

NOVOSTI V ZDRAVILIŠKEM ZDRAVLJENJU NA PODROČJU GINEKOLOGIJE IN PERINATOLOGIJE

TRADICIONALNO STROKOVNO SREČANJE
GINEKOLOGOV IN PORODNIČARJEV
ŠTAJERSKE IN POMURSKE REGIJE
1. junij 2018, Terme Dobrna



TERME DOBRNA
HOTELS, SPA & MEDICAL CENTRE

Organizacijski odbor:

Doc. dr. Aleš Semeja, predsednik
Marija Ocvirk, dr. med., IBCLC,
podpredsednica
Darja Ratajč, DMS
Red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik
Red. prof. dr. Igor But, dr. med., svetnik
Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Julija Pukl Batistič, dr. med.
Nejc Kozar, dr. med.
Asist. Tamara Serdinšek, dr. med.
Snezhana Vidanova, dr. med.
Darinka Reisman, DMS
Rosemarie Franc, dipl. babica
Cvetka Podkrižnik, DMS
Nadja Lubajnšek, DMS
Božena Podgrajšek, DMS

Strokovni odbor:

Andrej Eržen, univ. dipl. prav., predsednik
Ana Murko, dr. med., podpredsednica
Izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med.
Danijela Pušnik, mag. zdr. nege
Doc. dr. Faris Mujezinović, dr. med.
Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.
Doc. dr. Milena Treiber, dr. med.
Lucija Kuder, dr. med.
Marija Rebolj Stare, dr. med.
Ksenija Rakič, dr. med.
Valentina Trpkovska, dr. med.
Andrej Cokan, dr. med.
Lara Lukman, dr. med.
Tanja Tašner, dr. med.
Milena Rmuš, dr. med.
Kristina Zdravec, dr. med.
Andreja Šlag, posl. sek.



PROGRAM

Doc. dr. Aleš Semeja, red. prof. Red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik	Pozdravne besede
Dr. Drago K. Ocvirk	Iskanje smisla in znanja: gonilo naše civilizacije
Asist. dr. Andraž Dovnik, dr. med.	Sezonska nihanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji
Asist. dr. Danijela Krgovič, univ. dipl. biokem.	Analiza klinično pomembnih strukturnih genomskih variabilnosti pri slovenskih otrocih z nepojasnenim razvojnem ali duševnim zaostankom, s prirojjenimi nepravilnostmi in z motnjami avtističnega spektra
Alenka Jelenko, dipl. bab.	Endometrioza – vpliv na plodnost
Rosemarie Franc, dipl. bab., dipl. m. s.	Placenta – domena staršev ali institucije?
	Razprava, zaključki
	Doc. dr. Aleš Semeja, dr. Drago K. Ocvirk, asist. dr. Andraž Dovnik, dr. med., dr. Danijela Krgovič, univ. dipl. biol., Alenka Jelenko, dipl. bab., Rosemarie Franc, dipl. bab., dipl. m. s., Marija Ocvirk, dr. med., IBCLC, Ana Murko, dr. med., Danijela Pušnik, mag. zdrav. nege, Darja Ratajc, DMS, red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, red. prof. dr. Igor But, dr. med., svetnik, izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med., Vladimir Maganja, dr. med., izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med., doc. dr. Faris Mujezinović, dr. med., doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., doc. dr. Milena Treiber, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
618(082)
TRADICIONALNO strokovno srečanje ginekologov in porodničarjev štajerske
in pomurske regije (2018 ; Dobrna)
Novosti v zdraviliškem zdravljenju na področju ginekologije in
perinatologije / Tradicionalno strokovno srečanje ginekologov in
porodničarjev štajerske in pomurske regije, 1. junij 2018, Terme Dobrna ;
[uredniki Darja Arko ... et al.]. - Dobrna : IARMR, 2018
ISBN 978-961-288-495-6
1. Gl. stv. nasl. 2. Arko, Darja
295134976

Izdajatelj: **IARMR, Dobrna 50, 3204 Dobrna**

Uredniki:

Izr. prof. Darja Arko, dr. med.

Red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik

Nejc Kozar, dr. med.

Milena Rmuš, dr. med.

Monika Sobočan, dr. med.

