesecev na velikem številu bolnikov (čez 1.000), zato bi kazalo nadaljevati z obetavnimi kliničnimi študijami z etanolnim izvlečkom iz svetlikave pološčenke daljše obdobje, z večjimi odmerki in večjo skupino bolnikov.

Prav tako spodbudni so rezultati klinične študije, ki je bila objavljena marca 2010, v kateri so preučevali vpliv vodnega izvlečka micelija svetlikave pološčenke na zmanjšanje rasti in pojavnosti adenomov na debelem črevesu in danki, ki so lahko prestopnja pri razvoju malignega adenokarcinoma. V poskusni skupini je bilo 96 bolnikov, v kontrolni, placebo skupini pa 102 naključno izbrana bolnika. Pred zdravljenjem in po njem so bili vsi bolniki podvrženi kolonosko-

piji. Po 12-mesečnem jemanju vodnega izvlečka, ki vsebuje pretežno polisaharide, v odmerku 1,5 g dnevno, se je pri poskusni skupini število adenomov zmanjšalo za 0,42 %, pri kontrolni skupini pa povečalo za 0,66 %. Prav tako se je velikost adenomov pri poskusni skupini zmanjšala za 1,4 mm, pri kontrolni, placebo skupini pa se je povečala za 1,73 mm, kar nakazuje na pozitivno, zaščitno vlogo vodnega izvlečka svetlikave pološčenke na rast adenomov na sluznici debelega črevesa (35).

PROBLEM BOTANIČNE KLASIFIKACIJE IN STANDARDIZACIJE PRIPRAVKOV IZ MEDICINSKIH GOB

Za razliko od rastlin in živali je v kraljestvu gliv relativno veliko filogenetskih nedoslednosti. Šele z razvojem molekularnobioloških metod, predvsem s primerjavo regij ITS 18S RNA, je taksonomija višjih gliv pridobila pričakovano sistematičnost. Filogenetske težave predstavljajo predvsem veliko število različnih podvrst in sort. Tako so ugotovili, da se samo na Kitajskem nepravilno zamenjuje najbolj čislana in preiskovana medicinska goba, svetlikava pološčenka, s 110 različnimi vrstami *Ganoderma*. Prav tako taksonomsko še ni znano, kam bi uvrstili belo, rdečo in modro svetlikavo pološčenko. Ali gre za kultivarje (s človekovim namernim izborom vzgojene rastline) iste vrste ali pa gre za različne, sorodne vrste rodu *Ganoderma*? Tudi s pomočjo določitve nukleotidnega zaporedja regije ITS 18S RNA so razlike namreč tako majhne, da ne moremo z gotovostjo ločiti med sortami in sorodnimi vrstami. Velikokrat se namreč nukleotidno zaporedje regije ITS bolj razlikuje med sevi iste vrste, ki raste na različnih delih sveta, kot pa med zelo sorodnimi, a različnimi vrstami medicinskih gob (2).

Pri pripravkih iz medicinskih gob, ki se tržijo kot prehranska dopolnila, je zelo pomembno zagotoviti standardizirano kakovost. Večina osnovnih učinkovin oz. izvlečkov prihaja s Kitajske, ki je sicer tehnološko v zadnjih nekaj letih izjemno napredovala, kljub temu pa v poprečju ne dosega standardov in normativov, ki jih za visokokvalitetna prehranska dopolnila zahteva regulativa v raz-

vitem svetu. Zaradi pomanjkanja obširnejših in verodostojnih kliničnih študij, kakor tudi zaradi nedoseganja standardov kakovosti in varnosti, ostajajo marsikateri izdelki iz medicinskih gob, ki sicer izkazujejo učinkovitost, na ravni prehranskih dopolnil.

KRITIČEN POGLED V PRIHODNOST

Največja prepreka, ki nekoliko zaustavlja prodor pripravkov iz medicinskih gob, je vsekakor stroga regulativa na področju zdravil in prehranskih dopolnil. Ker prehranska dopolnila niso zdravila, na embalaži ni dovoljeno navajanje bolezenskih stanj, pri katerih bi prehransko dopolnilo lahko pomagalo. Seveda je z vidika varnosti in kakovosti zdravil uvedba tako strogih predpisov pravilna in razumljiva; bi pa kazalo uvesti v prihodnosti

novi kategoriji prehranskih dopolnil, ki bi bila uvrščena med funkcionalno hrano. Če namreč z vsakdanjim uživanjem ostrigarja nekoliko znižamo vrednost holesterola LDL, obenem pa zaužijemo še dobro mero vlaknin in kopico mineralov, smo s tem verjetno dosegli več kot z eno tableto, ki vsebuje katerikoli statin v nizkem odmerku. V Evropi si trenutno dva proizvajalca zdravil brez recepta prizadevata uvesti postopke za registracijo pripravka s svetlikavo položenko in pisano ploskocevko, a je zaradi premalo izvedenih kliničnih študij njun končni cilj vprašljiv. Kljub temu pa se v razvitem svetu EU in ZDA tržišče s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo medicinske gobe, hitro širi, zato smo kot strokovnjaki dolžni poskrbeti, da bodo izdelki z medicinskimi gobami, pa čeprav v obliki prehranskih dopolnil, varni, kakovostni in učinkoviti (2).

LITERATURA

1. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: current perspectives. *Int J Med Mushr.* 1999; 1: 31–62.
2. Wasser SP. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. *Int J Med Mushr.* 2010; 12 (1): 1–16.
3. Hawksworth DL. Fungal diversity and its implications for genetic resource collections. *Stud Mycol.* 2004; 50: 9–18.
4. Chang S, Buswell J. Medicinal mushrooms – a prominent source of nutraceuticals for the 21st century. *Curr Top Nutraceutical Res.* 2003; 1 (4): 257–80.
5. Mizuno T. The extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. *Int J Med Mushr.* 1999; 1: 9–29.
6. Maruyama H, Ikekawa T. Immunomodulation and antitumor activity of a mushroom product, proflamin, isolated from *Flammulina velutipes* (W. Curt.: Fr.) Singer (Agaricomycetidae). *Int J Med Mushr.* 2007; 9 (2): 109–22.
7. Zaidman B, Yassin M, Mahajna J, et al. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2005; 67 (4): 453–68.
8. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002; 60 (3): 258–74.
9. Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 25.
10. Lin H, She Y, Cassileth BR, et al. Maitake beta-glucan MD-fraction enhances bone marrow colony formation and reduces doxorubicin toxicity in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4 (1): 91–9.
11. Harada T, Ohno N. Dectin-1 and GM-CSF on immunomodulating activities of fungal 6-branched 1,3- β -glucans. *Int J Med Mushr.* 2008; 10 (2): 101–14.
12. Sun L, Zhao Y. The biological role of dectin-1 in immune response. *Int Rev Immunol.* 2007; 26 (5–6): 349–64.
13. Wang S, Hsu M, Hsu H, et al. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer.* 1997; 70 (6): 699–705.
14. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J Med Food.* 2003; 6 (4): 371–7.
15. Cobb BA, Wang Q, Tzianabos AO, et al. Polysaccharide processing and presentation by the MHC II pathway. *Cell.* 2004; 117 (5): 677–87.

16. Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005 (2): 63–80.
17. Zhang M, Cui S, Cheung P, et al. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends Food Sci Tech.* 2007; 18 (1): 4–19.
18. Smith JE, Sullivan R, Rowan NJ. The role of polysaccharides derived from medicinal mushrooms in cancer treatment programs: current perspectives (Review). *Int J Med Mushr.* 2003; 5 (3): 217–34.
19. Fullerton SA, Samadi AA, Tortorelis DG, et al. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol Urol.* 2000; 4 (1): 7–13.
20. Finkelstein MP, Aynehchi S, Samadi AA, et al. Chemosensitization of carmustine with maitake beta-glucan on androgen-independent prostatic cancer cells: involvement of glyoxalase I. *J Altern Complement Med.* 2002; 8 (5): 573–80.
21. Vetvicka V, Vetvickova J. Effects of yeast-derived beta-glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. *J Immunotoxicol.* 2009; 6 (1): 30–5.
22. Petrova RD, Mahajna J, Wasser SP, et al. Marasmius oreades substances block NF-kappaB activity through interference with IKK activation pathway. *Mol Biol Rep.* 2009; 36 (4): 737–44.
23. Zaidman B, Wasser SP, Nevo E, et al. *Coprinus comatus* and *Ganoderma lucidum* interfere with androgen receptor function in LNCaP prostate cancer cells. *Mol Biol Rep.* 2008; 35 (2): 107–17.
24. Ikekawa T. Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms on health care – digital library. *Int J Med Mushr.* 2001; 3: 291–8.
25. Endo A. The origin of the statins. *International Congress Series.* 2004; 1262: 3–8.
26. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W. The pharmacological potential of mushrooms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005; 2 (3): 285–99.
27. Zjawiony JK. Biologically active compounds from Aphyllphorales (Polypore) fungi. *J Nat Prod.* 2004; 67 (2): 300–10.
28. Brandt C, Piraino F. Mushroom antivirals. *Recent Res Dev Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 4: 11–26.
29. Park Y, Won J, Kim Y, et al. In vitro and in vitro anti-inflammatory and antinociceptive effects of the methanol extract of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol.* 2005; 101: 120–8.
30. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, et al. Effects of dietary supplementation with medicinal fungus in fasting glycemia levels of patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Nutr Hosp.* 2008; 23 (6): 591–8.
31. Liu J, Shimizu K, Konishi F, et al. The anti-androgen effect of ganoderol B isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15 (14): 4966–72.
32. Fujita R, Liu J, Shimizu K, et al. Anti-androgenic activities of *Ganoderma lucidum*. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102 (1): 107–12.
33. Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, et al. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J. Androl.* 2008; 10 (5): 777–85.
34. Tršinar B. Kombinirano zdravljenje bolnikov z benigno hiperplazijo prostate. *Zdrav Vestn.* 2006; 75 (11): 697–701.
35. Oka S, Tanaka S, Yoshida S, et al. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci.* 2010; 59 (1): 1–6.

Prispelo 21. 10. 2010

Daniel Omersa¹, Marjan Zaletel²

Elastične značilnosti arterij in možganskožilne bolezni

Elastic Properties of Arteries and Cerebrovascular Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska togost, podajnost, patofiziologija, metode, možganskožilne bolezni

V preteklih letih se je pokazalo, da imajo spremenjene elastične lastnosti arterij neodvisno vlogo pri nastanku različnih srčno-žilnih in možganskožilnih bolezni. Pokazalo se je, da je povečana togost arterij neodvisni dejavnik tveganja za nastanek disekcije aorte in karotidne arterije, kronične ledvične odpovedi, ateroskleroze in za povečano umrljivost pri bolnikih z možganskožilnimi boleznimi. Žilje mora s svojim raztezanjem skrbeti za neprestan pretok krvi skozi tkiva. Posebna zgradba žilne stene z gladkimi mišičnimi celicami ter posebno urejenimi vlakni elastina in kolagena omogoča fiziološko nelinearno povečevanje elastičnosti in blaženje pulzirajočega pretoka. Predvsem ob staranju, različnih vnetnih in drugih procesih, pri katerih pride do preoblikovanja vlaken zaradi aktiviranja signalnih poti in posledičnega aktiviranja metaloproteaz ter hipertrofije kolagenskih vlaken, se poveča togost in zmanjša podajnost predvsem elastičnih arterij. Z uporabo doplerskih in drugih metod lahko izmerimo različne indekse arterijske podajnosti, kot so hitrost pulznega vala, avgmentacijski indeks, arterijska podajnost, indeks beta in elastični modul, ki so se pokazali kot napovedni dejavniki pri ishemični možganski kapi. Povečana togost elastičnih karotidnih arterij je pomemben dejavnik tveganja in možen povzročitelj ishemičnih dogodkov, ki se pri slikanju z magnetno resonanco na T2-obteženih slikah kažejo kot levkoaraijoza.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial stiffness, compliance, pathophysiology, methods, cerebrovascular diseases

Over the past few years, several studies have shown that elastic properties of arteries independently correlate with the risk of various cardiovascular and cerebrovascular conditions. Furthermore, increased stiffness of the arterial tree appears to be an independent risk factor for atherosclerosis, end-stage renal disease, and aortic and carotid dissection. It has also been associated with increased mortality rate in patients with cerebrovascular disease. Due to its nonlinear elastic properties, the vascular tree has the ability to buffer pulsatile flow and thereby ensure constant tissue perfusion. The physiological function of the arterial tree is supported by the special organization of the arterial wall consisting of smooth muscle cells with collagen and elastin fibres. Due to special cell signalling which takes place during inflammation and the effect of other stimuli, remodelling of extracellular matrix occurs. Subsequently, hypertrophy of collagen fibres and activation of metalloproteases occur and they eventually lead to the stiffening of elastic arteries. Using Doppler echography and other met-

¹ Daniel Omersa, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dane.omersa@gmail.com

² Prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

hods, it is possible to measure several stiffness indices, such as: pulse wave velocity, augmentation index, arterial compliance, beta index and elastic module, all of which have proved to be of predictive value for ischemic cerebral stroke. Increased stiffness of the carotid arteries is an important risk factor and a possible cause of ischemic events, which can be shown on brain MRI as white matter hyperintensities or leukoaraiosis.

UVOD

Zmanjšana elastičnost in togost velikih in srednje velikih arterij sta strukturni in funkcionalni spremembi lastnosti žilne stene, ki sta povezani s srčno-žilnimi in z možganskožilnimi dejavniki tveganja (1, 2). Pokazali so, da je večja togost aorte močan in neodvisen napovedni dejavnik srčno-žilne in možganskožilne umrljivosti pri bolnikih z esencialno hipertenzijo (3, 4). Togost karotidnih arterij je povezana z aterosklerozo na različnih mestih na arterijskem žilnem drevesu, z zožitvami arteriol v mrežnici in spontano disekcijo vratnih arterij (5-7). Proces ateroskleroze, ki je žariščno vnetje intime in privede do zožanja žilne svetline, moramo ločiti od arterioskleroze, pri kateri pride do razpršene zadebelitve in remodeliranja medije. Spremembe na mediji pri arteriosklerozi posledično povzročijo povečano togost žile. Longitudinalna raziskava je pokazala, da je povečana togost karotidnih arterij neodvisni napovedni dejavnik srčno-žilne umrljivosti in končne ledvične odpovedi (8). Zato želimo v pričujočem prispevku razpravljati o fizioloških mehanskih značilnostih arterij in njihovi spremembi pri patoloških stanjih. Navedli bomo metode, s katerimi lahko merimo elastične lastnosti arterij, in ugotavljamo, kako bi lahko bile slednje povezane z možganskožilnimi boleznimi.

SESTAVA IN VLOGA ARTERIJ

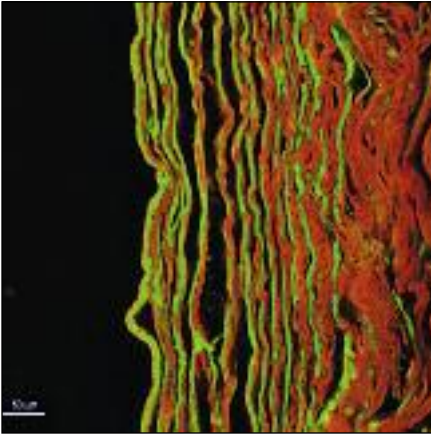
Srce s svojim krčenjem iztiska kri v svetlino arterij, ki morajo zagotoviti ustrezno in neprestano perfuzijo tkiv. Zaradi pulzirajočega delovanja srca imajo arterije poleg distribucijske vloge tudi vlogo blaženja visokih tlakov med iztisom in ustvarjanja stalnega pretoka. Elastične lastnosti stene namreč omogočijo pasivno razširitev v sistoli in skrčenje v diastoli (9).

Arterije morajo kljub svoji raztegljivosti še vedno ohranjati svojo obliko, zato so nelinearne elastične lastnosti ključne. Vrednost izraza

volumske razširljivosti $\frac{E \times h}{R} - P$ (E - elastični modul, h - debelina žile, R - radij, P - tlak) gre ob povečevanju tlaka in konstantnem elastičnem modulu proti 0 (10). Debelina žile se pri večjem tlaku zmanjšuje, radij pa se povečuje. Ko enačba volumske razširljivosti pada proti nič, se začne snov hitro raztegovati. V primeru žil bi to pomenilo nastanek anevrizme. Elastični modul se mora zato eksponentno povečevati z naraščajočim tlakom. Opisano nelinearno povečevanje omogočajo predvsem elastične in trde komponente v žilni steni v obliki kolagena in elastina. Individualno vlogo vsake komponente so prikazali ob selektivnem uničenju obeh vlaken. Raztezanje žilja lahko delimo v dve fazi. Med prvo fazo se žilna stena raztegne hitro in veliko ob povečevanju tlaka, med drugo pa se stena žilja ob povečevanju tlaka le malo raztegne. Začetna velika podajnost je lastnost raztezanja elastinskih vlaken, medtem ko veliko večjo togost žilja v drugi fazi povzroča raztegovanje kolagenskih vlaken (11). Clark in Glagov sta s pomočjo elektronskega mikroskopa pokazala, da je tunika medija elastičnih arterij sestavljena iz koncentrično urejenih gladkih mišičnih celic (12). Med sloji gladke mišičnine je plast elastičnih vlaken, ki je sestavljena iz dveh slojev elastinskih vlaken in vmesnih valovitih kolagenskih vlaken (slika 1).

Sestava kolagena in elastina se razlikuje v perifernem delu žilja, kjer elastinska vlakna zamenjujejo kolagenska in so arterije vse bolj toge in manj podajne. V trebušni aorti se tako za štirikrat poveča razmerje kolagena proti elastinu (13). Zaradi večje podajnosti imajo elastične arterije (npr. aortni lok in njegove veje) največjo vlogo pri blaženju pulzirajočega pretoka, distalne arterije in arteriole pa imajo bolj distribucijsko vlogo (14).

Krčenje srca ustvari pulzni tlak, ki potuje po žilju v obliki vala in se giblje z določeno hitrostjo. Normalna hitrost je približno 3-5 m/s in se poveča v togih arterijah. Ko pulz-



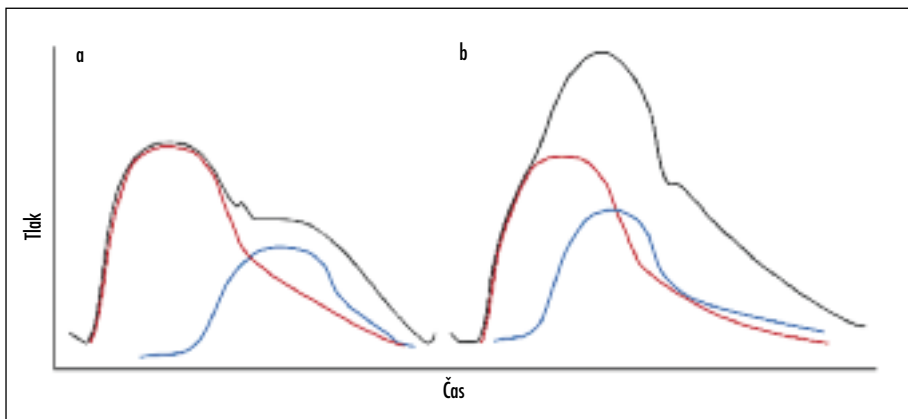
Slika 1. Sožariščna mikroskopska slika arterije. Na sliki vidimo urejenost elastinskih vlaken, ki so obarvana svetlo zeleno, in kolagenskih vlaken, ki so obarvana rdeče. Med dvajema slojema elastinskih vlaken potekajo kolagenska vlakna.

ni val pride do področja, kjer so arterije bolj toge, se odbije in začne potovati nazaj proti aorti (9). To je razlog, da posneto krivuljo pulznega vala vedno predstavljata dve komponenti (slika 2). Ena predstavlja primarni pulzni val v arteriji, druga pa odbiti val iz arteriol, ki ima določen časovni zamik. Mesto, kjer se odbiti pulzni val začne seštevati s primarnim, se v krivulji pokaže kot prelom (slika 2b). Normalno odbiti val pripotuje do aorte v diastoli, do mišičnih arterij (npr. brahialne) pa

prispe že v sistoli in povzroči seštevanje sistoličnega tlaka. Sistolični in pulzni tlak se zaradi pojavn odbijanja pulznega vala povečujeta z oddaljenostjo od aorte ob enakem srednjem arterijskem tlaku (9). V bolj togih arterijah in posledično večji hitrosti pulznega vala (HPV) se zaradi hitrejšega seštevanja primarnega in odbitega vala zveča pulzni in sistolični tlak (slika 2). Pulzni val se zaradi enakega seštevanja odbitega vala povečuje tudi proti perifernemu delu arterij.