Leto izdaje: **2018**

Oblikovanje in postavitvev: **Tomaž Blejec za POLPOL d.o.o.**

Tisk: **Imit d.o.o.**

Naklada: **200 izvodov**

Publikacija je izdana v promocijske namene in je brezplačna.

ISBN 978-961-288-495-6

STROKOVNEMU SREČANJU IN ZBORNIKU NA POT

Red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik

Vodja Klinike za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor

Predstojnik Katedre za ginekologijo in porodništvo Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

V več kot osmih desetletjih svojega delovanja je mariborska ginekološko-perinatološka služba nenehno skrbela za kontinuirano izobraževanje zdravstvenih delavcev s področja zdravstvenega varstva ginekoloških bolnic, nosečnic in porodnic. To izročilo intenzivno nadaljuje tudi Klinika za ginekologijo in perinatologijo, ki je bila ustanovljena 20. 3. 2007.

1. 6. 2018 smo v sodelovanju z vodstvom Term Dobrna pripravili že šesto strokovno srečanje ginekologov in porodničarjev ter medicinskih sester in zdravstvenih administratork mariborske, ptujske in pomurske regije v zdravilišču Dobrna, ki jih redno organiziramo že od leta 2013.

Po tem, ko so v letu 2017 predstavili raznolike strokovne teme Drago K. Ocvirk (Tisoč in en obraz moškega islama – in koliko ženskih?), Sonja Glodež (Ali se zdravstveni delavci in laiki dovolj zavedamo težav z uhajanjem urina?), Andreja Kovačič (Organizacijska klima v perioperativni zdravstveni negi) in Nastja Pavel (6 področij v porodni sobi za boljšo porodno prakso), smo letos pripravili poleg nadaljevanja izjemno zanimivih predavanj Draga K. Ocvirka še predavanja s področja zdravstvene nege, in sicer bo Andraž Dovnik predstavil svojo disertacijo Sezonska nihanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji, Danijela Krgović bo predstavila disertacijo Analiza klinično pomembnih strukturnih genomskih variabilnosti pri slovenskih otrocih z nepojasnjem razvojnimi ali duševnimi zaostankom, s prirojenimi nepravilnostmi in z motnjami avtističnega spektra, Alenka Jelenko svojo diplomsko nalogo Endometrioza – vpliv na plodnost, Rosemarie Franc pa bo predstavila dilemo Placenta – domena staršev ali institucije?

S temi predavanji nadaljujemo cikel tradicionalnih izobraževanj za izvajalce zdravniške oskrbe ter zdravstvene in babiške nege na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor v prečudovitem okolju zdravilišča Dobrna, katerega zdravstveni delavci in ostalo osebje že več desetletij skrbijo za hitro, učinkovito in kakovostno rehabilitacijo ter izboljšanje zdravja številnih ginekoloških bolnic po končanem zdravljenju v UKC Maribor in drugih ustanovah.

Za večletno, nadvse uspešno sodelovanje in nesebično podporo pri organizaciji in izvedbi tradicionalnih strokovnih srečanj se iskreno zahvaljujem direktorjema, g. dr. Alešu Semeji in g. Andreju Erženu ter dr. Mariji Ocvirk, ki vedno poskrbijo za naše dobro počutje.

Zahvaljujem se tudi vsem predavateljem, ki so svoja predavanja pripravili za objavo v tem zborniku, predavateljici Danijeli Pušnik pa za recenzijo.



STROKOVNEMU IZPOPOLNJEVANJU NA POT

Danijela Pušnik, dipl. m.s.

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Bolnišnice se prav tako kot tudi druge organizacije srečujejo s potrebo po izobraževanju svojih zaposlenih z namenom strokovnega izpopolnjevanja na specifičnih področjih, pomembnih za posamezno dejavnost, z uvajanjem novega kadra v redno delo v obliki uvajalnih seminarjev, izvajanja z zakonom predpisanih periodičnih izobraževanj in tudi zaradi pridobivanja ali obnavljanja licenc. Obveznost strokovnega izpopolnjevanja in izobraževanja je opredeljena v kolektivnih pogodbah za posamezne panoge, pa tudi v dokumentih akreditiranja s področja zagotavljanja varnosti in kakovosti. Izobraževalne potrebe tako niso določene le s procesi in zahtevami posamezne bolnišnice, temveč se umeščajo v širši okvir zakonodaje, pravilnikov in dogovorov v zdravstvenem sistemu.