PATOFIZIOLOGIJA ZMANJŠANE PODAJNOSTI

Za elastične lastnosti arterij je pomembno pravilno razmerje elastina, kolagena in tudi drugih snovi zunajceličnega matriksa (ZCM). Pri zdravi žili sta nastajanje in razgrajevanje struktur ZCM vedno v ravnovesju. Prevelika produkcija kolagena in povečana razgradnja elastina, predvsem pri vnetnih procesih, privedeta do spremenjene podajnosti (15). Remodeliranje je omejeno predvsem na centralne arterije in nastane zaradi delovanja sile na žilno steno v določenih boleznih (npr. hipertenzija, inzulinska rezistenca) ter zaradi staranja (16–20). Staranje žilja je najpomembnejši dejavnik za nastanek žilne togosti in se pojavi tudi pri zdravih ljudeh brez kakršnih koli bolezni ali drugih dejavnikov tveganja. V proces spreminjanja žilne stene



Slika 2. Shematski prikaz krivulje pulznega vala pri normalni (a) in zmanjšani podajnosti (b). S črno krivuljo je prikazan posneti pulzni val, ki je seštevček primarnega vala (rdeča krivulja) in odbitega vala (modra krivulja). V grafu a odbiti val pripotuje do preiskovane točke v diastoli, v grafu b pa zaradi večje hitrosti v sistoli, kjer povzroči povečanje pulznega in sistoličnega tlaka.

so vključeni številni dejavniki, ki zajemajo endotelijsko signaliziranje in vnetne procese (21). Histopatološko proučevanje intime na togih arterijah je pokazalo nenormalne in nepravilno razporejene endotelijske celice, povečano kopičenje kolagena, uničena elastična vlakna, infiltracijo nevtrofilcev in monocitov ter povišano koncentracijo metaloproteaz in različnih encimov (22).

Za razgrajevanje ZCM skrbi več vrst matriksnih metaloproteaz (MMP). Celice v žilni steni in vnetnice sintetizirajo kolagenaze (MMP-1, MMP-8, MMP-13) in elastaze (MMP-7, serinska proteaza), ki povzročajo nastanek neučinkovitega kolagena in pretrganega elastina ter s tem povečujejo togost (23). Razgrajevanje ZCM preprečujejo inhibitorji MMP, ki so v fiziološkem razmerju z metaloproteazami. Za porušenje ravnovesja v prid metaloproteazam in posledičnemu uničenju elastičnih vlaken so pomembne signalizacijske poti, v katere sta vključena spremenjeno gensko izražanje in potranslacijska aktivacija pro-MMP s strani drugih MMP, trombina, plazmina in reaktivnih kisikovih radikalov (angl. *reactive oxygen species*, ROS) (24–26). Poleg razgradnje elastičnih vlaken pa k povečani togosti žilja pripomore tudi neencimsko glikoziliranje (glikacija), ki je prisotno ob povišani koncentraciji glukoze v krvi. Neencimska glikozilacija povzroči spremembo strukture in funkcije kolagena in elastina. Kolagen postane slabše razgradljiv in se zato kopiči, elastin pa izgubi elastičnost (27, 28). Glikozilirani produkti povzročijo endotelijsko disfunkcijo tako, da izničijo delovanje dušikovega oksida (angl. *nitric oxide*, NO), kar privede do nastanka superoksidnih ionov, ki povzročijo vnetno reakcijo in oslABLjenost ZCM (29). Delovanje NO se lahko zmanjša tudi ob zmanjšani funkciji NO-sintetaze (NOS) ali ob povečanem izločanju inhibitorja NOS. Hkrati pa zmanjšana podajnost in posledično manjše raztezanje žile ob večjem sistoličnem tlaku in močnejše pulzirajočem toku krvi zmanjša produkcijo NOS in tako povzroči še bolj toge žile (21).

Na povečano togost žil poleg strukturnih sprememb vplivajo tudi endotelijske celice s svojim celičnim signaliziranjem in gladke mišične celice, ki uravnavajo žilni tonus. Mehanoreceptorji lahko ob povečanem tlaku

v žilju sprožijo povečano produkcijo kolagena, ki vpliva na arterijsko podajnost (30). Na povečano izločanje kolagena pa vpliva tudi delovanje angiotenzina II. Slednji sodeluje tudi pri hipertrofiji žilja, povečanju oksidativnega stresa in zmanjšanju produkcije elastičnih vlaken (31). Hkrati deluje na angiotenzinske receptorje in s tem spodbuja izločanje aldosterona, ki tudi povzroča togost žilja, spodbuja hipertrofijo žilnih gladkih mišičnih celic in fibrozo (32).

Pomemben vpliv na podajnost žilja ima tudi vnos soli. Povečan vnos natrijevega klorida vpliva na večje izražanje angiotenzinskih receptorjev v žilju, spodbuja hipertrofijo žilnih gladkih mišičnih celic in poveča izločanje kolagena (33, 34). Pokazalo se je tudi, da dieta z nizkim vnosom soli poveča podajnost arterij pri starejših (35). Poleg diete in zdravega načina življenja lahko s farmakološkim delovanjem na različne sisteme povečujemo podajnost. V kliničnih primerih so bili učinkoviti inhibitorji angiotenzin-konvertaze, inhibitor angiotenzinskega receptorja tipa I in inhibitorji aldosteronskih receptorjev preko renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, statini zaradi znižanja ravni holesterola v lipoproteinu majhne gostote, učinkovanja na NOS in endotelijske funkcije ter drugi (21).

METODE MERJENJA PODAJNOSTI IN VIVO

Medicinska tehnika nam je omogočila, da lahko podajnost izmerimo z več neinvazivnimi metodami, ki nam prikažejo sistemsko, regionalno ali segmentno in lokalno arterijsko podajnost (36).

Sistemska podajnost lahko merimo tako, da izračunamo razmerje med pulznim tlakom in iztisnim volumnom, ki ga izračunamo z analizo oblike pulznega vala. Iztisni volumen je enak površini pod krivuljo pulznega vala v sistoli. Meritev sistemske podajnosti nam pove predvsem skupno podajnost prekata, ascendentne aorte in aortnega loka. Večji kot je indeks, bolj je sistem tog in manj podajen.

Regionalno ali segmentno podajnost ugotovimo na podlagi izmerjene HPV. Hitrost pulznega vala je odvisna od podajnosti žilja in je večja v togih arterijah. Hitrost izračunamo tako, da najprej izmerimo čas med priho-

dom vrha pulznega vala na dve fiziološko pomembni lokaciji; navadno je to aorta, ki ima velik pomen za blažitev pulznega tlaka, in roka, kjer najpogosteje merimo arterijski tlak. Razdalja nad potekom arterije med obema preiskovalnima točkama, ki jo izmerimo na koži, pa predstavlja dolžino poti, po kateri potuje pulzni val (37).

Lokalno podajnost lahko enostavno izmerimo na arteriji, ki je blizu površine kože, s pomočjo doplerske metode, ki nam lahko samodejno z ultrazvočnim slikanjem izmeri spremembe premera žile med iztisom in izriše krivuljo pulznega vala (slika 3). Zaradi majhne debeline kože in podkožja lahko pri določevanju različnih indeksov uporabimo visoko ločljive ultrazvočne sonde, ki delujejo pri visokih frekvencah. S pomočjo izmerjenih podatkov z doplersko metodo aparat avtomatsko izračuna različne indekse arterijske podajnosti (lokalno HPV, avgmentacijski indeks (AIx), elastični modul (Ep), indeks beta (β) in arterijsko podajnost (AC)). Lokalno HPV izračunamo preko Bramwellove in Hillove formule $HPV^2 = \frac{\Delta P \times V}{\Delta V \times \rho}$ ali iz β (38, 39).



Slika 3. Doplerski aparat Aloka SSD-5500, ki ga uporabljamo za ocenjevanje lokalne arterijske podajnosti.

Nekatere naprave imajo vgrajen tudi EKG in lahko določijo čas od R-zobca, ki zaznamuje začetek krčenja ventrikla, do maksimalnega premera žile, ki je v trenutku največjega tlaka in se pokaže na krivulji pulznega vala kot vrh. Čas potovanja pulznega vala in izmerjeno kožno razdaljo lahko uporabimo za izračun HPV.

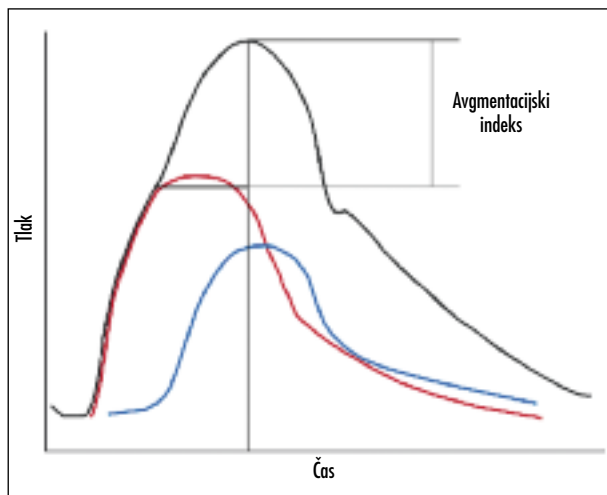
Indeksi arterijske podajnosti so bolj uporabni za oceno mehanskih lastnosti stene in patofizioloških procesov v centralnih elastičnih arterijah kot pa v mišičnih arterijah. Pri slednjih na indekse močno vplivajo vazoaktivni učinki (40). Indeksi se izračunajo po formulah (40, 41):

- $\beta = \frac{\ln P_s \times P_d}{D_s - D_d} \cdot \frac{D_d}{D_s}$,
- $AIx = [\Delta P(P_s - P_d)] \times 100$,
- $AC = \pi \frac{(D_s \times D_s - D_d \times D_d)}{4(P_s - P_d)}$ in
- $Ep = \frac{P_s - P_d}{[(D_s - D_d) D_d]}$.

P_s in P_d sta sistolični in diastolični tlak, D_s in D_d sta sistolični in diastolični premer, ΔP je razlika med maksimalnim tlakom na krivulji pulznega vala in prvim kolenom, kjer se prvič pokaže dodatek odbitega vala (slika 2).

Ker za izračunavanje indeksov potrebujemo tudi podatek o sistoličnem in diastoličnem tlaku, lahko nekatere naprave samodejno izmerijo tlak med samo doplersko preiskavo. Pri vseh ostalih pa moramo meritev opraviti sami pred posegom ali po njem. Za natančnejše meritve lahko tlak zmerimo večkrat in uporabimo povprečne vrednosti.

Avgmentacijski indeks se razlikuje od drugih po tem, da temelji na analizi oblike pulznega vala in nam poda informacijo predvsem o hitrosti potovanja odbitega pulznega vala od arteriol proti srcu. Indeks je višji, kadar je HPV večja, ker odbiti pulzni val iz perifernega žilja pripotuje do preiskovalnega mesta hitreje in močno poveča sistolični tlak (slika 4). Na različnih arterijah in predelih je drugačen, saj je oddaljenost od mesta odbijanja različna, poleg tega pa se HPV povečuje z oddaljenostjo



Slika 4. Krivulja pulznega vala z označenim prelomom. Razmerje med razliko maksimalnega tlaka in tlaka ob prelomu ter maksimalnega tlaka predstavlja avgmentacijski indeks.

od aorte. Indeks se spreminja s starostjo tako, da se povečuje do srednjih let, nato pa ostane enak oziroma se celo zmanjša. Odvisen je tudi od višine preiskovanca in njegove srčne frekvence. Pokazalo se je, da se ob betaadrenergični aktivaciji zelo razlikuje od HPV (42). Avgmentacijski indeks se pri določenih boleznih razlikuje od centralne HPV. Nekateri avtorji so zato mnenja, da ni tako zelo povezan z lastnostmi centralnih arterij, ampak izraža predvsem zožanje v arteriolah, raziskave pa so pokazale, da je za nastanek ishemične kapi srca boljši pokazatelj kot HPV (14, 43).

Zaradi vplivov simpatika na meritve je nujno, da so preiskovanci umirjeni. Pri lokalni meritvi podajnosti je pomembno, da meritev ne poteka na predelu žile s plaki ali v predelu zožitev. Ker je oddaljenost od mesta merjenja do arteriol pomembna pri preiskavi AIX, je priporočljivo, da se meritve izvaja na istem mestu na arteriji.

POVEZAVA TOGOSTI ŽILJA Z NEKATERIMI MOŽGANSKOŽILNIMI BOLEZNI

V zadnjih letih se je poleg klasičnih dejavnikov tveganja (hipertenzija, kajenje, hiperlipi-

demija in sladkorna bolezen) za pojav različnih možganskožilnih boleznih pokazalo, da ima povečana togost žilja neodvisen vpliv na razvoj možganskega ishemičnega infarkta (44–46). Narejena je bila tudi longitudinalna študija pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, ki v začetku študije v nevrološkem statusu niso imeli nobenih znakov za ishemični infarkt. Kasneje se je izkazalo, da je skupina, pri kateri se je razvil možganski ishemični dogodek, imela tudi povišano togost žilja (47).

Zaradi povečane žilne togosti in s tem manjšega blaženja pulzirajočega toka v elastičnih arterijah so postavili hipotezo, da prevelik pulzirajoč tok povzroča kronično ishemično v možganih. Kronična ishemija privede do sprememb v možganovini, ki jih lahko zaznamo z magnetno resonanco in se kažejo kot hiperintenzitete bele možganovine (48). Hiperintenzitete se najbolje pokažejo na T2-oteženih slikah in jih lahko z drugo besedo imenujemo tudi levkoaraijoza, ki je med drugim povezana tudi z upadom kognitivnih funkcij. Raziskave so pokazale povezavo med povečano togostjo in upadom kognitivnih funkcij tako pri vaskularni kot tudi Alzheimerjevi demenci (49, 50). Pomembno je dejstvo, da je podajnost zmanjšana že pri asimptomatskih oblikah levkoaraijoze (48, 51).

LITERATURA

1. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial Disease). *Circulation*. 1999; 100 (9): 951-7.
2. Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28 (10): 1231-8.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37 (5): 1236-41.
4. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34 (5): 1203-6.
5. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; 32 (2): 454-60.
6. Liao D, Wong TY, Klein R, et al. Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke*. 2004; 35 (4): 837-42.
7. Calvet D, Boutouyrie P, Touze E, et al. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke*. 2004; 35 (9): 2078-82.
8. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32 (3): 570-4.
9. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
10. Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev*. 1954; 34 (4): 619-42.
11. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol*. 1957; 35 (8): 681-90.
12. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis*. 1985; 5 (1): 19-34.
13. Milnor WR. Hemodynamics. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107 (22): 2864-9.
15. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001; 54 (2): 139-45.
16. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13 (1): 90-7.
17. Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, et al. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res*. 1995; 1 (3): 144-8.
18. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90 (3): 251-62.
19. Beattie D, Xu C, Vito R, et al. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng*. 1998; 120 (5): 602-7.
20. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 1994; 19 (3): 426-34.
21. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 (5): 932-43.
22. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107 (3): 490-7.
23. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57 (5-6): 195-202.
24. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92 (8): 827-39.
25. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995; 77 (5): 863-8.
26. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*. 1996; 98 (11): 2572-9.
27. Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 663: 63-70.
28. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001; 122 (7): 735-55.
29. Rojas A, Romas S, González D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*. 2000; 86 (3): E50-4.

30. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (12): 2566-72.
31. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension.* 1986; 8 (7): 553-9.
32. Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997; 10 (12 Suppl 1): 1326-34.
33. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot «stiffens». *Hypertension.* 2004; 44 (1): 22-4.
34. Gu JW, Anand V, Shek EW, et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1998; 31 (5): 1083-7.
35. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 2004; 44 (1): 35-41.
36. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens.* 2002; 15 (8): 743-53.
37. Asmar R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity – Clinical Applications.* Paris: Elsevier; 1999.
38. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lancet.* 1922; 1: 891-2.
39. Harada A, Okada T, Niki K, et al. On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. *Heart Vessels.* 2002; 17 (2): 61-8.
40. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res.* 1987; 21 (9): 678-87.
41. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2588-605.
42. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004; 22 (3): 511-7.
43. Filipovský J, Tichá M, Cífková R, et al. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. *Blood Press.* 2005; 14 (1): 45-52.
44. Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. SMART Study Group. Carotid stiffness indicates risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis: the SMART study. *Stroke.* 2004; 35 (10): 2258-62.
45. Tsvigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (5): 475-81.
46. Rothwell PM. Is there a link between carotid artery stiffness and risk of cerebrovascular events? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2 (2): 78-9.
47. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1203-6.
48. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008; 52 (6): 1120-6.
49. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, et al. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension.* 2009; 53 (4): 668-73.
50. Morović S, Jurasic MJ, Martinić Popović I, et al. Vascular characteristics of patients with dementia. *J Neurol Sci.* 2009; 283 (1-2): 41-3.
51. Kuo HK, Chen CY, Liu HM, et al. Metabolic risks, white matter hyperintensities, and arterial stiffness in high-functioning healthy adults. *Int J Cardiol.* 2010; 143 (2): 184-91.

Prispelo 28. 11. 2010

Marta Žnidaršič Eržen¹, Igor Frangež², Vladimir Senekovič³

Anterolateralni utesnitveni sindrom gležnja

Ankle Impingement Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: artroskopija, gleženj, zvin, utesnitev, zdravljenje

Inverzijske poškodbe gležnja so pogoste in večino jih lahko uspešno zdravimo konzervativno. Pri večini bolnikov bodo kljub konzervativni terapiji prisotne težave. Utesnitveni sindrom gležnja je klinično stanje, pri katerem se pojavi bolečina pri poskusu izvajanja celotnega obsega giba v predelu zgornjega skočnega sklepa zaradi mehanske utesnitve v sklepu. Lahko je posledica poškodbe, infekcije, vnetja ali degenerativnih sprememb. Ločimo med anterolateralnim, anteromedialnim, posteriornim, mehkotkivnim in kostnim utesnitvenim sindromom. Diagnoza utesnitvenega sindroma je pogosto težka zaradi nespecifičnih znakov in simptomov. Glavni simptom je bolečina, ki se prvič pojavi ob inverzijski poškodbi gležnja in se kronično pojavlja pri vsakodnevnih aktivnostih. Lahko je prisotna blaga oteklina prizadetega gležnja v primerjavi z normalnim, bolnik ima lahko občutek nestabilnosti v gležnju. Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo palpatorno občutljivost anterolateralnega predela gležnja. Pasivna dorzifleksija gležnja je pogosto boleča. Glavni klinični test, ki se uporablja pri utesnitvenem sindromu gležnja, je Molloy-Bendallov test utesnitve. Slikovna diagnostika je za prikaz utesnitvenega sindroma nespecifična, zato je dokonča diagnoza mogoča le z artroskopijo, ki je diagnostična in hkrati terapevtska preiskava. Uspešnost artroskopske terapije se razlikuje med posameznimi avtorji (69–90 % uspešnosti posega).