Če je v preteklosti strokovno usposobljenost izvajalcev zdravstvene in babiške nege zagotavljala že formalno pridobljena strokovna izobrazba, se v ospredje vedno bolj postavlja pomen stalnega strokovnega izobraževanja in izpopolnjevanja, ki je v okviru regulatornih mehanizmov pogosto opredeljeno kot pogoj, da lahko medicinska sestra oz. babica še naprej samostojno opravlja svoj poklic. Izpopolnjevanje pomeni procese dopolnjevanja, sistematiziranja in spreminjanja že osvojenega znanja, spretnosti in navad, ter razvijanja sposobnosti. Izpopolnjevanje omogoča zaposlenemu, da pridobljeno znanje osvežuje, dopolnjuje, širi in pogloblja svojo izobrazbo na formalen in neformalen način ter tako vpliva na osebni razvoj. Kajti zdravstveni delavec, ki je usposobljen za opravljanje določenega dela v določeni dejavnosti, se danes neprestano sooča z razvojem in inovacijami te dejavnosti in je prisiljen, da prvotno osvojeno znanje, spretnosti, navade in sposobnosti izpopolnjuje, dopolnjuje ali specializira. Na ta način vzdržuje učinkovitost in rezultate, kar pomeni kakovostno in varno oskrbo pacientov, dobro timsko delo ter spoštljivo in profesionalno sodelovanje vseh zaposlenih v zdravstvu.

Letošnje strokovno srečanje je zastavljeno širše, saj so predavatelji strokovnih vsebin iz različnih strokovnih in poklicnih skupin Klinike za ginekologijo in perinatologijo. Vsak dan sodelujemo v enakopravnem, nadrejenem, podrejenem položaju, vendar vedno za iste cilje v skrbi za paciente, tokrat pa bomo sodelovali tudi na izobraževanju in skupnem druženju, čemur sem osebno zelo naklonjena.

Zahvala velja vsem avtorjem prispevkov, veliko dela in časa je vložnega v predstavljene projekte.

Hvala tudi vodstvu Zdravilišča Dobrna, ki vsakič poskrbi za odlično organizacijo in kulinarične užitke.

Pregovor »več znaš, več veljaš« je vedno aktualen, vendar bolj kot ta je pomemben naslednji citat: **»Ne pustite, da vas učenje vodi le v znanje, naj vas vodi v dejanja«** (Jim Roh).

Naj bo tudi letošnje strokovno in družabno druženje zanimivo, prijetno in sproščeno!



ISKANJE SMISLA IN ZNANJA: GONILO NAŠE CIVILIZACIJE

Dr. Drago K. Ocvirk



Vse človeške skupnosti od pojava homo sapiensa do danes so morale razvijati dvojno znanje. Eno za preživetje, drugo za osmišljanje življenja. Najbolj izpopolnjena oblika prvega je znanost, drugega pa religija. Tu si bomo najprej pogledali, odnos med tema dvema dejavnostma, potem v čem je judovsko-krščansko izročilo omogočilo zahodni civilizaciji njen vzpon, ki je dosegel planetarne, globalne razsežnosti in, nazadnje še, kaj se lahko zgodi, če usahne duh, ki to civilizacijo poganja.

1 Znanje za preživetje

Za biološko preživetje se je treba znati tako v okolju kakor v skupnosti. Ljudje smo se naučili živeti v različnih okoljih: pomislimo na Inuite v večnem snegu in Beduine v puščavi, na Inke v andskih štiritisočakah in mikronezijske Kiribačane slab meter nad oceansko gladino. Kako različna znanja in veščine so potrebni, da ljudje preživijo v tako različnih naravnih okoljih. Avstralski staroselci se niso mogli načuditi belim prišlekom, ki so v puščavi umrli zaradi pomanjkanja vode in hrane, ko pa so jo oni sami najdevali na vsakem koraku. Prav tako pa so se beli prišleki čudili, da staroselci niso znali živeti v njihovih naseljih in delati kot oni, ampak so »kradli« in podlegali alkoholu.