ABSTRACT

KEY WORDS: arthroscopy, ankle, sprain, impingement, therapy

Inversion injuries of the ankle are common and most are managed adequately by functional treatment. A significant number will, however, remain symptomatic. Ankle impingement syndrome is clinically evident as pain, which is elicited by full range of motion in ankle joint because of the mechanical impingement in the joint. Ankle impingement can result from trauma, infection, inflammation or from degenerative process. The impingement syndrome can be anterolateral, anteromedial, posterior, made of soft tissue or bone. This condition is often difficult to diagnose because the physical signs and investigations are non-specific. The presenting complaint is the pain with activities of daily living after an inversion ankle injury that has not resolved. The patient may note some mild swelling when comparing this ankle to the contralateral ankle. There may be a feeling of instability. Physical examination reveals localized palpable tenderness at the anterolateral corner of the ankle joint. Pain is often elicited by passive forceful dorsiflexion of the ankle. The cardinal physical sign is the Molloy-Bendall impingement test. Most patients have no specific findings visible on medical imaging. Definitive diagnosis is made only with arthroscopy, which is therapeutic and diagnostic.

¹ Marta Žnidaršič Eržen, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marta.znidarsic@gmail.com

² Asist. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., Travmatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

³ Asist. dr. Vladimir Senekovič, dr. med., Travmatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Opredelitev

Utesnitveni sindrom gležnja je klinično stanje, pri katerem se pojavi bolečina pri poskusu izvajanja celotnega obsega giba v predelu zgornjega skočnega sklepa zaradi mehanske utesnitve v sklepu. Do utesnitve v predelu sklepa lahko pride zaradi razraščanja osteofitnih in/ali mehkotivnih lezij. Podobno klinično stanje lahko opazujemo pri utesnitvenem sindromu rame, kjer prav tako prihaja do mehanske utesnitve tetiv rotatorne manšete pod akromionom in posledične kronične bolečine v rami.

Artroskopija gležnja se je v zadnjih letih uveljavila kot način, ki omogoča neposreden pregled sklepnih struktur ter zdravljenje poškodb, popoškodbenih sprememb in kroničnih boleznih zgornjega skočnega sklepa. Tagaki je leta 1939 prvič opisal operacijo s pomočjo artroskopije pri zgornjem skočnem sklepu (1). Watanabe je opisal serijo 28 artroskopij gležnja, in sicer leta 1972, nato so sledili tudi drugi prispevki, posebej proti koncu osemdesetih let (2, 3–10).

Etiologija in patogeneza

Sprožitveni dejavnik za razvoj utesnitvenega sindroma je poškodba, na primer zlom ali direktna poškodba gležnja med športno dejavnostjo, ki povzroči poškodbo ene ali več vezi gležnja. Zaradi poškodbe vezi se razvije hemartroza, ki spodbudi razraščanje sinovije (reaktivni sinovitis) in hialinu podobnega brazgotinskega tkiva. Razraščanje sinovije je lahko tudi posledica vnetja, degenerativnih procesov ali infekcije. Osteofiti so večinoma degenerativne spremembe, ki nastanejo kot posledica ponavljajoče se direktne ali indirektno poškodbe (11).

Kateri koli od teh procesov (sinovitis, brazgotinjenje, osteofiti) lahko povzročijo utesnitev v predelu gležnja zaradi razraščanja tkiva, ki zapolnjuje predel sklepa ali njegove okolice in omejuje normalno gibanje v sklepu. Wolin in sodelavci, ki so zdravili devet bolnikov s kronično bolečino in oteklino v predelu anterolateralnega kota gležnja po zvinu gležnja, so maso hipertrofiranega tkiva poimenovali »meniskoidna lezija«, ker je bil njen videz

podoben meniskusu kolena (12). Od tod izvira tudi sinonim za anterolateralni utesnitveni sindrom – meniskoidni sindrom.

Glede na lokacijo razlikujemo med anterolateralnim, anteromedialnim in posteriornim utesnitvenim sindromom. Glede na vrsto mase, ki povzroča mehansko utesnitev v gležnju, pa med utesnitvenimi sindromi ločimo kostne (utesnitev povzročajo osteofiti in degenerativne spremembe) in mehkotivne (utesnitev povzroča sinovitis in/ali hialinu podobna fibrozna brazgotina).

Anterolateralni utesnitveni sindrom

Klinična slika

Glavni simptom pri anterolateralnem (AL) utesnitvenem sindromu v gležnju je bolečina, ki se prvič pojavi po inverzijski poškodbi gležnja in se kronično pojavlja pri vsakodnevni aktivnostih. Bolniki pogosto opišejo sprožitveno poškodbo gležnja kot blago. Bolečina se poslabša pri hoji po stopnicah navzgor ali pri podaljšanem stoječem položaju in hoji; v mirovanju navadno preneha. Prisotna je lahko blaga oteklina prizadetega gležnja v primerjavi z normalnim (13). Bolnik ima lahko občutek nestabilnosti v gležnju. To je posledica prisotnosti mehkotivne mase v predelu sklepa, kar imenujemo funkcionalna nestabilnost, prava nestabilnost zaradi okvare vezi pri utesnitvenem sindromu gležnja ni prisotna (14).

Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo palpatorno občutljivost anterolateralnega predela gležnja, občutljiv je prav tako predel anteriorno od lateralnega maleolusa in predel sindezmoze ter lateralnih ligamentov. Pomembno je določiti področje največje občutljivosti in s tem izključiti preostale diagnoze. Točke največje občutljivosti, ki so v predelu sindezmoze, anteriornega talofibularnega ligamenta in morda v predelu fibulokalkanearnega ligamenta, nakazujejo na utesnitveni sindrom, medtem ko velika občutljivost v predelu *sinus tarsi* verjetno utesnitveni sindrom gležnja izključuje (11). Pogosto lahko v predelu anterolateralnega kota gležnja zatipamo brazgotinsko tvorbo (predvsem kadar poškodovani gleženj primerjamo z normalnim) (13).

Forsirana dorzifleksija je pogosto boleča zaradi ujetja sinovije ali kapsularnega tkiva med tibialni osteofit in talus ali med tibiotalarne osteofite (11). Kadar pa bolnik aktivno dorzalno flektira stopalo v razbremenjenem položaju, navadno do bolečine ne pride (13). Dorzalna fleksija je pogosto omejena, čeprav lahko le za nekaj stopinj v primerjavi z zdravim gležnjem. Glavni klinični test, ki se uporablja pri utesnitvenem sindromu gležnja je Molloy-Bendallov test utesnitve: gleženj dorziflektiramo, s prstom druge roke pa izvajamo pritisk nad sklepno črto zgornjega skočnega sklepa. Test je pozitiven, kadar se pod prstom pojavi ali poveča bolečina. Test je občasno treba ponavljati na različnih predelih sklepne linije. Test ima 95 % občutljivost in 88 % specifičnost (14).

Diagnostika

Slikovna diagnostika

Pregledna rentgenska slika je pri mehkotkivnem utesnitvenem sindromu neznčilna. Prikazemo lahko velikost osteofitov na srednjem delu golenice. Kljub nespecifičnosti pa je rentgenski prikaz gležnja v treh projekcijah pomemben pri diferencialni diagnostiki drugih kostnih abnormalnosti. Slikanje z magnetno resonanco (MR) je nespecifičen diagnostični test za ugotavljanje mehkotkivnega sindroma gležnja (15).

Artroskopija

Zaradi nespecifičnosti slikovnih diagnostičnih testov je pri diagnozi utesnitvenega sindroma gležnja pomembna predvsem artroskopija. Pri najpogostejših kliničnih slikah lahko z njo ugotovimo lokalni sinovitis (mehkotkivni utesnitveni sindrom) in fibrozne trakove (kostni utesnitveni sindrom) v anterolateralnem razdelku gležnja. Mehkotkivne spremembe najpogosteje najdemo na srednjem fibulotalarnem ligamentu in v predelu okrog njegovega spodnjega roba ter v anterolateralnem razdelku. Dorzalna ali plantarna fleksija lahko prikažeta utesnitev mehkih tkiv v predelu skočnice (11). Za artroskopijo gležnja se odločimo predvsem takrat, kadar nameravamo opravi ti tudi artroskopsko operativno odstranitev mehkotkivnega materiala iz sklepa (16).

Pomemben diagnostični test pri bolnikih z mehkotkivnim utesnitvenim sindromom je

poskus z lokalnim anestetikom. Če vbrizgamo lidokain v področje največje občutljivosti, se bolečina zmanjša. Diagnoza mehkotkivnega utesnitvenega sindroma je s tem potrjena (13).

Diferencialna diagnoza

Pri bolniku s kronično bolečino v predelu gležnja moramo pomisliti tudi na druge možne diagnoze (11):

- adhezije,
- poškodbe kosti in hrustanca skočnice,
- kalcifikacije v predelu notranjega in zunanega gležnja,
- raztrganje peronealne kite,
- nepopoln izpah peronealne kite,
- degenerativne spremembe v sklepu,
- lezije živcev,
- zlome (skočnica, petnica),
- vnetje subtalarne sklepa,
- sindrom *sinus tarsi*,
- kronično lateralno nestabilnost,
- poškodbo sindezmoe in
- anteromedialni in anteroposteriorni utesnitveni sindrom.

Terapija

Pri AL utesnitvenem sindromu lahko izvajamo konzervativno ali artroskopsko operativno zdravljenje. Kadar se po konzervativnem zdravljenju (imobilizacija, nesteroidna protivnetna zdravila, krioterapija, relativni počitek, fizioterapija) simptomi ne izboljšajo bistveno, je indicirana artroskopska resekcija zarastlin in sinovije.

Indikacije in kontraindikacije za artroskopsko resekcijo

Ferkel je leta 1993 zasnoval shemo za diagnostične in terapevtske indikacije artroskopije, ki je v uporabi še danes. Tabela 1 prikazuje diagnostične in terapevtske indikacije za artroskopijo gležnja.

Obstajata dve absolutni kontraindikaciji za artroskopijo skočnega sklepa. To sta vnetje in težka artroza. Močna oteklina mehkih tkiv ob sklepu, slaba prekrvavljenost noge ali zmanjšanje sklepne površine so relativne kontraindikacije (17).

Ustrezno indicirana artroskopija gležnja temelji na ciljani anamnezi, natančnem kli-

Tabela 1. Diagnostične in terapevtske indikacije za artroskopijo gležnja.

Diagnostične indikacije za artroskopijo gležnja	Terapevtske indikacije za artroskopijo gležnja
rigidnost sklepa	poškodbe sklepnih površin
nestabilnost	prosto telo v sklepu
blokada v gibanju	sinovitis
izliv	osteohondralni zlom ali defekt
vztrajna bolečina neznanega izvora	osteofiti
	kostne utesnitve, artrofibroza

ničnem pregledu in nativnih rentgenskih posnetkih gležnja. V obravnavi si lahko pomagamo še s posebnimi rentgenskimi projekcijami za gleženj, z ultrazvokom in magnetno resonanco. Sledi diagnostična artroskopija, ki je invaziven poseg.

Operativni postopek in tehnika artroskopije gležnja

Uporabljamo lokalno (apliciranje 30 ml 0,66 % ksilokaina z dodatkom ¼ ampule noradrenalina v razmerju 1 : 1.000) ali sistemsko anestezijo. Izbira lokalne ali sistemske anestezije je

pogojena z zdravstvenim stanjem bolnika. Pred operacijo bolniku intravensko vbrizgamo 1 g cefazolina, če bolnik ni alergičen nanj.

Pred posegom na koži označimo anatomske meje sklepa: zunanji in notranji gleženj, kito mišice *tibialis anterior*, arterijo *dorsalis pedis*, kito mišice *peroneus tertius* in vidne veje živca *peroneus superficialis* (slika 1).

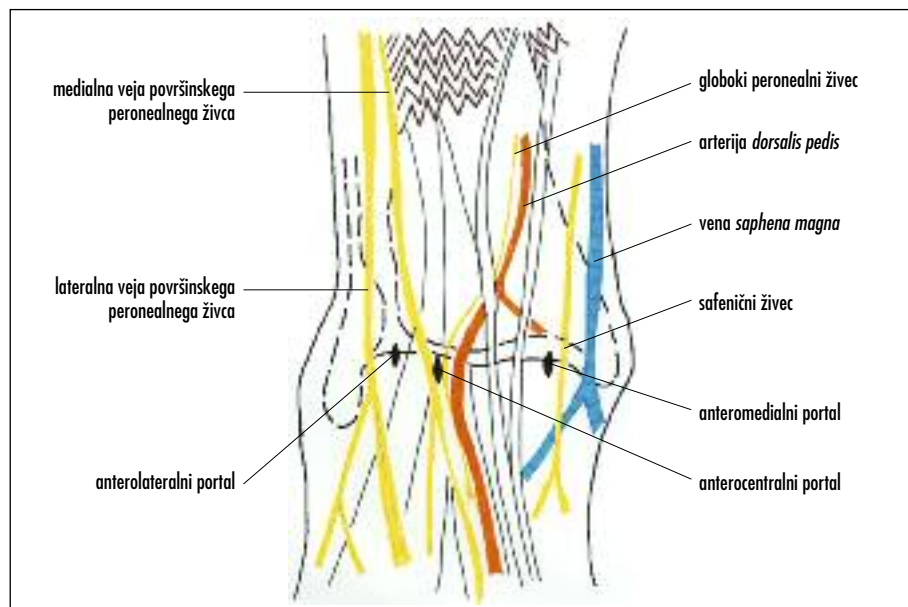
Uporabljamo različne pristope oz. portale: anteromedialnega, anterolateralnega, posterolateralnega in posteromedialnega (slika 2, slika 3, slika 4).

Poseg začnemo z ostrim vrezom kože v predelu izbranega portala, nadaljujemo s preparacijo do sklepne kapsule in vstavitvijo topega instrumenta v predel sklepa (slika 5).

S pomočjo artroskopa odstranimo mehko tkivne lezije oz. osteofite (slika 6, slika 7, slika 8, slika 9).

Po odstranitvi lezij je potrebna popolna diagnostična artroskopija gležnja, saj pogosto poleg utesnitvenega sindroma najdemo tudi druge patologije gležnja (13).

Sam poseg je bolj omejen kot pri artroskopiji kolenskega ali ramenskega sklepa, ker je v sklepu manj prostora. Z ročno raztegnitvijo sklepa si povečamo obseg vidnih sklepnih površin. Nekateri avtorji zagovarjajo razteg-



Slika 1. Pomembne orientacijske anatomske točke pri artroskopiji gležnja.



Slika 2. Anteromedialni in anterolateralni pristop (Vladimir Senekovič).



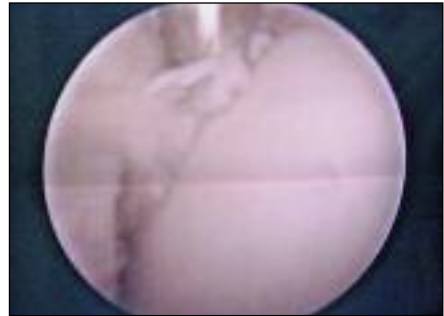
Slika 3. Posterolateralni pristop (Vladimir Senekovič).



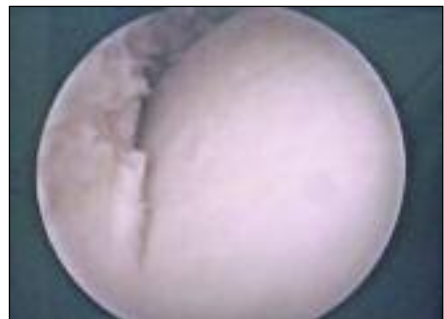
Slika 4. Posteromedialni pristop (Vladimir Senekovič).



Slika 5. Vstavitev topega instrumenta – anteromedialni in anterolateralni pristop (Vladimir Senekovič).



Slika 6. Artrioskopska slika anterolateralnega mehkotkivnega utesnitvenega sindroma v predelu zgornjega skočnega sklepa pred artrioskopsko odstranitvijo mehkotkivnega materiala (Vladimir Senekovič).



Slika 7. Artrioskopska slika anterolateralnega mehkotkivnega utesnitvenega sindroma v predelu zgornjega skočnega sklepa po artrioskopski odstranitvi mehkotkivnega materiala (Vladimir Senekovič).



Slika 8. Artrioskopska slika anterolateralnega utesnitvenega sindroma zaradi osteofitov v predelu zgornjega skočnega sklepa pred artrioskopsko odstranitvijo osteofitov (Vladimir Senekovič).



Slika 9. Artrioskopska slika anterolateralnega utesnitvenega sindroma zaradi osteofitov v predelu zgornjega skočnega sklepa po artrioskopski odstranitvi osteofitov (Vladimir Senekovič).

nitev sklepa z zunanjim fiksatorjem ali z distraktorjem (18). Senekovič poroča, da lahko zadostuje že ročna distrakcija sklepa, ki jo med operacijo izvaja asistent. Ker se pri ročni distrakciji ne uporablja rigidna distrakcija, se gibljivost v sklepu med samim operativnim posegom ne izgubi, tako da sta mogoči pasivna fleksija in ekstenzija, pa tudi inverzija in everzija gležnja. S tem se izognejo tudi možnim iatrogenim poškodbam zaradi same postavitve distraktorja, predvsem poškodbam žil in živcev ter možnim prevelikim poškodbam kosti, ki so jih opisali že nekateri avtorji (16, 19).

Pooperativno se bolniku priporoča nošenje elastične preveze in delno razbremenjevanje operirane okončine. Prenos 50% telesne teže se priporoča 2–4 dni, kasneje postopoma povečujemo obremenitev do bolečine (11).

Uspešnost artroskopske terapije se razlikuje med posameznimi avtorji. Duparc navaja, da so pri 69% bolnikov simptomi povsem izginili, pri 14% so opazili precejšnje izboljšanje (11). Pri 17% bolnikov niso opazili izboljšanja. Senekovič s sodelavci navaja, da so bili rezultati odstranitve zarastlin in sinovije z intenzivno pooperacijsko fizioterapijo pri desetih bolnikih odlični, dobri pa pri štirih od skupno 14 bolnikov (16). Boynton s sodelavci navaja, da je bila artroskopska ekscizija anterolateralnega mehkega tkiva uspešna pri 80–90% bolnikov. Avtorji navajajo, da so bili najboljši rezultati doseženi pri bolnikih, ki so imeli lokalizirane simptome, tipno poškodbo, niso imeli nestabilnosti, simptomi pa so popustili po vbrizganju lokalnega kortikosteroida (13).

Tveganje za zaplete pri artroskopski resekciji tkiva pri mehkotivnem utesnitvenem sindromu gležnja je približno 3%. Zapleti so naslednje: nevropaksija perinealnega živca, lokalna neobčutljivost kože in površinske infekcije kože (13).

KLINIČNI PRIMERI

1. klinični primer

Oseminrtidesletni bolnik je iskal pomoč v travmatološki ambulanti zaradi hudih bolečin v predelu desnega zgornjega skočnega sklepa, ki so se pojavljale teden dni in so bile izrazite predvsem med hojo. Bolnik je v anamnezi navajal poškodbo pred dvema mesecema, ko je pri hoji zgrešil stopnico in si poškodoval desni gleženj. Po poškodbi je opazil izrazito otekline in podplutbo, hujših bolečin ni imel, nogo je lahko obremenjeval. Pri kliničnem pregledu smo opazili, da bolnik pri hoji močno šepa in nogo le s težavo obremenjuje. V predelu desnega zgornjega skočnega sklepa je bila vidna otekline. Predel nad distalno fibulo in medialnim maleolusom je bil na pritisk boleč, prisotna je bila tudi izrazita bolečina nad tibiofibularno sindezmazo. Gibljivost gležnja je bila ob pregledu zadovoljiva. Opazili smo atrofijo mečnih mišic. Pri gospodu smo opravili rentgensko slikanje desnega gležnja. Izvid ni pokazal prepričljivih znakov poškodbe skeleta. MR desnega gležnja je pokazala prisotnost tekočine v predelu sklepnega žepa. Konzervativna terapija s počitkom, krioterapijo, analgetikom in razbremenjevanjem prizadetega gležnja ni

bilo uspešna, saj je bolnik tri tedne po uvedbi še vedno čutil bolečine, ki so bile med obremenjevanjem neznosne, v mirovanju pa nekoliko manjše. Zaradi neuspešnega konzervativnega zdravljenja smo se pri bolniku odločili za artroskopijo v lokalni anesteziji. Gleženj je operater pregledal skozi anteromedialni in anterolateralni portal. Na lateralni strani so bile vidne zarastline in obilna sinovija, ki so se vrivale med skočnico in golenico. Omenjeno mehkotkivno maso je operater artroskopsko odstranil. Na sprednjem robu golenice so bili vidni osteofiti, ki jih je operater prav tako artroskopsko odstranil. Po posegu je bolnik prejemal analgetično terapijo, gleženj je povijal z elastičnim povojem in ga hladil z ledom preko tkanine. V območnem zdravstvenem domu je opravljal fizioterapijo – razgibavanje v razbremenjenem položaju in vaje za krepitev mišic. Ob kontrolnem kliničnem pregledu en mesec po posegu smo ugotovili, da zgornji skočni sklep in predel pred njim na pritisk ni boleč, otekline je izzvenela, zavrta in boleča pa je bila dorzalna fleksija. Bolniku smo svetovali konzervativno zdravljenje z analgetiki, krioterapijo in z razbremenjevanjem prizadete okončine.

2. klinični primer

Dvainštiridesetletna bolnica je poiskala pomoč v travmatološki ambulanti zaradi bolečine v desnem gležnju, ki se je pojavljala predvsem med hojo. Občasno je opazala otekline v predelu prizadetega sklepa. Gospa je povedala, da je pred osmimi meseci utrpela zvin desnega gležnja. Ob poškodbi ji je bilo svetovano konzervativno zdravljenje z elastičnim povojem, počitkom, krioterapijo, analgetikom in razbremenjevanjem prizadetega gležnja. Pri kliničnem pregledu je bila prisotna palpatorna občutljivost v predelu pod zunanjim gležnjem. Pri dorzalni fleksiji smo izžvali bolečino. Dorzifleksija je bila izvedljiva v polnem obsegu, gleženj klinično ni bil nestabilen. Svetovali smo ji konzervativno zdravljenje z elastičnim povojem, počitkom, krioterapijo, analgetikom in razbremenjevanjem prizadetega gležnja. Na kontrolnem pregledu en mesec kasneje je bolnica navajala stalno prisotnost bolečine, izrazitejše med hojo. Klinično smo opazili nekoliko omejeno dorzalno fleksijo prizadetega gležnja, ki pa je bila

neboleča. Opravljeno je bilo slikanje z MR, ki je pokazalo izliv v tibiotalarnem sklepu. Ultrazvočna (UZ) diagnostika je pokazala sinovitis peronealnih tetiv in zunanega skočnega sklepa ter tendinozo *musculus tibialis posterior*. Zaradi bolečine, ki je vztrajala že 15 mesecev po prvem pregledu, smo se odločili za artroskopski poseg. Pri artroskopiji smo našli manjši osteofit, ki je ležal lateralno in se je skupaj z mehkim tkivom vračal med golenico in skočnico. Artroskopsko smo odstranili osteofit in reaktivno mehko tkivo. Po posegu je bolnica prejemala analgetično terapijo, gleženj je povijala z elastičnim povojem in ga hladila z ledom preko tkanine. V območnem zdravstvenem domu je opravila fizioterapijo – razgibavanje v razbremenjenem položaju in vaje za krepitev mišic. Ob kontrolnem kliničnem pregledu en mesec po posegu je bila še vedno prisotna blaga otekline, gibljivost gležnja je bila zadovoljiva. Bolnica je navajala izboljšanje stanja.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Inverzijske poškodbe gležnja so med najpogostejšimi športnimi poškodbami. Večinoma simptomi prenehajo po konzervativni terapiji, pri nekaterih bolnikih pa se razvije kronična bolečina v gležnju. Zaradi nespecifičnih kliničnih simptomov in znakov je utesnitveni sindrom pogosto klinično neprepoznan. Za diagnostično in hkrati terapevtsko artroskopijo se odločimo šele po ciljani anamnezi in natančno opravljenem kliničnem pregledu ter slikovnih diagnostičnih metodah (RTG, UZ, MR). Z artroskopsko odstranitvijo kostnih ali mehkotkivnih lezij v večini primerov dosežemo izginotje ali vsaj izboljšanje simptomatike pri bolnikih, ki trpijo zaradi kronične bolečine v predelu gležnja. Ker se je število artroskopskih operativnih posegov v zadnjem času zelo zvišalo, se moramo izogibati čisti diagnostični artroskopiji, posebej v primerih, ko ne bi spremenili terapevtskega postopka. Glede na naše izkušnje menimo, da se lahko za artroskopijo gležnja odločimo takrat, ko bomo opravili tudi artroskopsko operacijo. Glede na izkušnje je artroskopski poseg pri utesnitvenem sindromu gležnja vsekakor indiciran (16). Seveda pa je pri tem treba upoštevati relativne kontraindikacije za artrosko-

pijo gležnja, kot so žilne bolezni, periferni edemi in okužba mehkih tkiv v okolici sklepa. Absolutni kontraindikaciji sta močna artroza in vnetje v predelu sklepa.

Rezultati artroskopskega zdravljenja zgornjega skočnega sklepa so dobri, vsekakor pa ne smemo ob tem zanemariti ustrezne konzervativne terapije (16).

LITERATURA

1. Tagaki K. The arthroscope. Jpn J Orthop Assn. 1939; 14: 359-9.
2. Watanabe M. Selfoc-Arthroscope (Watanabe no. 24 arthroscope). Tokyo: Teishin Hospital; 1972.
3. Bieder R. Anterior ankle pain in sports medicine: Aetiology and indications for arthroscopy. Arch Orthop Trauma Surg. 1991; 110 (6): 293-7.
4. Guhl JF. Ankle arthroscopy: pathology and surgical techniques, Thorofare. New York: Slack Inc; 1987.
5. Martin DF, Baker CL, Curl WW, et al. Operative ankle arthroscopy. Long term follow up. Am J Sports Med. 1989; 17 (1): 16-23.
6. Parisien JS. Diagnostic and operative arthroscopy of the ankle: technique and indications. Bull Hosp Jt Dis. 1985; 45 (1): 38-47.
7. Martin DF, Curl WW, Baker CL. Arthroscopic treatment of chronic synovitis of the ankle. Arthroscopy. 1989; 5 (2): 255-7.
8. Guhl JF. New concepts (distraction) in ankle arthroscopy. Arthroscopy. 1988; 4 (3): 160-7.
9. Guhl JF. Arthroscopic advances: new techniques for arthroscopic surgery of the ankle. Orthopedics. 1986; 9 (2): 261-9.
10. Ferkel RD, Fischer SP. Progress in ankle arthroscopy. Clin Orthop. 1989; 240: 210-20.
11. Duparc J. Ankle joint - special part. In: Duparc J, ed. Lower leg, ankle and foot. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 693-703.
12. Wolin I, Glassman F, Sideman S. Internal derangement of the talofibular component of the ankle. Surg Gynecol Obstet. 1950; 91 (2): 193-200.
13. Boynton MD, Guhl JF. Soft tissue pathology. In: Guhl JF, Parisien JS, Boynton MD, eds. Foot and ankle arthroscopy. New York: Springer - Verlag; 2004. p. 99-109.
14. Molloy S, Solan MC, Bendall SP. Synovial impingement in the ankle. A new physical sign. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85 (3): 330-3.
15. Thein R, Eichenblat M. Arthroscopic treatment of sports-related synovitis of the ankle. Am J Sports Med. 1992; 20 (5): 496-8.
16. Senekovič V, Šaćiri V. Artrskopske operacije v zgornjem skočnem sklepu. Zdrav Vestn. 2001; 70: 539-42.
17. Ferkel RD, Scranton PE jr. Arthroscopy of the ankle and foot. J Bone Joint Surg Am. 1993; 75 (8): 1233-42.
18. Palladino SJ. Distraction system for ankle arthroscopy. Clin Podia Med Surg. 1994; 11 (3): 99-511.
19. Jerosch J, Schneider T, Strauss JM. Arthroscopie des oberen Sprunggelenkes. Indikationlisten der Literatur - realistische Erwartungen. Unfall chirurg. 1993; 96: 82-7.

Prispelo 2. 7. 2010

Katja Petruša¹, Patricija Ećimović²

Huda akutna hiponatriemija pri transuretralni resekciji prostate – prikaz primera in pregled literature

*Severe Acute Hyponatremia and Transurethral Resection
of the Prostate – Case Presentation and Overview of Literature*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna hiponatriemija, transuretralna resekcija prostate

V članku je opisan primer bolnika s hudo akutno hiponatriemijo iatrogenega izvora, nastalo med transuretralno resekcijo prostate. Pri bolniku se je klinična slika razvila nenadno in v najtežji obliki, z epileptičnim napadom. Kljub natančnemu oboperativnemu opazovanju v sklopu anestezije nismo zaznali začetnih znakov hiponatriemije. Izmerjene vrednosti natrija so bile zelo nizke. Klinična slika in nizka vrednost natrija kažeta na hudo in akutno hiponatriemijo, ki smo jo ustrezno hitro popravljali. Hiponatriemija je najpogostejša elektrolitska motnja v klinični medicini, v akutni obliki jo največkrat srečamo prav v sklopu transuretralne resekcije prostate. Pogosti vzroki za hiponatriemijo so jemanje diuretikov, diareja, srčno popuščanje in ledvična bolezen. Akutna hiponatriemija se najprej izrazi z nevrološkimi znaki, ki vključujejo glavobol, zmedenost in stupor, lahko se pojavijo epileptični napadi in koma. Zdravljenje vključuje omejitev vnosa vode in pospeševanje izločanja le-te, nadomeščanje izgube natrija in zdravljenje vzroka.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute hyponatremia, transurethral resection of prostate gland

The article presents a patient who developed severe acute hyponatremia during transurethral prostate gland resection. This case is interesting because of the sudden onset as well as the severity of the initial clinical presentation of hyponatremia, which developed despite meticulous supervision and routine preventive measures. Initial laboratory measurement revealed an extremely low serum sodium level. Combined with the clinical picture (seizures, loss of consciousness), this indicated severe acute hyponatremia, which was then promptly treated. Hyponatremia is the electrolyte disturbance most commonly found in clinical practice and its acute form is seen mostly following transurethral prostate resection. Its other common causes include diuretic use, diarrhea, heart failure, and renal disease. Its clinical manifestations are primarily neurologic, especially in the case of acute hyponatremia, and they mainly include headache, confusion, and stupor, but seizures and coma may also occur. The treatment involves restriction of water intake and promotion of water loss, as well as replacement of any sodium deficit and treatment of the cause.

¹ Katja Petruša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.petrusa@gmail.com

² Asist. dr. Patricija Ećimović, dr. med., Mater Misericordiae University Hospital, Eccles street 7, Dublin, Ireland

UVOD

Hiponatremija je najpogostejša elektrolitska motnja v klinični medicini. Blago do zmerno obliko zasledimo pri 15–30%, globoko hiponatremijo pa pri 1–4% bolnišničnih bolnikov (1, 2). Hiponatremija je pogostejša pri otrocih in starejših bolnikih (3). Ker je Na^+ prevladujoč elektrolit izvenceličnega prostora in glavni določevalec serumske osmolarnosti, hitre in akutne motnje v homeostazi Na^+ posredno privedejo do patoloških sprememb v delovanju celice. Počasi nastajajočo in kronično motnjo v homeostazi natrija pa organizem relativno dobro uravnateži, zato se klinična slika navadno ne razvije.

Hiponatremija in motnje v celičnem delovanju se najhitreje pokažejo v osrednjem živčnem sistemu, zato se akutna hiponatremija najprej izrazi z nevrološkimi znaki. Simptomatska hiponatremija je povezana z večjim tveganjem za zaplete in slabšo prognozo pri pridruženih boleznih (4). Vzrok za nastanek hiponatremije so lahko tudi iatrogeni dejavniki, na primer transuretralna resekcija prostate (TURP), ki jih je zato še toliko pomembneje prepoznati.

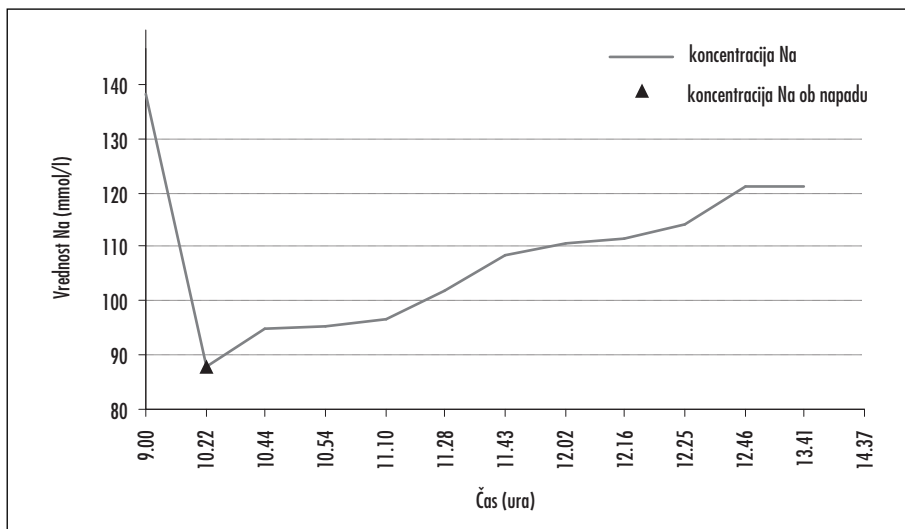
PREDSTAVITEV PRIMERA

Devetinšestdesetletni bolnik s karcinomom prostate je bil sprejet dan pred posegom zara-

di predvidene TURP. Bolnik je bil zdravljen sladkorni bolnik v dobri splošni kondiciji. Na dan sprejema so bili laboratorijski izvidi naslednji: natrij (Na^+) 138 mmol/l, kalij (K^+) 4,9 mmol/l, sečnina 7,0 mmol/l, klorid (Cl^-) 96 mmol/l, bikarbonat (HCO_3^-) 30 mmol/l, kreatinin 93 $\mu\text{mol/l}$, prostatični specifični antigen (PSA) 31,0 $\mu\text{g/l}$.

Na dan posega je bolnik ob 9.00 uri prejel anestezijo v obliki subarahnoidnega bloka. Blok je bil izveden s spinalno iglo G25 *Withacre* med četrtim in petim ledvenim vretencem, bolnik je prejel 3,6 ml 0,5% hiperosmolarne bupivakaina in 20 mcg fentanila. Po klinični oceni je blok dosegel senzorični nivo osmega prsnega dermatoma, kar je bilo za poseg ustrezno. Opazovani vitalni znaki so bili prvo uro posega v meji normale. Ker je bil poseg izvajan v neuroaksialni anesteziji, je bil bolnik ves čas posega buden, pogovorljiv, orientiran v času in prostoru, počutil se je dobro. Porabljene je bilo 1,5 l raztopine za izpiranje.

Ob 10.10 uri je nenadoma prišlo do generaliziranega epileptičnega napada, zato je bila uvedena splošna anestezija, bolnik je bil intubiran in umetno predihavan. Epileptični napad je bil prekinjen z midazolamom v sklopu splošne anestezije in je trajal 2 minuti. Zaradi suma na sindrom TURP je bil odvzet vzorec venske krvi. Izmerjena vrednost Na^+ v vzorcu je bila 88 mmol/l, kar je ustrezalo



Slika 1. Časovni potek koncentracije Na^+ ob začetku operacije, med zapletom in med zdravljenjem.

Tabela 1. Prikaz izmerjenih vrednosti Na^+ , K^+ in Cl^- dan pred posegom, na dan posega in dan po posegu. Konc – koncentracija.

	Čas (ura)	Konc. Na^+ (mmol/l)	Konc. K^+ (mmol/l)	Konc. Cl^- (mmol/l)
Dan pred posegom	/	138	4,9	96
Na dan posega	10.22	88	4,3	67
	10.44	95	4,2	71
	10.54	96	4,2	75
	11.10	96,6	4,07	73
	11.28	102	3,7	78
	11.43	108,3	3,82	84
	12.02	110,6	4,30	87
	12.16	111,7	4,36	89
	12.25	114	4,5	90
	12.46	121	4,1	98
	13.41	121	4,1	96
	14.37	126,5	5,49	72
	Dan po posegu	/	126	4,2

diagnozi hude akutne hiponatriemije ob TURP oziroma diagnozi sindroma TURP. Bolniku smo nemudoma pričeli nadomeščati Na^+ , in sicer sprva s hipertonično raztopino (2-krat 100 ml 3% NaCl v prve pol ure, nato še eno dozo 100 ml), kasneje z izotonično raztopino glede na laboratorijske vrednosti Na^+ (0,9% NaCl), dobil je tudi diuretik Henlejeve zanke furosemid (dve dozi 40 mg furosemida v prvih 4 urah). Bolnik je bil premeščen v enoto intenzivne terapije, kjer so naslednji 2 uri merili koncentracijo Na^+ na 20 min, nato pa do normalizacije na 2 uri. Bolnika smo 6 ur po posegu lahko ekstubirali, bil je buden in orientiran, brez nevroloških simptomov ali znakov. Dan po posegu je bila vrednost Na^+ 126 mmol/l. Trend koncentracije Na^+ je prikazan na sliki 1, numerične vrednosti laboratorijskih preiskav so prikazane v tabeli 1.

RAZPRAVA

Zanimivo pri bolniku je predvsem to, da se je klinična slika kljub majhnemu porabljenemu volumnu tekočine za izpiranje – 1,5 l (navadno se pri TURP porabi 2 l ali več tekočine za izpiranje) razvila nenadno in v hudi obliki, z epileptičnim napadom. Pred napadom ni bilo nobenih simptomov ali znakov, ki bi nakazovali na hiponatriemijo. Bolnik pred samim napadom ni omenil glavobola, ves čas je bil pogovorljiv in ni kazal znakov

zmedenosti. Prav tako ni bilo kardiološke simptomatike, ki se pojavlja v sklopu sindroma TURP (hipotenzija, bradikardija, prekatni ektopični utripi, širok kompleks QRS, dvig segmenta ST, obrat vala T, prekatna tahikardija, prekatna fibrilacija in srčni zastoj).