Drugo znanje, ki ga je bilo treba osvojiti za preživetje, pa je življenje v skupnosti. Odnosi niso nekaj samoumevnega in brezobličnega, nedoločenega. To vemo iz prakse, ko otroke učimo, lepega vedenja – ko sem hodil v osnovno šolo, je bila ocena tudi iz vedenja – kaj se spodobi in kaj ne. V knjigi *Papalagi, govori južnomorskega poglavarja Tuivijija*, odkrijemo, kako vidi našo zahodno civilizacijo plemenski poglavar tihomorskega plemena, ki pozna samo blagovno menjavo, denimo štiri banane za en ananas.

»Edinole denar je Papalagijev pravi bog. To je torej bog, ki mu izkazujemo najvišjo čast. Toda v deželah belca ne moreš niti enkrat samkrat biti od sončnega vzhoda do zahoda brez denarja. Čisto brez denarja. Ne bi si mogel potešiti lakote in žeje, ne bi našel rogoznice za čez noč. Vtaknili bi te v pui-pui (zapor) in te razbobnali v množici papirjev (časopisih), ker nimaš denarja. [...] Če želiš iti tja, kjer se ljudje veselijo, pojejo ali plešejo, ali če hočeš povprašati svojega brata za nasvet, moraš dati veliko okrogle kovine in težkega papirja. [...] Le nekaj sem odkril, za kar v Evropi še ne pobirajo denarja, kar lahko dela vsak po mili volji: zajemanje zraka. Toda menim, da so na to pozabili [34-35]

Papalagi, si na vso moč prizadeva in se nenehno ukvarja z mislijo, kako bi si pridobil več časa. [...] Mislim, da se mu čas vedno izmuzne kot kača iz mokre roke prav zato, ker jo preveč trdo drži. [...] O, dragi bratje! Mi se nismo nikoli pritoževali nad časom, ljubili smo ga tako, kot je prihajal. Nikoli nismo tekali za njim, nikoli ga nismo poskušali sestaviti ali razstaviti. Nikdar nam ni bil v nadlego ali za zgago. Naj stopi naprej tisti med vami, ki nima časa! Vsak od nas ga ima v izobilju; toda mi smo z njim zadovoljni, ne rabimo ga več, kot ga imamo in vendar ga imamo dovolj [55-56]«

Ob migracijskih tokovih je ogromno govora o integraciji prišlekov in vidimo, kako to ni samo po sebi umevno. Medtem ko v naši civilizaciji poudarjamo svobodo do te mere, da je malodane sleherno početje že sprejemljivo, pa je za prišleke iz islamskega civilizacijskega območja najpomembnejše podrejanje (beseda *islam* pomeni *podrejanje*) šeriatu, zakonodaji, ki je izpeljana iz Korana in Mohamedovih dejanj in rekov. Tako se na primer ve, kaj so dolžnosti in pravice moških in kaj žensk; kako se je treba izogibati stikov z »neverniki«; zahtevati, naj za muslimane na Zahodu velja šeriat ne pa splošno državno in mednarodno pravo.

»Brez muje, se še čevelj ne obuje,« pravi ljudska modrost, koliko teže je torej osvojiti potrebna znanja za življenje v določenem naravnem in družbenem okolju. Še več, ta znanja se nam tako rekoč zapišejo v telo in kri, so del nas, so malodane mi. Zrno resnice je v ljudski modrosti: »Kar se Janezek nauči, to Janez zna!« in »Starega vola ne moreš naučiti voziti!«. Hkrati pa vidimo, da ta modrost ne zdrži pred zahtevami naše civilizacije, ki postaja vse bolj planetarna, globalna. Od nas se danes namreč zahteva vseživljenjsko učenje in stalno poklicno izpopolnjevanje. Če kje, veste v medicini in zdravstvu, kako naglo se znanje dopolnjuje ali spreminja, kako odločilno vlogo imajo pri tem nove tehnologije, aparature, metode, vedno nove vrste zdravil.

Danes se nam v naši civilizaciji to zdi samoumevno. Vendar se v drugih civilizacijah mnogi še krčevito oklepajo dotlej veljavnih znanj in spoznanj, ki jih imajo za dokončne, bodisi zato ker so jih prejeli od svojih prednikov, bodisi zato ker tako hočejo bogovi ali kaj podobnega. Zato ni novost za njih nič dobrega, marveč velja za pregrešno »novotarijo«, ki vznemirja ustaljeni red in mir s skupnosti. Mimogrede, tudi v znanstvenem svetu, pa najsi je še tako odprt, se nove teorije stežka uveljavljajo in nemalokrat potekajo hudi boji med zagovorniki uveljavljenih znanj in metod in zagovorniki novih. Vendar se to ne dogaja toliko zato, ker bi bilo staro boljše od novega, temveč zato, ker bo novo odneslo zagovornikom starih uveljavljenih znanj finančna sredstva ter strokovne in družbene položaje.