Bolnik je ob ugotovljeni hiponatriemiji prejel 3-krat po 100 ml hipertonične raztopine (3% NaCl), nato pa fiziološko raztopino, in sicer 50–100 ml/h, hkrati je prejel tudi furosemid. Teoretično se pri zdravljenju hude akutne hiponatriemije plazemska koncentracija Na^+ naj ne bi zvišala za več kot 12 mmol/l v prvih 24 urah, kar pri opisovanem primeru ne drži. Načeloma mora hitrost poprave Na^+ ustrezati hitrosti nastanka hiponatriemije, pri akutni je torej hitrejša kot pri počasi razvijajoči se kronični hiponatriemiji. Pri bolniku je poprava Na^+ potekala nekoliko prehitro, vendar je to težko nadzorovati. Pri prehitri popravi se bojimo predvsem osmotske demielinizacije, do katere pride zaradi prehitrega skrčenja možganskih celic in se kaže z ohlapno paralizo, dizartrijo, disfagijo, bolnik lahko tudi umre.

HIPONATRIEMIJA

Opredelevite

Normalna serumska koncentracija Na^+ je med 135 in 145 mmol/l. Hiponatriemija pomeni znižanje serumske koncentracije Na^+ pod

135 mmol/l. Običajno jo spremlja hipoosmolalnost plazme in povečanje znotrajlobanjskega pritiska (1). Huda hiponatriemija je definirana s plazemsko koncentracijo Na^+ pod 109 mmol/l in efektivno osmolalnostjo plazme pod 238 mosm/kg (5). Klinična slika, kot so stupor, epileptični napad in koma, se navadno pojavijo ob akutnem padcu serumske koncentracije Na^+ pod 120 mmol/l (6). Poleg koncentracije Na^+ v krvi želimo navadno vedeti še, kakšna je osmolarnost plazme in urina ter koncentracija Na^+ v urinu, kar nam pomaga pri določanju vzroka hiponatriemije.

Etiologija

Običajno hiponatriemija odraža prebitek celokupne vode v telesu glede na količino Na^+ , redkeje je posledica primarne izgube Na^+ (1, 7). Patofiziološko se hiponatriemije delijo v dve skupini:

- hiponatriemija zaradi neosmotske hipersekrecije antidiuretskega hormona (ADH) – prava hiponatriemija – in
- hiponatriemija, ki ni povezana s sekrecijo ADH – lažna hiponatriemija (pseudohiponatriemija, hiponatriemija zaradi premika vode) (2, 7).

Prava hiponatriemija

Pravo hiponatriemijo delimo glede na stanje hidriranosti organizma (hipervolemična, hipovolemična in evolemična) ter glede na vzrok (tabela 2, tabela 3, tabela 4).

Hipovolemična hiponatriemija

Hipovolemična hiponatriemija pomeni pomanjkanje Na^+ in vode v telesu, pri čemer primanjkljaj Na^+ presega primanjkljaj vode (1).

Znižana sta tako osmolalnost plazme kot tudi volumen krvi. Z namenom vzdrževanja volumna krvi se, kljub znižani osmolalnosti, poveča izločanje ADH. Posledično zadrževanje vode poveča razredčitev plazme in hiponatriemijo (5).

Najpogostejši vzrok te oblike hiponatriemije so diuretiki, pogosteje tiazidni diuretiki. Tiazidni diuretiki učinkujejo na distalni tubul in ne zmanjšajo hipertoničnosti sredice, zato lahko za razliko od diuretikov zanke ADH polno učinkuje.

Ker mineralokortikoidi stimulirajo reabsorbcijo Na^+ in izločanje K^+ , pomanjkanje mineralokortikoidov privede do povečanega izločanja Na^+ in zmanjšane izločanja K^+ , kar povzroči znižano koncentracijo Na^+ in zvišano koncentracijo K^+ v serumu (5).

Osmotska diureza se pojavi pri ledvičnem izločanju topljencev, kot so glukoza, sečnina ali manitol. Zaradi njih se zmanjša reabsorbcija vode v tubulih, ki jo spremlja zmanjšana reabsorbcija Na^+ (obvezno izločanje Na^+).

Izguba tekočine skozi prebavila in izguba tekočine v tretji prostor (pankreatitis, ileus, opekline) povzročijo hiponatriemijo, če se izgubljen tekočino nadomešča s hipotonično tekočino, glede na izgubljen (5). Pri bruhanju, kjer nastane presnovna alkalozna, se s sečem pospešeno izloča HCO_3^- , zaradi elektronevtralnosti se z njim izloča tudi Na^+ (1).

Nefropatija z izgubljanjem soli se pojavi pri bolnikih z napredovalo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 15 ml/min), predvsem pri medularni cistični bolezni, policistični bolezni ledvic, analgetični nefropatiji, kroničnem pielonefritisu in obstruktivni uropatiji. Pri proksimalni tubulni acidozi (tip 2), za katero je značilna izguba HCO_3^- z urinom,

Tabela 2. Vzroki in primeri hipovolemične hiponatriemije.

HIPOVOLEMIČNA HIPONATRIEMIJA			
Zmanjšana količina vode in Na^+ , primanjkljaj Na^+ presega primanjkljaj vode			
Vzrok	izguba tekočine skozi prebavila	izguba tekočine v tretji prostor	izguba tekočine preko ledvic
Primer	driska bruhanje	opekline vnetje trebušne slinavke vnetje trebušne mreže rabdomioliza zapora tankega črevesa	diuretiki pomanjkanje mineralokortikoidov osmotska diureza nefropatija z izgubljanjem soli

nastane izguba Na^+ z urinom zaradi zagotavljanja elektronevtralnosti.

Euvolemična hiponatriemija

Pri tej obliki hiponatriemije gre za normalno količino vode s približno normalno koncentracijo Na^+ (5). Je najpogostejša oblika hiponatriemije pri bolnišničnih bolnikih.

Nezadostna zmogljivost nadledvične žleze pomeni pomanjkanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov. Pomanjkanje glukokortikoidov privede do motnje ledvične hemodinamike in zmanjšane pretoka seča v distalnem tubulu ter zvečano izločanje ADH.

Hipotiroza povzroča zmanjšanje minutnega iztisa srca, zaradi česar se zveča neosmotsko izločanje ADH in zmanjša hitrost glomerulne filtracije. Posledica je zmanjšano izločanje čiste vode.

Pri psihozi je hiponatriemija posledica zdravljenja s psihogenimi zdravili in tudi neposrednega učinka psihoze (povečan občutek žeje, motnja v osmoregulaciji, ki povzroči izločanje ADH pri nižji osmolalnosti, zvečan odgovor ledvičnih tubulov na vazopresin).

Pooperativna hiponatriemija običajno nastane kot posledica infuzije hipotoničnih raztopin po operaciji ali pa tudi izotoničnih raztopin ob sočasnem učinkovanju ADH, ki se sprošča zaradi stresa in zdravlil. Nekatera zdravila povzročajo hiponatriemijo po različnih mehanizmih.

Pri sindromu neustreznega izločanja ADH (SNIADH) gre za motnjo v osmoregulaciji in izločanju ADH. Vzrok so najpogosteje nevropsihiatrične in pljučne bolezni, pooperativna bolečina, zdravila, možganska krvavitev, možganski tumorji, okužbe ali travma. Antidiu-

retski hormon se lahko tvori ektopično pri drobnoceličnem karcinomu pljuč, karcinomu dvanajstnika, trebušne slinavke, orofaringealnih tumorjih in nekaterih drugih tumorjih.

Hipervolemična hiponatriemija

Pri tej obliki hiponatriemije sta količini Na^+ in vode v telesu zvečani, vendar količina vode bolj kot Na^+ . Hipervolemična hiponatriemija je navadno povezana z obolenji, ki povzročajo edematozno stanje bolnika, kot so kongestivno srčno popuščanje, napredovala jetrna ciroza in nefrotski sindrom (6). Vsem tem obolenjem je skupen zmanjšan učinkovit arterijski volumen krvi (EAV), kar preko baroreceptorskega mehanizma privede do izločanja ADH in do aktivacije reninsko-angiotenzinske osi in s tem zadrževanja vode v telesu in aktivacije občutka žeje. Cilj vseh teh mehanizmov je normalizacija perfuzijskega tlaka (1, 6).

Akutna in kronična odpoved ledvic lahko privedeta do hiponatriemije zaradi pozitivne bilance vode, do česar pride, če vnos tekočine preseže zmogljivost izločanja enakovredne količine tekočine (6).

Hiponatriemija, ki ni povezana s sekrecijo antidiuretskega hormona – lažna hiponatriemija

Pseudohiponatriemija je posledica načina določanja koncentracije Na^+ . Pri fotometriji določamo koncentracijo Na^+ v celotni plazmi in ne samo v njenem tekočem delu. Če se čvrsti del plazme zveča zaradi zvišanja koncentracije lipidov ali proteinov (hipertrigliceridemija ali paraproteinemije), je lahko meritev napačna, ker pride do »razredčenja« Na^+ .

Tabela 3. Vzroki in primeri euvolemične hiponatriemije. ADH – antidiuretski hormon, konc. – koncentracija.

EUVOLEMIČNA HIPONATRIEMIJA				
Normalna količina vode s približno normalno konc. Na^+				
Vzrok	zdravila	motnje	povečan vnos tekočine	stanja, ki povečajo neosmotsko izločanje ADH
Primer	diuretiki barbiturati karbamazepin	insuficienca nadledvične žleze hipotiroza sindrom neustreznega izločanja ADH	primarna polidipsija	čustveni stres bolečina pooperativna stanja

Tabela 4. Vzroki in primeri hipervolemične hiponatremije.

HIPERVOLEMIČNA HIPONATRIEMIJA		
Povečana količina vode in Na ⁺ , vendar vode bolj kot Na ⁺		
Vzrok	neledvične motnje	ledvične motnje
Primer	ciroza srčno popuščanje	akutna odpoved ledvic kronična odpoved ledvic nefrotski sindrom

Hiponatremija zaradi premika vode (translokacijska hiponatremija) ni posledica spremembe v celotni količini telesne vode, ampak premika vode iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor. Takšen premik se pojavi zaradi prisotnosti topljencev v zunajceličnem prostoru, ki ne prehajajo prosto skozi celično membrano (npr. glukoza, manitol, glicin) (1).

Do hiponatremije lahko pride tudi med TURP, pri kateri se z elektrokavterjem odstranjuje prostatično tkivo. Ovit elektrokavter je vstavljen v sečnico, kirurško polje pa je prikazano z endoskopom. Med operacijo se uporablja raztopino za izpiranje, s katero se napihne mehur, spira kirurško polje, odstranjuje kri in odstranjeno tkivo (8). Najpogosteje se za izpiranje uporablja nekoliko hipotonične neelektrolitne raztopine, kot je raztopina z glicinom, ali raztopina s kombinacijo sorbitola in manitola (9). Raztopina za izpiranje z glicinom se lahko skozi odprte venske sinuse v veliki količini absorbira v krvni obtok, zaradi česar pride do hiponatremije zaradi premika vode (translokacijska hiponatremija). Glicin namreč ne prehaja prosto preko celične membrane, zato zveča toničnost oz. efektivno osmolalnost plazme in povzroči premik vode iz celice (1, 8). Absorpcija raztopine za izpiranje je odvisna od trajanja posega ter od višine, na kateri je nastavljena raztopina, in s tem njenega hidrostatskega pritiska (9, 10). Tak zaplet je znan kot sindrom TURP. Sindrom TURP se lahko pojavi 15 minut po začetku resekcije ali pa do 24 ur po operaciji (11, 12).

Klinična slika

Klinični znaki hiponatremije nastanejo zaradi osmotskega premika vode v celice in posledičnega znotrajceličnega edema. Najbolj so prizadeti možgani, ki se zaradi omejenosti prostora v lobanji ne morejo širiti. Ob tem se

zviša znotrajlobanjski tlak in zmanjša prekrvitev možganov. Simptomi in znaki s strani osrednjega živčnega sistema so zato v ospredju. Na izrazitost znakov vpliva hitrost nastanka hiponatremije in absolutno znižanje koncentracije serumskega Na⁺. Če se hiponatremija razvije hitro, bodo nevrološki simptomi izrazitejši. Če se hiponatremija razvija počasi v nekaj dneh, nevroni preprečijo preveliko osmotsko nabrekanje z izločanjem znotrajceličnih elektrolitov in topljencev (K⁺, fosfokreatin, mioinozitol, aminokislina) v zunajcelični prostor (1, 6).

Bolniki so lahko asimptomatski, lahko pa tožijo o slabosti. S padcem serumske koncentracije Na⁺ se pojavijo glavobol, letargija in zmedenost. Ob akutnem ali hitrem padcu koncentracije serumskega Na⁺ pod 120 mmol/l se pojavijo stupor, krči, koma, zastoj dihanja in smrt kot posledica možganskega edema in herniacije možganskega debela (6, 7).

Pri bolnikih lahko zasledimo tudi znake hipovolemije ali hipervolemije. Spremljajoča stanja, ki lahko poslabšajo simptome hiponatremije, so hipoksija, hiperkapnija, acidoza in hiperkalciemija. Hiponatremija se pogosteje razvije pri ženskah med menstruacijo, majhnih otrocih, starejših ljudeh, ki jemljejo tiazidne diuretike, in psihiatričnih bolnikih s polidipsijo (1).

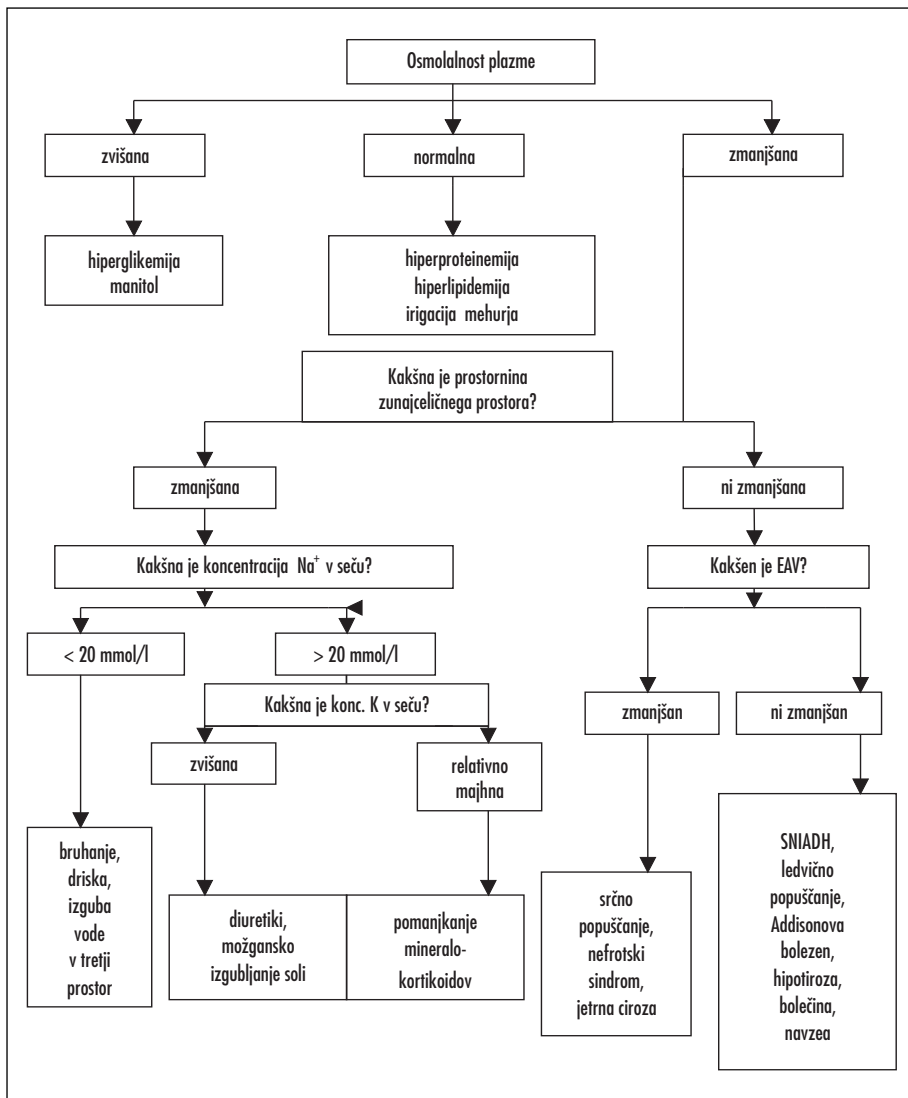
Bolniki, pri katerih se med TURP v krvni obtok absorbira večja količina raztopine za izpiranje (21 ali več), razvijejo simptome in znake, ki jih poznamo pod imenom sindrom TURP. Le-ta se kaže s hiponatremijo, hiposmolalnostjo, tekočinsko preobremenitvijo in posledično kongestivno odpovedjo srca in pljučnim edemom. Lahko pride tudi do hemolize, hiperglicinemije ali hiperamonemije ob uporabi glicina, hiperglikemije ob uporabi sorbitola ali pa povečanja znotrajžilnega volumna ob uporabi manitola (9). Hiponatremija v sklopu sindroma TURP prizadane tako srčni kot osrednji živčni sistem. Serumska koncentracija Na⁺ 120 mmol/l ali manj je povezana z znaki in simptomi sindroma TURP. Ko koncentracija Na⁺ pade pod 120 mmol/l, je vidna srčna simptomatika, sprva kot hipotenzija, koncentracija pod 115 mmol/l pa lahko povzroči bradikardijo, prekatne ektopične utripe, širok kompleks QRS, dvig segmenta ST in obrat vala T. Pri koncentraciji

pod 100 mmol/l poročajo o prekatni tahikardiji, prekatni fibrilaciji in srčnem zastoju skupaj z generaliziranimi napadi in dihalnim zastojem (10).

Diagnoza

Hiponatriemija ni bolezen, ampak manifestacija različnih motenj. Vzrok je pogosto mogoče odkriti s skrbno anamnezo in pregledom ter oceno statusa volumna zunajceličnega pro-

stora in EAV (6). Volumen zunajceličnega prostora lahko ocenimo s pomočjo kliničnih znakov, kot so turgor kože, suhost kože, prisotnost posturalne hipotenzije, polnost vratnih ven in edemi. Volumen zunajceličnega prostora in EAV sta običajno neposredno povezana, obstajajo pa tudi stanja, pri katerih je npr. ob zvečani prostornini zunajceličnega prostora zmanjšan EAV. Bolniku moramo vedno določiti osmolalnost plazme, osmolalnost



Slika 2. Diagnostični algoritem hiponatriemije. EAV – efektivni arterijski volumen krvi, SNIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona, konc. – koncentracija.

seča ter koncentracijo Na^+ in K^+ v seču (1). Ker je osmolalnost zunajceličnega prostora določena predvsem s koncentracijo Na^+ , ima večina bolnikov s hiponatremijo znižano osmolalnost plazme (6). Če osmolalnost plazme ni znižana, moramo izključiti psevdohiponatremijo (1).

Zdravljenje

Cilja zdravljenja sta dva: dvigniti serumsko koncentracijo Na^+ z omejitvijo vnosa vode in pospeševanjem izločanja le-te. Potrebno je tudi vzročno zdravljenje (6).