Naj se oklepamo starega, ker verjamemo, da je to edino pravo znanje, naj nas pri tem vodijo osebni interesi, ni odveč prisluhniti, kaj o tem meni véliki fizik Albert Einstein¹ (1879-1955).

- V zvezi s oklepanjem starega velja razširiti na miselne in vedenjske vzorce njegovo misel, da je lažje razbiti atom kakor predsodek. Če teh vzorcev ne postavljamo pod vprašaj in jih ne preverjamo vedno znova v novih naravnih in družbenih okoliščinah, smo okameneli. »Ko se ne učite več, ste začeli umirati,« pravi Einstein in poudarja, »Zelo pomembno je, da ne prenehate zastavljati vprašanj. Radovednost je utemeljena v sami sebi.« In še: »Domišljija je bolj pomembna kakor znanje. Znanje je omejeno, domišljija objema svet.«
- Ko pa nas vodijo takšni ali drugačni interesi – ekonomski, statusni, častihlepni ipd. – so Einsteinovi nasveti in pogledi v navzkrižju s prevladujočimi ideali naše materialistične civilizacije, ker v vseh pogledih postavlja v središče konkretnega človeka. »S slehernim človekom se pogovarjam na enak način, ne glede na to, ali je smetar ali rektor univerze.« Zato slehernemu polaga na srce: »Ne trudite se, da bi postali uspešni človek, prizadevajte si, da bi postali človek, ki kaj velja.« od znanstvenikov – in potemtakem tudi medicincev – zahteva: »Skrb za človeka in njegovo usodo mora biti vedno glavni interes vseh strokovnih dejavnosti. Nikar tega nikoli ne pozabite sredi vaših diagramov in enačb.«

2. Smisel in vrednote

Večina od nas, ki tako ali drugače dela z ljudmi in zanje, bo brez težav pritrdila tej zadnji Einsteinovi misli. Velikokrat ne vemo, zakaj tudi sami tako mislimo, vendar vemo, da je tako prav, čeprav tega ne more dokazati nobena znanost. Tukaj smo namreč na področju vrednot in s tem na področju volje in svobode. Na znanstvenem področju, na področju vzrokov in učinkov, ne moremo odločati, ali bo kamen, ki ga vržemo v zrak, ostal zgoraj ali padel na tla, niti ne, da je 2x2 štiri in ne devet. Na področju vrednot pa izbiramo in se odločamo, kako bomo ravnali s seboj in z drugimi, kakšen odnos bomo imeli do sebe in drugih, kaj pomenim sam sebi in kaj mi pomenijo drugi.

2.1 Bivanjska vprašanja – vprašanja smisla

Zato se je treba vprašati, kaj določa vsebino vrednostnega področja. Tukaj nam nobena znanost ne more pomagati, kajti tudi znanost je podvržena vrednostnim sodbam, ki so nas njo in presojo njena dejanja. Vsebina vrednot je odvisna od odgovorov na nekatera temeljna vprašanja, ki presegajo znanost in zahtevajo našo svobodo in odgovornost. Ta bivanjska vprašanja se glasijo: Od kod prihajam? Kdo sem? in Kam grem ali kaj lahko upam? Filozof Ludwig Wittgenstein, ki je bistveno zaznamoval 20. stoletje, se je na račun teh vprašanj pošalil, da bi tako še bolj poudaril, kako ni vseeno, kaj na njih odgovorimo.

Klateža sedita v parku na klopci in počasi cukata iz steklenice.

- »Joža, od kod prihajam?« Drugi zastrže z ušesi.
- »Joža, kdo sem?« Drugi ga debelo pogleda.
- »Joža, kam grem?« Drugi odpre usta, a ne ve, kaj bi rekel.
- »Vidiš, Joža, to je filozofija!« Jože z olajšanjem dahne:
- »Hvala Bogu, Franci, sem se že bal, da je amnezija!«

Leva Nikolajeviča Tolstoja je vprašanje smisla pripeljalo na rob samomora.