Hitrost nadomeščanja Na^+ je odvisna od hitrosti nastanka hiponatremije in resnosti klinične slike. Da je hiponatremija akutna, lahko trdimo le, če je bila izmerjena koncentracija Na^+ v zadnjih 48 urah normalna. Če nismo prepričani, da je hiponatremija akutna, ravnamo, kot da je kronična. Prehitro popravljanje kronične hiponatremije lahko zaradi prehitrega skrčenja možganskih celic privede do osmotske demielinizacije (1). Pri asimptomatskih bolnikih se koncentracija Na^+ v plazmi ne sme zvišati za več kot 0,5–1 mmol/l na uro in ne za več kot 10–12 mmol/l v prvih 24 urah (6).

Pri akutni, hudi hiponatremiji ($\text{Na}^+ < 110$ –115 mmol/l, nevrološki simptomi in znaki) bolniku nadomeščamo Na^+ s hipertonično raztopino 3 % NaCl. Količino Na^+ , ki ga moramo nadomestiti, izračunamo s pomočjo formule: $0,6^1 \times \text{telesna teža v kg} \times (\text{želena konc.}$

Na^+ – trenutna konc. $\text{Na}^+)$. Delež telesne vode¹ je za ženske 0,5, za moške 0,6 in za otroke 0,7. Plazemska koncentracija Na^+ naj se ne bi zviševala za več kot 1–2 mmol/l/h v prvih 3–4 urah oz. dokler napadi ne izzvenijo. Če ima bolnik hude simptome, npr. krče ali koma, nadomeščamo Na^+ še hitreje (3–5 mmol/l/h), vendar naj se koncentracija Na^+ ne bi zvišala za več kot 12 mmol/l v prvih 24 urah. Dodatek diuretika zanke (npr. furosemid) pospeši izločanje proste vode in s tem zviša plazemsko koncentracijo Na^+ . Ko simptomi izzvenijo, nadomeščamo Na^+ s hitrostjo do 12 mmol/l/24 h.

Pri simptomatski kronični hiponatremiji je cilj zvišanje koncentracije Na^+ le za okoli 10 mmol/l. Hitrost začetnega popravljanja znaša 1–2 mmol/l/h. Ko dosežemo dvig koncentracije Na^+ za 10 mmol/l, nadaljujemo s počasnim popravljanjem za 1–1,5 mmol/l/h. V 24 urah ne smemo zvišati koncentracije Na^+ za več kot 15 mmol/l.

Zaključek

Neprepoznana in nezdravljena hiponatremija lahko zaradi hudega možganskega edema in posledične herniacije možganskega debla povzroči smrt. V kolikor je zdravljena nepravilno, lahko privede do osmotske demielinizacije, za katero ni specifičnega zdravljenja in je povezana s značilno obolevnostjo in umrljivostjo, zato je hitro prepoznavanje hiponatremije in pravilno ukrepanje izrednega pomena (6).

¹ delež telesne vode

LITERATURA

1. Lindič J, Kveder R. Bolezni ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 954–8.
2. Laczi F. Etiology, diagnostics and therapy of hyponatremias. *Orv Hetil.* 2008; 149 (29): 1347–54.
3. Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (11): 1694–702.
4. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrino Metab Clin North Am.* 2006; 35 (4): 873–94.
5. Lewis JL. Fluid and electrolyte metabolism. In: Beers MH, Berkow R, eds. *Merck Manual.* 18th ed. USA: Gary Zelko; 2006. p. 1237–42.
6. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Kasper DL, ed. *Harrison's principles of Internal Medicine,* 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 252–6.
7. Premru V. Nujna stanja v nefrologiji. In: Kovač D, Lindič J, eds. *Bolezni ledvic.* 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 379–83.
8. Jensen V. The TURP Syndrome. *Can J Anaesth.* 1991; 38 (7): 90–7.
9. Mikhail MS, Murray MJ. Management of patients with fluid and electrolyte disturbances. In: Mikhail MS, Murray MJ, eds. *Clinical anesthesiology.* 4th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 759–63.
10. Agin C. Anesthesia for transurethral prostate surgery. *Int Anesthesiol Clin.* 1993; 31 (1): 25–44.
11. Hurlbert BJ, Wingard DW. Water intoxication after 15 minutes of transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology.* 1979; 50 (4): 355–6.
12. Swaminathan R, Tormey WP. Fluid absorption during transurethral prostatectomy. *Br Med J.* 1981; 282 (6260): 317.

Prispelo 11. 7. 2010

Vanesa Anderle¹

Delavnice urgentne medicine

Delavnice urgentne medicine so projekt, ki pod okriljem Društva študentov medicine poteka letos že deseto leto. Leta 2001 se je projekt začel zaradi spoznanja, da je znanje študentov o nujnih urgentnih postopkih vse prej kot zadovoljivo, v rednem programu študija na Medicinski fakulteti v Ljubljani pa je tematici urgentne medicine namenjeno le omejeno število ur.

Tudi študentje sami so v anketah, ki so bile izvedene med 5. in 6. letniki, izrazili željo po dodatnih aktivnostih s področja urgentne medicine. Pomanjkljivega znanja, ki ga ima povprečen zdravnik takoj, ko dobi v roke diplomu, pa se zaveda tudi precej strokovnjakov s tega področja in so tako vedno pripravljene sodelovati pri dodatnih izobraževanjih. Omenjena dejstva so torej pripomogla k rojstvu projekta Delavnice urgentne medicine, ki poskuša zapolniti vrzel znanja urgentne medicine na naši fakulteti.

Člani organizacijske ekipe dvakrat v študijskem letu organiziramo delavnice, ki so namenjene študentom 4., 5. in 6. letnika ter absolventom. V zadnjih dveh letih so prednost pri prijavi imeli 5. letniki, saj se je izkazalo, da do takrat študentu že precej upade nivo znanja o oživljanju, ki ga je dobil v okviru predmeta Nujna medicinska pomoč v 1. letniku, vseeno pa do 5. letnika pridobi dovolj znanja s področja patofiziologije in farmakologije, da lahko obnovljeno znanje še bolj poglobljeno nadgradi. Delavnice omogočajo ponovitev in nadgraditev teoretičnega ter praktičnega znanja s področja urgentne medicine. Običajno smo izvedli večje delavnice, v katerih smo poskušali zajeti čim več »urgentnih« tem, in manjše, posvečene le eni temi (npr. akutnemu koronarnemu sindromu, AKS). Delavnice so sestavljene iz predavanj in praktičnih delavnic. Praktični del poteka v manjših skupinah po 5–7 udeležencev, saj je to optimalno število za učenje praktičnih

veščin. Žal to pomeni tudi, da je število mest na delavnicah omejeno in vsi, ki si še tako želijo sodelovati, ne dobijo mesta. Prostih mest je 20, prijave pa potekajo preko obrazca na naši spletni strani, ki se odpre na točno določen dan za začetek prijavi. Mesta so običajno zasedena že v prvih sekundah. Če bi torej želeli sprejeti vse, ki jih zanima urgentna medicina, bi morali delavnice izvesti večkrat letno, žal pa to ni mogoče.

Letos smo se lotili spremembe urnika. Skupaj z našo stalno mentorico delavnic Majo Frangež, dr. med., ki je bila tudi sama kot študentka v organizacijski ekipi projekta Urgentna medicina, smo sestavili nov urnik, ki je v principu podoben tečajem *advanced life support*, ki jih organizira Evropski svet za reanimacijo. S tem smo poskušali doseči ravno pravi razmerje med teoretičnim in praktičnim delom. Pri prenovi programa nam je pomagala tudi Katedra za anesteziologijo, s katero pri delavnicah uspešno sodelujemo.

Letos so morali vsi udeleženci pred samimi delavnicami prvič opraviti teoretični test, ki je zajemal snov predlagane literature za delavnice. Glavna literatura so bile nove smernice oživljanja, ki jih je Evropski svet za reanimacijo oktobra 2010 objavil na svoji spletni strani. Namen testa je bil udeležence pripraviti na delavnice. S predhodnim znanjem je namreč veliko lažje sodelovati na delavnicah in hkrati se udeleženci več naučijo. Tudi mentorjem je lažje voditi delavnico s študenti, ki imajo predhodno pridobljeno znanje, zaradi katerega lahko aktivneje sodelujejo.

Delavnice so nato potekale 4 dni, in sicer 14., 16., 18. in 19. marca. Prvi dan so imeli študentje na programu temeljne postopke oživljanja ter princip ABCDE. Nekaj kar mora postati rutina vsakega mladega zdravnika. Drugi dan delavnic so se študentje seznanili z ACLS (angl. *advanced cardiac life support*), na praktičnem delu pa so se učili vstav-

¹ Vanesa Anderle, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vanesa.anderle@hotmail.com



Slika 1. Učenje defibrilacije na praktičnem delu delavnic.

ljanja intravenskih poti, vzpostavitev dihalne poti z alternativnimi pripomočki in intubacijo ter defibrilacijo (slika 1). Tretji dan so sledili scenariji primerov. Pod vodstvom dveh mentorjev so študentje obravnavali štiri različne scenarije nenadno obolelega bolnika: od AKS in motenj ritma do srčnega zastoja pri tenzijskem pnevmotoraksu. Pri tem delu je bistveno tudi učenje ekipnega dela, saj so se naučili, kako pomembno je dobro sodelovanje ekipe, ko se obravnava urgentnega bolnika. V soboto, torej na četrti dan delavnic, smo se že tradicionalno odpravili v Kranj. Na Gasilsko reševalni postaji Kranj so nam svoje delo predstavili gasilci in reševalci, eden od zdravnikov pa je vodil primer scenarija. Gasilci so nam tudi praktično pokazali, kako poteka reševanje ponesrečenca iz ukleščenega vozila. Nato smo si ogledali še helikoptersko nujno medicinsko pomoč na Letališču Jožeta Pučnika.

Ocenjujem, da je bila sprememba programa dobra ideja za delavnice urgentne medicine. Žal pa smo s tem morali z urnika umakniti nekatere teme, ki so bile sicer zelo zanimive, vendar pa se je z njimi povečevala količina predavanja na samih delavnicah. Da bi ohrani-

li seznanjanje študentov s temi temami, smo se odločili, da bomo izvedli tudi Kongres urgentne medicine. Letošnji je bil namenjen obravnavi masovne prometne nesreče in je potekal v sredini maja.

Letošnje delavnice so torej uspešno za nami. Dobili smo številne pohvale s strani udeležencev in mentorjev. Želimo si, da bi se delavnice ohranjale in da bi se vedno našli elana polni študentje s srcem, ki malce utripa tudi za urgentno medicino in bi bili pripravljeni organizirati delavnice. Stvari ne tečejo vedno gladko in po načrtih, a s tem se tudi mi učimo kako dobro sodelovati z ekipo in kako razrešiti večino problemov. Druga velika želja pa je, da bi se več urgentne medicine vključilo v redni program študija. Le na ta način bi vsi študentje imeli zagotovljeno mesto na delavnicah in ne le peščica najbolj zainteresiranih. V naslednjem šolskem letu bodo imeli študentje tretjega letnika prenovljenega študijskega programa na urniku Nujno medicinsko pomoč 2. Stvari se torej vendarle premikajo na bolje. Upamo, da je že in bo tudi v prihodnosti k izboljšavam prispeval tudi naš projekt Delavnice urgentne medicine.

Nadja Jarc¹

Gostujoči profesor odseka za kirurgijo Medicinske fakultete v Ljubljani – prof. dr. Peter H. Weil (1921)

Mnogo študentov in študentk medicinske fakultete se zaradi raznovrstnih razlogov kakega predavanja občasno ali pa tudi pogosto ne udeleži. Posledično je hitreje opravljen kak izpit, za katerega je imel študent ali študentka tako dodaten čas študirati. S tem pa je tudi marsikaj zamujeno in vrednost zamujenega pogosto sploh ne prepoznana. Tudi iz tega razloga se mi zdi ključno, da študentje in študentke veste, kdo vam prostovoljno in z veseljem predava dve predavanji v odseku bloka vaj iz kirurgije v 6. letniku Medicinske fakultete v Ljubljani. Verjamem, da vas bo življenjska zgodba prof. dr. Petra H. Weila, dr. med. (slika 1), gostujočega profesorja odseka za kirurgijo Medicinske fakultete v Ljubljani, pri-

tegnila k branju, navdušila za nadaljnji študij in privabila na njegova predavanja, ki bi jih bilo več kot škoda zamuditi.

Peter Heinz Weil je bil rojen 24. januarja 1921 na Dunaju materi Avstrijki in očetu Poljaku, ki je bil po poklicu kirurg. Osnovno šolanje in gimnazijo je opravil z nadpovprečnimi uspehi na Dunaju. Kljub neprijaznim pogojem, ki jih je prinesla 2. svetovna vojna, je leta 1949 z nazivom doktor medicine diplomiral na Medicinski fakulteti na Dunaju. Pripravištvu in specializacijo iz kirurgije je pričel v Univerzitetni bolnišnici na Dunaju. Leta 1952 ga je usoda prvič zanesla čez ocean v Združene države Amerike. Kot Fulbrightov štipendist je bil vključen v raziskovanje na Oddelku za kirurške raziskave na *Jefferson Medical College* v Filadelfiji. Delal je pod okriljem dr. Johna H. Gibbona jr., iznajditelja zunajtelesnega krvnega obtoka in kirurga, ki je prvi na svetu opravil popravilo defekta preddvornega pretina med operacijo na odprtem srcu. Po letu in pol se je leta 1954 vrnil na Dunaj, kjer pa ni videl veliko možnosti za napredovanje. Tako se je leta 1956 ponovno odpravil čez ocean in delal v *Institute for Medical research Cedar of Lebanon Hospital* v Los Angelesu pod okriljem dr. Davida Stata in Petra F. Salisburyja. Leta 1959 je na Oddelku za kirurgijo v *Baltimore City Hospitals* v Baltimore postal starejši specializant (angl. *chief resident*) pod mentorstvom dr. Mark M. Ravitcha. Leta 1961 je postal specialist kirurgije, akreditiran s strani *American Board of Surgery* in leto za tem tudi s strani *American Board of Thoracic Surgery*, leta 1963 pa tudi s strani *American College of Surgeons*.

Svojo pestro kariero je začel z delom v *Bronx Municipal Hospital Center* in v *Bronx*



Slika 1. Prof. dr. Peter H. Weil, dr. med. s svojim vnukom Liamom Petrom na jezeru Piseco, *Adirondacks park*, *New York* (avgust, 2010).

¹ Nadja Jarc, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nadjajarc@gmail.com

Veterans Administration Hospital v Bronxu v New Yorku. Od leta 1963 do 1972 je bil direktor kirurške klinike v *Lincoln Hospital* v Bronxu v New Yorku. Vlogo direktorja kirurške klinike je nadaljeval v *Bronx Municipal Hospital Center* v Bronxu v New Yorku do leta 1977. Medtem je kot kirurg delal tudi v *Hospital of Albert Einstein College of Medicine* v Bronxu v New Yorku. Predstojnik oddelka za kirurgijo je postal leta 1977 v *St. Joseph's Hospital & Medical Center Paterson* v New Jerseyju. Od leta 1980 je delal tudi v *Queens Hospital Center* v Queensu v New Yorku. Direktor kirurške klinike je bil ponovno med letoma 1981 in 1984 v *Manhasset Division, Lond Island Jewish-Hillside Medical Center* v Manhassetu v New Yorku. Leta 1985 se je za leto dni odpravil v Saudsko Arabijo v *King Fahad Hospital* v Al Bahi. Po vrnitvi je do leta 1988 delal v *Community Health Plan* v Suffolku v New Yorku. Do upokojitve leta 1992 je delal v *Indian Health Service* pod okriljem *United States Public Health Service* in v *Navajo Reservation Hospitals University of Natal* v Braziliji.

Nadvse pestro je bilo tudi njegovo akademsko delovanje. Kot inštruktor kirurgije je leta 1958 začel delati v *Johns Hopkins University Medical School*, nadaljeval v *Albert Einstein College of Medicine*, kjer je leta 1961 napredoval v profesorja asistenta kirurgije, leta 1967 v izrednega profesorja kirurgije in leta 1978 v rednega profesorja kirurgije v isti bolnišnici. Profesor kirurgije je bil tudi na *College of Medicine & Dentistry of New Jersey* in na *State University of New York at Stony Brook* do leta 1985. Od leta 1998 dalje je gostujoči profesor odseka za kirurgijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Predava na temo »Kongentialne malformacije gastrointestinalnega trakta«, z letošnjim letom pa tudi na novo temo »Torakalna travma«.

V svojem življenju je bil član več deset ameriških kirurških združenj. Svoje delo je predstavil na več kot 30 mednarodnih konferencah po celem svetu. Objavil je 51 člankov v avstrijskih in ameriških strokovnih revijah, od tega več kot ducat kot edini avtor. Prvega je napisal leta 1951 in zadnjega leta 1998. Pred nekaj leti so kirurgi, ki jim je bil nadrejen v *Hospital of Albert Einstein College of Medi-*

cine, njemu v čast ustanovili *Alumni Association* in ga postavili za častnega predsednika.

O slovenski medicini ima dobro mnenje, prav tako o ureditvi socialnega zdravstvenega sistema, z izjemo čakalnih vrst. Pogosto pa ugotavlja, da odnos, ki ga imajo slovenski zdravniki do svojih pacientov ni dovolj osebno. Opaža in moti ga, da zdravniki pacientom pogosto ne razložijo poteka operacije in načrta zdravljenja. Razlike opaža tudi med ameriški in slovenski študenti medicine. Pravi, da so slovenski študenti kljub dobremu znanju na predavanjih v primerjavi z ameriški kolegi zelo tihi in boječi. Študente na predavanjih spodbuja in pohvali, rad pa jim preda tudi kak moralni nauk. Eden zabavnih, pa vendarle globokih je zagotovo ta, da zdravniki nismo bogovi v belem in da moramo biti skromni, saj je v naše roke zaupano najdragocenejše – človeško življenje.

V Združenih državah Amerike si je ustvaril družino in ima dve hčeri. Žena mu je zgodaj umrla in zato je bil dolga leta vdovec. Že po upokojitvi pa je v Sloveniji obiskal prijatelja iz mladih let in se zaljubil v njegovo precej mlajšo hči gospo Anko Nastran. Leta 1996 sta se poročila in tako ga je življenjska pot na jesen življenja pripeljala v Slovenijo.

24. januarja 2011 je praznoval zavidljivih 90 let nadvse polnega in pestrega življenja. Kljub njegovi starosti je njegov um jasen kot le redko kateri v njegovih letih. Njegov recept za dolgo življenje je sestavljen iz vsega v dovoljšnjih količinah, a ničesar v izobilju, veliko fizične aktivnosti in veliko socialnih stikov. Vsekakor mu dolgo in polno življenje čudovito uspeva.

Dr. Weil je profesor, ki ne uči le z besedami, temveč s svojim življenjem. Na njegovih predavanjih ne boste izvedeli le o »Kongenitalnih malformacijah gastrointestinalnega trakta« in »Torakalni travmi«. Ne le z besedami in nekoliko starimi diapozitivi, temveč s svojo celotno življenjsko zgodbo vas bo prof. dr. Peter Weil ponovno spomnil, zakaj ste si želeli postati zdravniki, kaj je poslanstvo zdravnika, kaj predanost poklicu. V njegovih očeh boste videli sijati ljubezen do kirurgije. In morate boste ob zaključku bloka vaj iz kirurgije tako kot pred nekaj leti vaš kolega oz. kolegice anonimno zapisali »Marsikateri profesor bi se od prof. dr. Petra Weila lahko učil učiti.«

Njegovih predavanj ne zamudite, saj vam bodo pomagala narediti življenjske izpite!