»Moje vprašanje – tisto, ki me je pri petdesetih pripeljalo pred samomor – je bilo nadvse preprosto vprašanje, ki leži v duši vsakega človeka, od neumnega otroka do najmodrejšega starca – tisto vprašanje, brez katerega življenje ni mogoče, tako kot sem to tudi v resnici občutil. [...] 'Čemu živi, čemu naj si česa želim, čemu sploh kaj počnem?' Še drugače pa bi ga lahko izrazil takole: 'Ali moje življenje ima kak smisel, ki ga ne bo izničila neizogibna smrt?'«²

Dolgo je upal, da mu bosta na to odgovorila ali znanost ali filozofija. A se to ni zgodilo in je v zvezi z njima razočaran spoznal:

1. Vsi Einsteinovi navedki v tej razpravi so iz knjige Ideas and Opinions by Albert Einstein, (gathered under the supervision of Einstein himself). New York: Dell Publishers; 1954.

2. Lev Nikolajevič Tolstoj. Izpoved. Prevedel Borut Kraševac. Ljubljana: Cankarjeva založba, 2007, str. 236-237.

»Dolgo nikakor nisem mogel verjeti tega, da znanost na življenjska vprašanja ne odgovarja nič drugega kakor to, kar odgovarja. [...] Toda zadeva je bila zame pomembna, ni šlo za zabavo, ampak za vse moje življenje, in hočeš nočeš sem prišel do prepričanja, da so vsa moja vprašanja zakonita in da so osnova vsake vednosti, da torej nisem kriv jaz s svojimi vprašanji, ampak znanost, če si že drzne odgovarjati nanje. [...] Za eno vrsto znanja se zdi, kot da vprašanja niti ne priznava, da pa zato jasno in natančno odgovarja na svoja neodvisno zastavljena vprašanja – to so eksperimentalne vede in na njihovi skrajni točki stoji matematika. Druga vrsta znanja priznava vprašanje, vendar nanj ne odgovarja – to so spekulativne vede in na njihovi skrajni točki metafizika.«³

In kaj potemtakem še ostane, kdo lahko odgovori na temeljna življenjska vprašanja, če ne znanost in filozofija? Preden odgovorimo na to vprašanje s Tolstojem, Einsteinom in drugimi, se za hip ustavimo pri delovanju naših možganov.

Zadnje stoletje in pol, odkar je anatom Pierre Paul Broca odkril, da se jezikovne sposobnosti nahajajo v levi polovici možganov, so se nevroznanstveniki dokopali do razumevanja izrazite razlike med možganskima polovicama in njunega obdelovanja informacij.

Leva polovica je bolj ko ne enorazsežnostna, razčlenjevalna, drobna in mehanska. Stvari razbija na njihove sestavne dele in jih obravnava enosmerno in zaporedoma. Desna polovica možganov deluje v smeri vključevanja in enovitosti. Stvari ima za obvladljive in jih vidi v celoti. Desna polovica je močna v življenju in čustvovanju. Razpoznava situacije, ozračje in razpoloženja. V njej domuje naša družabna, socialna inteligenca. Razume fineso, odtenek, dvoumje, ironijo in metaforo. Živi z zapletenostmi, ki jih levi možgani poskušajo razvozlati tako, da jih razbijejo na njihove sestavne dele. Vsaka polovica možganov nadzoruje nasprotno stran telesa tako, da bo prizadeta desna stran telesa, če je človek doživel kap v levi polovici možganov. Kap v desni pa bo onemogočila levo stran telesa. Skratka, če upoštevamo, da vsaka možganska polovica opravlja svoje funkcije, potem ni mogoče nobene od obeh možganskih polovic odpisati.

Tihomorski poglavar ugotavlja, da Papalagi časti denar kakor boga in teka za časom kakor za izmuzljivo kačo. Zakaj to počne? Zato, ker se mu zdi smiselno in vredno. Zakaj se je Einstein ukvarjal z znanostjo? Tudi zato, ker se mu je zdelo smiselno in vredno človeka, čeprav sam dobro ve, da smisel in vrednote niso stvar znanosti. »Poznati odgovor

na vprašanje: 'Kaj je smisel človekovega življenja?' pomeni *biti religiozen*.« Tako meni tudi filozof Ludwig Wittgenstein: »Verovati v Boga pomeni razumeti vprašanje o smislu življenja. Verovati v Boga pomeni videti, da svetna dejstva niso zadnja in dokončna beseda. Verovati v Boga pomeni videti, da ima življenje smisel.«⁴ Dramatik Tom Stoppard pa je zapisal: »Ko bomo odkrili vse skrivnosti in izgubili ves smisel, bomo sami na pusti obali.«⁵ Do takšnega odgovora je prišel tudi Tolstoj.

»Katera koli že vera je dajala odgovore, kakršne koli in komur koli že, je vsak njen odgovor končnemu človeškemu bivanju dajal smisel neskončnega – smisel, ki ga trpljenje, pomanjkanje in smrt ne morejo izničiti.« Vera je za Tolstoja moč življenja: »Če človek živi, gotovo v kaj veruje. Če ne bi veroval, da je za nekaj vredno živeti, potem ne bi živel. Če ne vidi in ne razume iluzornosti končnega, veruje v to končno; če vidi iluzornost končnega, mora verovati v neskončno. Brez vere ni mogoče živeti.«⁶

Za Tolstoja je ta vera božanski klic k »ljubezni drug drugega v edinosti«. V tem primeru lahko rečemo, da je smisel življenja spoznanje, da nas v svojih rokah drži obširna navzočnost; da nismo zapuščeni; da smo zato, ker si nas nekdo želi. To je občutek, da nam je življenje podarjeno. Zato smo globoko hvaležni in poskušamo vrniti, »poplačati naprej« in biti blagoslov za druge. Ta navzočnost, v kateri živimo, nas pozna bolje, kakor se poznamo sami. Zato ni nobene potrebe, da bi se delali za nekaj, kar nismo; da bi zanimali svoje pomanjkljivosti in opravičevali svoje napake; se smilili samim sebi in za vse hudo krivili druge. To je ljubeča, odpuščajoča navzočnost, kljub temu pa nas priganja in zahteva od nas več, kakor smo že, a nič več kakor zmoremo. Hoče, da dajemo od sebe svoje najboljše, ne zaradi nagrade, ampak zato, ker smo tukaj na zemlji, da to delamo. Tega prepričanja ni mogoče preveriti in ni znanstvenega poskusa, ki bi ga potrdil ali ovrgel.

Imamo torej dva načina mišljenja: znanstvenega in smiselnega, oz. religioznega, ki se ne izključujeta, ampak dopolnjujeta. Ta načina sta dve možganski polovici in nobene ni mogoče odpisati, ne da bi nas kap; sta isto drevo, ki ga ne moremo oklestiti brez škode za nas. Znanost razstavlja stvari, da ugotovi, kako delujejo, religija pa stvari sestavlja, da vidi, kaj pomenijo. Ta bistvena razlika med drobljenjem in vključevanjem, med vzročno razlago in tolmačenjem, med ločevanjem in odmikom na eni strani in povezovanjem in navezovanjem na drugi, gre globoko v to, kar smo in kako mislimo. Nazadnje pa je to razlika med neosebnim in osebnim vedenjem, med razumevanjem stvari in razumevanjem ljudi.⁷

³ Lev Nikolajevič Tolstoj. Izpoved. Prevedel Borut Kraševc. Ljubljana: Cankarjeva založba, 2007, str. 236.

⁴ Wittgenstein, Ludwig. Notebooks, 1914–16, 2. izdaja, prevod G. E. M. Anscombe, Chicago: University of Chicago Press; 1979, p. 74e.

⁵ Stoppard, Tom. Arcadia. London: Faber and Faber; 1993, 2. dejanje, 7. scena.

⁶ Lev Nikolajevič Tolstoj. Izpoved. Prevedel Borut Kraševc. Ljubljana: Cankarjeva založba, 2007, str. 263-264.

⁷ Glej Polanyi, Michael. Personal Knowledge: Towards a Post-critical Philosophy. Chicago: University of Chicago Press; 1958; Macmurray, John Persons in Relation. Atlantic Highlands; Humanities International; 1991.

Oče logoterapije, Victor Frankl, je spisal knjigo *Človekovo iskanje smisla*. Ker je bil Jud je izkusil koncentracijsko taborišče in tam odkril, da človeku ni mogoče vzeti svobode ... da je človek v nečloveških razmerah.