V imenu vseh generacij slovenskih zdravnikov in študentov, ki smo in še bodo poslu-

šali vaša predavanja – prof. dr. Peter H. Weil, najlepša hvala! In iskrene čestitke za vaš veliki jubilej!

In memoriam: Jernej Krašovec – Sponzor 1988–2011



*Nisi se izgubil kot zven v tihoto,
nisi odšel v nič in pozabo:
po tebi merim stvarjem pomen
in tvojo pesem skušam peti za tabo.*

T. Pavček

Dih se je upočasnjal, okus je postal nekam grenak, beseda je zastala globoko v grlu, zatem pa žalost, jeza, vprašanja ... Približno taki so bili občutki tisti dan, ko smo izvedeli, da nas je zapustil naš dober kolega in prijatelj.

Kolegi so ga poznali različno dobro, eni bolj, drugi manj. Ker ni bil pretirano glasne sorte, ga je vsakdo videl po svoje. Neobhodno pa je dejstvo, da je vsak, kdor ga je imel priliko spoznati, takoj opazil, da gre za izjemno osebo.

Tisti, ki smo mu bili posebej blizu, si ga bomo zapomnili pa njegovi vztrajnosti, zavzetosti za študij, zvestobi, po tem, da je imel vedno čas za prijatelja, da ni bil nikoli slabe volje, če je bilo treba komu napraviti uslugo, in ne nazadnje po njegovi neposrednosti ter njegovi pretirani trmoglavosti, ki je včasih pripeljala do prijateljskega prepira. Le-ta se je po težki diskusiji in težkih besedah ponavadi zaključil s smehom. Zapomnili si ga bomo

po njegovi pozitivnosti, ljubezni do nogometa in avtomobilizma, po izredni želji, da postane zdravnik.

Težka je misel na to, kaj vse bi še lahko bilo, kaj vse bi se še zgodilo, kaj vse bi še naredili in kolikokrat bi se še skupaj nasmejali, šli na kavo, če bi le še ostal z nami; a odločil se je drugače...

Kljub vsemu pa poleg težkih misli na dan privre ogromno lepih spominov, spominov na trenutke, ki smo jih preživeli skupaj in se smejali, in te bomo z nasmehom in ponosom nosili v sebi kot spoštovanje do njega.

Jasno je, da teh nekaj besed ne more opisati vsega, kar je Jernej bil in še vedno je, le nekje drugje, si jih pa nedvomno zasluži!

Srečno pot med zvezde prijatelj, naj ti bodo vetrovi tokrat bolj naklonjeni in ne pozabi, nekoč se spet snidemo – nad zvezdami.

Jošt Kokalj

Lomljenje tablet lahko povezano z znatnim odstopanjem od priporočenega odmerka

Journal of Advanced Nursing, januar 2011

Lomljenje tablet je zelo pogosta praksa, ki naj bi povečala prilagodljivost pri odmerjanju zdravil, omogočila lažje požiranje tablet ali zmanjšala stroške tako za bolnika kot za zdravstvo. Izsledki raziskave, ki so jo opravili raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice v Ghen-tu, pa kaže, da ta praksa ni nedolžna, saj se tablete pogosto prelomijo v dva neenaka odlomka, nezanemarljiv del tablete pa se med prelomom lahko izgubi. Poročilo o izsledkih je bilo objavljeno v januarški številki revije *Journal of Advanced Nursing* (J Adv Nurs 2011; 67: 26–32).

Raziskovalci so skušali količinsko opredeliti odstopanja od teoretične teže in povprečno izgubo teže po prelomu tablete s tremi različnimi pogosto uporabljanimi metodami: napravo za prelamljanje (Pilomat), prelamljanjem tablet brez zareze s škarjami in ročnim prelamljanjem tablete z zarezo. Poskuse je z 8 tabletami različnih velikosti in oblik opravilo 5 prostovoljcev: administrativni delavec, laboratorijski tehnik, študent farmacije in 2 farmacevta.

Natančno tehtanje z analitično tehtnico je pokazalo, da je odmerek zdravila odstopal od priporočenega za več kot 15 % v nekaj manj kot tretjini odlomkov, za več kot 25 % pa v 14 % odlomkov. Tako odstopanje bi lahko pri zdravilih z ozkim terapevtskim razponom povzročilo klinične posledice. Prelamljanje tablet z napravo Pilomat je bilo povezano z najmanjšo izgubo teže tablete, ki je bila v povprečju statistično pomenljivo manjša kot z drugima dvema metodama.

Raziskovalci so v zaključku poudarili nekatere pomanjkljivosti raziskave, vendar le pa so mnenja, da bi bilo treba v okoliščinah, ko se prelamljanju tablet ni mogoče izogniti, morali uporabiti napravo. Zdravstveno osebje bi morali poučiti o nevarnostih odstopanj od odmerka zdravila in pomenu natančnega prelamljanja tablet, proizvajalce zdravil pa pozvati, naj razširijo nabor odmerkov v tabletah ali zagotovijo pripravke v tekoči obliki.

Razvrstitev glede na glomerulno filtracijo in proteinurijo boljši napovednik izida pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic

Annals of Internal Medicine, januar 2011

Stadij kronične bolezni ledvic določajo predvsem glede na ocenjeno glomerulno filtracijo. Raziskovalci iz več akademskih središč v Kanadi in ZDA so v januarški številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med 2011; 154: 12–21) predstavili nov sistem razvrščanja bolnikov s kronično boleznijo ledvic, ki upošteva tudi proteinurijo. Ta dejav-

nik so številne raziskave izpostavile kot napovednik izida pri teh bolnikih.

Sistem razvrstitve so razvili s podatki iz podatkovne zbirke *Alberta Kidney Disease Network* (v kateri so zbrani vsi izvidi rutinskih laboratorijskih preiskav v kanadski provinci Alberta) za 474.521 ambulantno obravnavanih odraslih bolnikov. Bolnike so glede na glo-

merulno filtracijo, izračunano po enačbi iz raziskave *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), in stopnjo proteinurije glede na količnik med koncentracijama albuminov in kreatinina v seču ali preiskavo s testnim lističem razvrstili v 5 kategorij (stadiji 0–4). Sistem so potrdili s podatki za dve veliki skupini bolnikov iz iste podatkovne zbirke ter s podatki, zbranimi v ameriških raziskavah *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) I in III.

Izračuni s podatki za srednji čas sledenja 38 mesecev so pokazali, da je bila razvrstitev v višjo kategorijo povezana z naraščanjem

skupne pogostnosti pričetka dolgotrajnega zdravljenja z dializo, presaditve ledvic ali podvojitve koncentracije kreatinina v serumu in naraščanjem umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Z novim sistemom razvrstitve so zanesljiveje izločili bolnike, pri katerih med sledenjem ni prišlo do teh dogodkov, kot z razvrstitvijo *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) iz leta 2002. Nov sistem je bil natančnejši, če so za oceno proteinurije uporabili količnik med koncentracijama albuminov in kreatinina v seču.

Uporaba presadka arterije radialis ne zagotavlja boljše prehodnosti koronarnega obvoda kot uporaba presadka vene safene

The Journal of the American Medical Association, januar 2011

Prevladujoče mnenje je, da so arterijski koronarni obvodi boljši od venskih, kar temelji predvsem na izkušnjah z uporabo leve notranje mamarne arterije za premostitev zožitve na descendentni veji leve koronarne arterije. V nasprotju s tem prepričanjem je prospektivna randomizirana raziskava, ki jo je opravilo raziskovalno združenje ameriških Veteranskih bolnišnic, pokazala, da uporaba presadka arterije radialis ni bila povezana z boljšo prehodnostjo obvoda kot uporaba presadka vene safene.

V 11 Veteranskih bolnišnicah v ZDA so od februarja 2003 do februarja 2009 sledili 757 bolnikov, ki so jim prvič opravili koronarno premostitveno operacijo. Njihova povprečna starost je bila nekaj več kot 61 let, skoraj vsi so bili moški. Pri 90 % bolnikov je šlo za načrtovano operacijo, 53 % jih je potrebovalo 3, 23 % 4, 22 % pa 2 koronarna obvoda. Pri vseh

so za obvod zožitve descendentne veje leve koronarne arterije uporabili levo notranjo mamarno arterijo, za obvod zožitve na naslednji po presoji kirurga najprimernejši koronarni žili pa so po naključnostnem izboru uporabili presadek bodisi arterije radialis bodisi vene safene.

V končno analizo so zajeli podatke za 733 bolnikov, o čemer so raziskovalci poročali v januarjski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2011; 305: 167–74). Koronarna angiografija, ki so jo opravili 1 leto po operaciji, je pokazala, da je bilo ob tem časovnem mejniku prehodnih 89 % presadkov arterije radialis in 89 % presadkov vene safene. Med skupinama tudi ni bilo razlik v prehodnosti obvoda 1 teden po operaciji ter v pogostnosti in vrstah zapletov, vključno s koronarnimi dogodki.

Pojavnost raka dojk pri mlajših moških z ginekomastijo zelo majhna

Plastic and Reconstructive Surgery, januar 2011

V večini središč v ZDA rutinsko opravijo patološko preiskavo tkiva, odstranjenega pri podkožni mastektomiji zaradi ginekomastije pri mlajših moških. Raziskovalci iz *Baylor College of Medicine* (Houston, ZDA) so po retrospektivni analizi primerov in pregledu literature zaključili, da rutinski patološki pregled pri moških, mlajših od 21 let, ni potreben. Poročilo o ugotovitvah so objavili v januarski številki revije *Plastic and Reconstructive Surgery* (Plast Reconstr Surg 2011; 127: 1–7).

Raziskovalci so pregledali podatkovne zbirke bolnišnic v sklopu središča *Texas Medical Center* in zbrali podatke o vseh moških, starih manj kot 21 let, ki so jim v letih od 1999 do 2010 opravili eno- ali obojestransko podkožno mastektomijo zaradi ginekomastije. V pregled so zajeli 81 bolnikov, ki so jim odvzeli skupaj 144 vzorcev tkiva. Povprečna starost bolnikov ob operaciji je bila 16,2 leti, povprečna vrednost indeksa telesne mase pa 28,1 kg/m². V nobenem vzorcu niso odkrili malignih sprememb, v 1 primeru pa so pato-

loške preiskave razkrile obojestranska žarišča atipične duktalne hiperplazije.

Izčrpne poizvedbe po elektronski bibliografski zbirki MEDLINE so razkrile 36 raziskav, ki so proučevale ginekomastijo pri odraščajočih moških, s skupaj 615 bolniki. Povprečna starost bolnikov ob operaciji je bila 17,4 leta. Opisanih je bilo 5 primerov karcinoma in situ in 1 primer invazivnega karcinoma. Raziskovalci so opravili tudi neformalno anketo, na katero se je odzvalo 22 od 61 vabljenih bolnišnic. Vse bolnišnice so potrdile, da pri teh bolnikih rutinsko opravljajo patološki pregled odstranjenega tkiva.

Raziskovalci so zaključili, da je pojavnost z ginekomastijo povezanega raka dojk pri odraščajočih moških zelo majhna, zato je tudi korist rutinskega patološkega pregleda, če sploh obstaja, zelo majhna. Glede na stroške tovrstnega pregleda (cena za samoplačnika bi bila v enem od središč 1.268 USD) bi bilo po mnenju raziskovalcev umestno ponovno ovrednotiti obstoječa priporočila in prakso.

Napoved ishemične zapore mnogo slabša kot napoved neishemične zapore centralne mrežnične vene

Ophthalmology, januar 2011

Okrevanje vida pri bolnikih z ishemično zaporo je mnogo slabše kot pri bolnikih z neishemično zaporo centralne mrežnične vene, so v prispevku v januarski številki revije *Ophthalmology* (Ophthalmology 2011; 118: 119–33) zaključili ameriški raziskovalci z *University of Iowa College of Medicine* v Iowa Cityju. Predstavili so rezultate raziskave, v kateri so pov-

zeli izkušnje enega akademskega središča z obravnavo teh bolnikov v letih od 1973 do 2000. Vsem bolnikom so ob prvem in kontrolnih pregledih opravljali natančen oftalmološki pregled, vključno z ocenama ostrine vida po Snellenovih tablicah in vidnega polja z Goldmannovim perimetrom.

V omenjenem obdobju so zaporedoma obravnavali 667 bolnikov z zaporo centralne mrežnične vene skupaj 697 očes (pri 30 bolnikih je šlo za obojestransko zaporo). Glede na morfološka in funkcionalna merila so zaporo pri 588 očesih opredelili kot neishemično, pri 109 očesih pa kot ishemično.

Ob prvem pregledu v do 3 mesecih po dogodku je bila ostrina vida 20/100 ali boljša pri 78 % očes z neishemično in pri 1 % očes z ishemično zaporo centralne mrežnične vene, okvare vidnega polja pa minimalne ali blage pri 91 % in 8 % očes. Končna ostrina vida (izmerjena, ko je izginil edem makule) je bila

20/100 ali boljša pri 83 % in 12 % očes, okvare vidnega polja pa minimalne ali blage pri 95 % in 18 % očes. Do izboljšanja ostrine vida oziroma vidnega polja je prišlo pri 59 % oziroma 86 % očes z neishemično zaporo in začetno ostrino vida 20/70 ali slabšo oziroma zmernimi ali hudimi okvarami vidnega polja. Po ishemični zapori s tako začetno stopnjo okvar ni prišlo do izboljšanja pri nobenem očesu. Razvoj fovealne pigmentne degeneracije, epiretinalne membrane ali obojega so bili glavni vzroki za slabo končno ostrino vida po neishemični zapori centralne mrežnične vene.

Uporovna vadba z zgornjimi udi ne ublaži stopnje dispneje pri bolnikih s KOPB

Chest, januar 2011

232

Smernice ameriških združenj *American College of Chest Physicians* in *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* priporočajo tudi telesno vadbo z zgornjimi udi v sklopu pljučne rehabilitacije, vendar opozarjajo na odsotnost dokazov glede najustreznejše vrste tovrstne vadbe pri bolnikih s kronično pljučno obstruktivno boleznijo (KOPB). Raziskovalci iz več središč v Torontu so v januarski številki revije *Chest* (*Chest* 2011; 139: 151–8) predstavili rezultate raziskave, v kateri so ovrednotili korist 6-tedenskega programa uporovne vadbe zgornjih udov pri teh bolnikih.

Raziskava je zajela 36 bolnikov s KOPB, starih povprečno 66 ± 9 let (nekaj več kot dve tretjini moških), ki so jih obravnavali v enem središču v kanadskem Torontu. Sedemnajst naključno izbranih bolnikov so razporedili v skupino, ki je 6 tednov 3-krat tedensko pod nadzorom izvajala vadbo za krepitev vseh mišičnih skupin zgornjega uda s prostimi utežmi in napravami za fitness. Vadbo so pričeli s težo, ki je omogočila največ 10–12 ponovi-

tev vsake vaje, in težo povečali, ko so bolniki zlahka 12-krat ponovili posamezno vajo. Preostalih 19 bolnikov je tvorilo kontrolno skupino, ki je po enaki časovnici opravljala le raztezanje in vadbo za gibljivost zgornjih udov. Bolniki in raziskovalci, ki so ocenjevali izid, so bili glede naključnostne razporeditve in vrste vadbe zaslepljeni.

Skupini sta bili glede na velikost dobro uravnoreženi glede izhodiščnih kliničnih in demografskih značilnosti, povprečni delež pričakovane vrednosti FEV1 je bil 32,5–37,8 %, FVC pa 72,9–76,5 %. Skupina, ki je izvajala aktivno vadbo, je dosegla boljše rezultate na testih funkcionalne in telesne zmogljivosti zgornjih udov, vključno z močjo upogiba in iztega, med skupinama pa ni bilo statistično pomenljive razlike v oceni stopnje dispneje po vprašalniku *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* med vsakodnevnimi opravili ali med vadbo. Skupini se tudi nista pomenljivo razlikovali glede ocene z zdravjem povezane kakovosti življenja po tem vprašalniku.

Uporaba sponk za spenjanje kože po carskem rezu podvoji pogostnost zapletov s kirurško rano

Obstetrics & Gynecology, marec 2011

Pogostnost zapletov s kirurško rano po carskem rezu je odvisna od številnih dejavnikov, doslej pa ni bilo znano, kako in ali na pogostnost teh zapletov vpliva izbira načina spenjanja kože. Odgovor na to vprašanje so ameriški raziskovalci z *Washington University School of Medicine* v St. Louisu skušali poiskati s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo izbranih raziskav, ki so primerjale spenjanje prečnega vreza s sponkami in z intradermalnim šivom.

Izčrpana poizvedba po elektronskih bibliografskih zbirkah za obdobje od leta 1966 do septembra 2010 je razkrila 5 randomiziranih kontroliranih raziskav in eno prospektivno kohortno raziskavo, ki so zadostile merilom kakovosti za vključitev v metaanalizo, so raziskovalci zapisali v marčni številki revije *Obstetrics & Gynecology* (Obstet Gynecol 2011; 117: 682–90). Raziskave so bile objavljene v letih 1997–2010 in so zajele skupaj 1.487 porodnic, ki so jim opravili carski rez; za spenjanje so pri

803 uporabili sponke, pri 684 pa intradermalni šiv.

Skupna pogostnost razprtja ali okužbe kirurške rane po spenjanju s sponkami je bila 13,4%, po spenjanju z intradermalnim šivom pa 6,6%. Raziskovalci so s statističnimi metodami izračunali, da je bila pogostnost teh zapletov po spenjanju s sponkami več kot 2-krat večja (razmerje obetov 2,06; 95% razpon zaupanja 1,43–2,98) in da je prišlo do enega dodatnega zapleta po uporabi sponk pri 16 porodnicah (angl. *number needed to harm*). K takemu rezultatu je največ prispevala pomenljivo večja pogostnost razprtja rane (4,24; 2,16–8,34) po spenjanju s sponkami, medtem ko večja pogostnost okužbe rane po uporabi sponk (1,41; 0,92–2,17) ni imela statističnega pomena. Izločitev podatkov iz kohortne raziskave ni bistveno spremenila rezultatov. Spenjanje rane s sponkami je nekoliko skrajšalo čas operacije, sicer pa sta bila oba načina spenjanja primerljiva glede bolečine in končnega videza.

Nove mednarodne smernice za zdravljenje bolnic z akutnim nezapletenim vnetjem sečnika ali pielonefritisom

Clinical Infectious Diseases, marec 2011

Akutno nezapleteno vnetje sečnika je eden najpogostejših vzrokov za predpisovanje protimikrobnih zdravil pri sicer zdravih ženskah, ki živijo v domačem okolju. Izbira najustrežnejšega zdravljenja se kljub pogostnosti bolezni in objavljenim smernicam med posamezni-

mi okolji ali celo posameznimi središči močno razlikuje. Združenji *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) in *European Society for Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) sta ob podpori nekaterih drugih strokovnih združenj zato zbrali odbor strokovnjakov, ki

je z izčrpnim sistematičnim pregledom literature povzel ugotovitve iz kliničnih raziskav in s kakovostnim vrednotenjem dokazov posodobil priporočila IDSA iz leta 1999. Izvršni povzetek (Clin Infect Dis 2011; 52: 561–4) in celotno besedilo priporočil (Clin Infect Dis 2011; 52: e103–20) sta bila objavljena v prvi marčni številki revije *Clinical Infectious Diseases*.

Odbor je oblikoval priporočila na dve ključni vprašanji: kaj je najustreznejše zdravljenje za bolnice z nezapletenim akutnim vnetjem sečnika in kaj je najustreznejše zdravljenje za bolnice z akutnim pielonefritisom. Po teh priporočilih ostaja ustrezno zdravilo nitrofurantoin, pa tudi kombinacija trimetoprima in sulfametoksazola v okolju, kjer razširjenost odpornih povzročiteljev ne presega 20%, ali če je povzročitelj dokazano občutljiv na trimetoprim-sulfametoksazol. Ustrezni izbiri sta tudi fosfomicin in pivmecilinam, čeprav se zdi, da sta manj učinkoviti od standardnih zdravil. Fluorokinoloni so zelo učinkoviti, vendar se jih je priporočljivo vzdržati zaradi uporabe pri drugih resnejših okužbah. Beta-laktamski antibiotiki, kot so amoksicilin s klavulansko kislino, cefdinir, cefaklor ali cefpodoksim proksetil, so manj učinkoviti od

drugih zdravil in so umestni le, če ni druge možnosti. Uporaba amoksicilina ali ampicilina v izkustvenem zdravljenju je zaradi majhne učinkovitosti odsvetovana.

Pri bolnicah s sumom na akutni pielonefritis je treba opraviti mikrobiološko preiskavo seča s testiranjem občutljivosti povzročiteljev na protimikrobna zdravila, začetno izkustveno zdravljenje pa izbrati glede na verjetnega povzročitelja. Pri bolnicah, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja, so ustrezna zdravila oralni ciprofloksacin (v okolju, kjer razširjenost odpornosti povzročiteljev na fluorokinolone ne presega 10%) z ali brez začetnega intravenskega zdravljenja ali trimetoprim-sulfametoksazol, če je povzročitelj dokazano občutljiv. Beta-laktamski antibiotiki so manj učinkoviti. Pri bolnicah, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, je treba pričeti intravensko zdravljenje s fluorokinolonom, aminoglikozidom z ali brez ampicilina, cefalosporinom ali penicilinom z razširjenim spektrom z ali brez aminoglikozida ali s karbapenemom. Začetna izbira zdravila naj temelji na podatkih o odpornosti povzročiteljev v posameznem okolju, zdravljenje je treba prilagoditi glede na testiranje občutljivosti povzročitelja.

Cefaleksin in klindamicin enako učinkovita pri otrocih z nezapleteno okužbo kože z MRSA, pridobljeno zunaj bolnišnice

Pediatrics, marec 2011

Cefaleksin in klindamicin sta enako učinkovita pri otrocih z nezapleteno okužbo kože in/ali mehkih tkiv z na meticilin odporno bakterijo *Staphylococcus aureus* (MRSA), pridobljeno zunaj bolnišnice, je pokazala randomizirana kontrolirana raziskava, ki so jo zasnovali in izpeljali ameriški raziskovalci iz več središč v okviru Univerze Johns Hopkins v Baltimoru.

Vanjo je bilo od septembra 2006 do maja 2009 vključenih 200 bolnikov, starih od 6 mesecev do 18 let, ki zaradi okužbe niso potrebovali bolnišničnega zdravljenja. Pri nekaj več kot dveh tretjinah so MRSA osamili iz kužnine: v večini primerov je šlo za podtip USA300 ali podtipe, pozitivne za Panton-Valentinov levkocidin, ki so bili občutljivi za klindamicin, kar

je skladno z značilnostmi zunaj bolnišnice pridobljene okužbe.

Bolnike so po metodi naključnega izbora razporedili v skupini, ki sta 7 dni prejeli bodisi cefaleksin bodisi klindamicin, so raziskovalci zapisali v poročilu v marčni številki revije *Pediatrics* (*Pediatrics* 2011; 127: e573–80). Pri veliki večini (97%) je prišlo do spontane drenaže ali pa je bila le-ta opravljena kirurško. V 48–72 urah so ugotovili izboljšanje pri

94% bolnikov, ki so prejeli cefaleksin, in pri 97% bolnikov, ki so prejeli klindamicin. Ob zaključku 7-dnevnega zdravljenja so izboljšanje ugotovili pri vseh bolnikih, 97% bolnikov, ki so prejeli cefaleksin, in 94% bolnikov, ki so prejeli klindamicin, je popolnoma okrevale. Neodvisno od izbire antibiotika in izhodiščne velikosti rdečine okoli mesta okužbe sta bila z neuspehom zdravljenja povezana vročina in starost manj kot 1 leto.

Denosumab preprečuje zaplete na skeletu pri bolnikih z zasevki raka prostate učinkoviteje kot zolendronična kislina

Lancet, marec 2011

Zasevki v kosteh pomembno povečajo breme bolezni pri moških z napredovalim rakom prostate. Mednarodna randomizirana kontrolirana raziskava, ki je potekala v 342 središčih v 39 državah, je bila zato zasnovana z namenom ugotoviti, ali zdravljenje z monoklonskim protitelesom proti RANKL denosumabom bolje preprečuje zaplete na skeletu (obsevanje kosti, patološki zlom, utesnitev hrbtenjače ali operacija kosti) pri bolnikih z na kastracijo neodzivnim rakom prostate kot zdravljenje z zolendronično kislino. Rezultati so bili objavljeni v marčni številki revije *Lancet* (*Lancet* 2011; 377: 813–22).

V okviru raziskave so naključnostno razporedili 1.904 bolnike, v končno analizo so bili zajeti podatki za 950 bolnikov, ki so prejeli denosumab, in 951 bolnikov, ki so prejeli zolendronično kislino. Odmerek 120 mg denosumaba v podkožni injekciji oziroma 4 mg zolendronične kisline v intravenski infuziji so bolniki dvojno zaslepljeno prejeli vsake 4 tedne, vsem so močno priporočili tudi jemanje dodatkov kalcija in vitamina D. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v demografskih

in kliničnih značilnostih, saj je bila povprečna starost v obeh skupinah 71 let, v raziskavo pa so bili vključeni po povprečno približno 40 mesecih od diagnoze. Koncentracija prostatičnega specifičnega antigena in porazdelitev njenih vrednosti ob vključitvi v raziskavo sta bili v obeh skupinah podobni.

Ob zaključku raziskave je bil srednji čas zdravljenja z denosumabom 12,2 meseca, srednji čas zdravljenja z zolendronično kislino pa 11,2 meseca. Zdravljenje z denosumabom je statistično pomenljivo podaljšalo čas do prvega pojava katerega od opazovanih zapletov na skeletu, saj je bila razlika v srednjem času do tega dogodka 3,6 mesecev v prid zdravljenju z denosumabom (20,7 proti 17,1 mesecev) in je zadostila statističnim merilom tako za enakovrednost kot večjo klinično korist denosumaba. Pojavnosti vseh in resnih škodljivih dogodkov sta bili v obeh skupinah podobni. Ob zdravljenju z denosumabom so pogosteje zasledili hipokalcemijo (13% proti 6%), pojavnost osteonekroze čeljusti pa je bila v obeh skupinah majhna (2% proti 1%).

ACC 2011: pristop skozi radialno arterijo prav tako učinkovit in varen kot pristop skozi femoralno arterijo (raziskava RIVAL)

American College of Cardiology, april 2011

Pogostnost velike krvavitve je pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki jih oskrbijo s perkutanim revaskularizacijskim posegom, prav tako pogosta kot ponovni srčni infarkt in povezana s povečanim tveganjem za smrt ali ponovne ishemične dogodke. Velik delež teh krvavitev nastane na mestu pristopa, zato bi s pristopom skozi radialno arterijo njihovo pogostnost in s tem pogostnost resnih zapletov utegnili zmanjšati. Dokazi v prid tej domnevi so bili doslej razmeroma šibki in so temeljili na metaanalizi rezultatov manjših raziskav, rezultati raziskave RIVAL (*Radial Vs femoral access for coronary intervention*), predstavljeni na 60. znanstvenem zasedanju *American College of Cardiology* v New Orleansu, pa bi utegnili biti mejnik, po katerem se bo pristop skozi radialno arterijo širše uveljavil v praksi intervencijske kardiologije. Rezultati sicer niso potrdili domnev o manjši pogostnosti velikih srčno-žilnih dogodkov po tem pristopu, je v predstavitvi na drugem zasedanju *Late-Breaking Clinical Trials* povedal vodja raziskovalcev dr. Sanjit S. Jolly z Univerze McMaster v Hamiltonu (Kanada), potrdili pa so, da je pristop skozi radialno arterijo prav tako učinkovit in varen kot pristop skozi femoralno arterijo in zaradi manjše pogostnosti žilnih zapletov sprejemljivejši tako za zdravnika kot za bolnika.

Bolnike so pričeli v raziskavo vključevati v okviru raziskave CURRENT-OASIS 7 in vključevanje nadaljevali tudi po njenem zaključku. Za sodelovanje so bili primerni vsi bolniki s koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice ali akutnim srčnim infarktom z dvigom ST-spojnice, ki so imeli funkcionalno dvojno ožiljenje roke. Skupaj 7.021 bolnikov, obravnavanih v 158 bolnišnicah v 32 državah, so tako naključnostno razporedili za perkutani poseg s pristopom bodisi skozi radialno arterijo (ki ga je opravil intervencijski kardiolog z najmanj 50 posegi s tem pristopom v zadnjem letu) bodisi s pristopom

skozi femoralno arterijo. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let, nekaj manj kot tri četrtine je bilo moških; približno 44 % jih je bilo obravnavanih zaradi nestabilne angine pectoris, nekaj več kot 25 % zaradi akutnega srčnega infarkta brez dviga ST-spojnice, nekaj manj kot 30 % pa zaradi akutnega srčnega infarkta z dvigom ST-spojnice. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v izkušnosti intervencijskih kardiologov, ki so opravili poseg, saj je bilo srednje število vseh opravljenih perkutanih posegov v zadnjem letu v obeh skupinah 300 (razpon med skrajnima četrtinama 190–400), od tega 40 % s pristopom skozi radialno arterijo.

Skupna pojavnost smrti, neusodnega srčnega infarkta, neusodne možganske kapi in velike krvavitve brez povezave s koronarno premostitveno operacijo, kar je bilo glavno merilo klinične koristi posega, je bila v 30 dneh po posegu 3,7 % v skupini s pristopom skozi radialno in 4,0 % v skupini s pristopom skozi femoralno arterijo (razmerje tveganj 0,92; 95 % razpon zaupanja 0,72–1,17). Pojavnost smrti, neusodnega srčnega infarkta in neusodne možganske kapi je bila v obeh skupinah 3,2 %, tako da je k številski razliki v prid pristopa skozi radialno arterijo prispevala predvsem razlika v pogostnosti velike krvavitve (0,7 % proti 0,9 %). Do več kot dveh tretjin primerov krvavitve je prišlo zunaj mesta pristopa. Dodatne statistične analize po podskupinah so pokazale, da je bil izid po glavnem merilu statistično pomenljivo boljši po pristopu skozi radialno arterijo v bolnišnicah iz tretjine z največjim številom posegov s tem pristopom in pri bolnikih, ki so jim poseg opravili zaradi akutnega srčnega infarkta z dvigom ST-spojnice.

Pogostnost večjih zapletov na mestu pristopa je bila ob pristopu skozi radialno arterijo statistično pomenljivo manjša (1,4 % proti 3,7 %). Mesto pristopa so med posegom zamenjali pri 7,6 % oziroma 2,0 % bolnikov, pri

katerih je bila kot prvi pristop določena radialna oziroma femoralna arterija. Povprečno trajanje posega je bilo 35 min oziroma 34 min, čas fluoroskopije je bil ob pristopu skozi radialno arterijo pomenljivo daljši (9,3 min proti 8,0 min). Delež bolnikov, ki so tožili zaradi trdovratne bolečine na mestu pristopa, je bil

po pristopu skozi radialno arterijo številsko manjši (2,6 % proti 3,1 %). Pogostnosti velikega hematoma in psevdoanevrizme, zaradi katere je bil potreben poseg, sta bili po pristopu skozi radialno arterijo prav tako pomenljivo manjši.

ACC 2011: sistem za hidracijo v realnem času preprečuje pojav akutne okvare delovanja ledvic zaradi kontrastnega sredstva

American College of Cardiology, april 2011

Nefropatija zaradi kontrastnega sredstva je razmeroma pogost zaplet koronarne angiografije in močan napovednik neugodnega razpleta bolezni. Dr. Carlo Briguori iz bolnišnice *Clinica Mediterranea* v Neaplju (Italija) je v predavanju na tretjem zasedanju *Late-Breaking Clinical Trials* letošnjega Znanstvenega zasedanja *American College of Cardiology* v New Orleansu predstavil spodbudne rezultate preprečevanja tega zapleta s sistemom RenalGuard. Gre za avtomatiziran sistem nadzora pretoka seča in hidracije s fiziološko raztopino soli, ki natančno vzdržuje tekočinsko ravnovesje v realnem času po odmerku N-acetilcisteina in majhnem odmerku furosemida.

Randomizirana kontrolirana raziskava *REMEDIAL 2 (Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial)* je zajela 294 odraslih bolnikov, ki so jim opravili angiografijo korarnega ali perifernega žilja z ali brez perkutanega revaskularizacijskega posega z uporabo kontrastnega sredstva jodikanola. Bolniki so bili zaradi obstoječe okvare delovanja ledvic, pridruženih bolezni, starosti ali načrtovane porabe kontrastnega sredstva zelo ogroženi zaradi pojava akutne okvare delovanja ledvic po preiskavi oziroma posegu. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v skupino, v kateri so po odmerku furosemida 0,25 mg/kg s sistemom RenalGuard vzdrževali pretok seča vsaj 300 ml/h z infuzijo fiziološke raztopine soli in N-acetilcisteina (1,5 g/l), in v kontrolno skupino, v kateri

so pojav akutne okvare delovanja ledvic preprečevali z infuzijo Na-bikarbonata in oralnim in intravenskim odmerjanjem N-acetilcisteina. Skupini se nista razlikovali glede demografskih (povprečna starost približno 75 let) in kliničnih značilnosti, vključno s povprečno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije (32 ml/min/1,73 m²) in deležem bolnikov z vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m² (44 % oziroma 48 %).

Do zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za več kot 26,52 μmol/l oziroma 0,3 mg/dl, kar so v protokolu raziskave opredelili kot glavno merilo učinkovitosti, je prišlo pri 11 % bolnikov, pri katerih so uporabili sistem RenalGuard, in pri 20,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Razlika je bila ob točkovni oceni razmerja obojetov za ta dogodek 0,47 in njenem 95 % razponu zaupanja 0,24–0,92 statistično pomenljiva. Enako so ugotovili tudi za delež bolnikov, pri katerih je v 48 urah prišlo do zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za več kot 44,2 μmol/l oziroma 0,5 mg/dl (6 % proti 15 %), zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za vsaj 25 % oziroma 50 % in zvišanja koncentracije cistatina C. Ob uporabi sistema RenalGuard so zabeležili tudi številsko manjšo pogostnost smrti, pljučnega edema in dialize (6,8 % proti 9,6 %), vendar raziskava ni imela statistične moči oceno učinka na te dogodke.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani od 1. januarja do 31. marca 2011

Diplomanti medicine

Tanja Vončina	04. 01. 2011	Tanja Podlesek	17. 02. 2011
Urška Vučina	12. 01. 2011	Anita Franko	21. 02. 2011
Goran Kurnik	10. 01. 2011	Barbara Kokošar	01. 03. 2011
Lea Penšek	18. 01. 2011	Boštjan Berlot	02. 03. 2011
Martin Kurent	19. 01. 2011	Mateja Kos	07. 03. 2011
Nina Majoranc	19. 01. 2011	Helena Biasizzo	08. 03. 2011
Tatjana Kolenc	20. 01. 2011	Andraž Dovnik	09. 03. 2011
Vesna Bančič	26. 01. 2011	Timotej Lončarič	11. 03. 2011
Urša Florjančič	27. 01. 2011	Špela Kordiš	15. 03. 2011
Kristijan Ivanušič	01. 02. 2011	Damjana Cimerman	18. 03. 2011
Matic Pen	01. 02. 2011	Zala Tovšak	18. 03. 2011
Ana Škoberne	01. 02. 2011	Alja Koren	18. 03. 2011
Valentino Miljevič	10. 02. 2011	Eva Škorjanec	21. 03. 2011
Marija Golež	12. 02. 2011	Domen Veternik	23. 03. 2011
Denis Rituper	14. 02. 2011	Monika Turk	24. 03. 2011
Dejan Jarič	15. 02. 2011	Marija Sevšek	26. 03. 2011
Kristina Križnar	15. 02. 2011	Uroš Meglič	28. 03. 2011
Ana Lasič	17. 02. 2011	Polona Novak	29. 03. 2011

Diplomanti dentalne medicine

Martina Rudolf	07. 01. 2011	Lena Mijović	28. 03. 2011
Tjaša Kumer	04. 02. 2011	Eva Omejc	29. 03. 2011
Samira Naneh	15. 02. 2011	Aljoša Selič	29. 03. 2011
Andrej Perić	18. 02. 2011	Matej Praprotnik	31. 03. 2011
Darija Malinar Leben	23. 03. 2011		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

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

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

AVTORSTVO

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

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

ETIČNA NAČELA

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

TIPKOPIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

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

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

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

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

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

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

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

- **knjiga na internetu:**

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

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

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

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

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

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

UREDNIŠKO DELO

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

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Bogdan Vidmar

Odgovorna urednica

Petra Bavčar

Tehnični urednici

Nena Golob, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovar, Kaja Jamšek, Grega Kragelj,
Maša Prelec, Tomaž Rus, Ana Šubic,
Špela Tevžič, Klemen Žiberna

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

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

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

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

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

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

Fotografija na naslovnici

Alenka Biteznik

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

Copyright © Medicinski razgledi 2011

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

Bogdan Vidmar

Editor

Petra Bavčar

Production Editors

Nena Golob, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Saša Ilovar, Kaja Jamšek, Grega Kragelj,
Maša Prelec, Tomaž Rus, Ana Šubic,
Špela Tevžič, Klemen Žiberna

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevnar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

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

POR: 02014-0050652588

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

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

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

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

Front Cover

Alenka Biteznik

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 2011

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.



121–244

Pages

Celiac Disease In North-East Slovenia between 1999–2009 – Marina Zabukovec, Vesna Vidmar, Dušanka Mičetić - Turk ◀	121
The Influence of Late Prematurity on the Length of Birth Hospitalization – Mirjana Naveršnik, Silva Burja, Dušanka Hajdinjak, Alojz Tapajner ◀	137
Needs for Comprehensive Rehabilitation of Breast Cancer Patients – Kristina Potisek, Sara Sedmak, Helena Burger ◀	149
Poisoning by Chemical Warfare Agents – Marija Sollner Dolenc ◀	159
Therapeutic Interventions in Geriatric Population with Mental Health Disorders – Barbara Starovasnik Žagavec, Jože Jensterle, Aleš Kogoj ◀	171
Skeletal Muscle Regeneration – Mechanisms, Satellite Cells, Factors Involved – Tomaž Marš ◀	179
Medicinal Mushrooms: from Historical Preparations to Modern Science – Nataša Radić, Borut Štrukelj ◀	187
Elastic Properties of Arteries and Cerebrovascular Diseases – Daniel Omersa, Marjan Zaletel ◀	197
Ankle Impingement Syndrome – Marta Žnidaršič Eržen, Igor Frangež, Vladimir Senekovič ◀	205
Severe Acute Hyponatremia and Transurethral Resection of the Prostate – Case Presentation and Overview of Literature – Katja Petruša, Patricija Ećimović ◀	213
Reports ◀	223
News ◀	229
List of graduated students ◀	239