»Tisti, ki smo živeli v koncentracijskih taboriščih, se lahko spominjamo ljudi, ki so hodili po barakah in druge opogumljali in jim dali svoj zadnji košček kruha. Ni jih bilo veliko, vendar so dovolj jasno dokazovali, da je človeku mogoče vzeti vse, razen enega: poslednjo človekovo svobodo – da si sam izbere, kako bo ravnal v določenih okoliščinah, da si izbere svojo lastno pot.«⁸

Einstein se je dobro zavedal, da je »človeško bitje del celote, ki ji pravimo vesolje«, vendar se je odločil, da bo njegov glavni interes vedno skrb za človeka in njegovo usodo. To je zanj kriterij, po katerem presoja sleherno skupnost oz. družbo: »Vrednost česar koli v človeški družbi je odvisna od tega, kakšno razvojno priložnost omogoča posamezniku.« Takšen antropocentričen, humanističen, k človeku usmerjen pogled, je nastal v judovsko-krščanskem religijskem izročilu. Po tem izročilu je Bog vse ustvaril iz ljubezni, človeka pa je ustvaril po svoji podobi in mu s tem podaril svobodo, da lahko sam naprej ustvarja, skrbi za stvarstvo, za pravičnost v družbi in za ljubezen v medčloveških odnosih.

Véliki renesančni mislec Giovanni Pico della Mirandola (1463-1494) si je v svojem znamenitem delu *O človekovem dostojanstvu* zamislil, kaj je Bog povedal prvemu človeku takoj po stvarjenju.

»Ne določenega bivališča, ne lastne podobe, niti kakih posebnih darov ti nisem dal, o Adam, zato da bi dobil v last takšno bivališče, takšno podobo in takšne darove, kakršne boš ti sam hotel po lastni želji in preudarnosti. Narava drugih bitij je določena in zamejena z zakoni, ki sem jih bil predpisal. Ti pa si jo boš določil sam po svoji svobodni presoji, katere oblast sem ti zaupal: nobena omejitev te ne bo utesnjevala in ovirala pri tem. V središče sveta sem te postavil, da bi se od tod lahko bolje razgledal po vsem, kar je na svetu. Nisem te ustvaril ne kot nebeško ne kot zemeljsko bitje, ne kot smrtnika in ne kot nesmrtnika, zato da bi si ti sam – častit in svoboden kipar svojega lastnega bitja – izklesal svojo podobo tako, kakor bo tebi najbolj všeč. Lahko se boš izrodil in postal nižje, brezumno bitje; lahko se boš po svoji volji prerodil in postal nekaj višjega, božanskega.«⁹

V to izročilo se umešča Einstein: »Po izročilu sem Jud, po državljanstvu Švicar in po zgradbi človeško bitje. In samo človeško bitje, brez kakršnega koli navezanosti na katero koli

državo ali narodnost.« Čeprav se ne prišteva med pripadnike nobene religije, tudi judovske ne, pa vztraja v njenem antropocentričnem, humanističnem, pogledu – je samo človeško bitje brez navezanosti – in poudarja: »Vse religije, umetnosti in znanosti so veje istega drevesa.« Čeprav je eden najbolj genialnih in pomembnih znanstvenikov, kar jih je kdaj koli bilo, ni za razliko premnogih, ki se sklicujejo na znanost, mislil, da so religije in umetnosti nebodigatreba, da lahko znanost v celoti odgovori na človekova vprašanja in njegov obstoj. Zavedal se je: odsekajte veje religije in umetnosti, ostalo bo okleščeno drevo, ki bo prej ali slej shiralo! Religija in umetnost izvirata iz nedoumljive skrivnosti bivanja, iz začudenja nad obstajanjem, nad dobroto in lepoto. »Kdor se ni več sposoben ustaviti, da bi se čudil in bil ves prevzet od strahospoštovanja, je kakor mrtev; zatisnil je svoje oči,« še ugotavlja Einstein.

2.2 Samopomanjševanje človeka

Dejansko se je v zadnjih dveh stoletjih v zahodni civilizaciji pospešeno klestilo veje z drevesa v imenu znanosti. Več ko je človek dosegal na področju znanosti in tehnike, bolj se je manjšala njegova samopodoba. To ni ušlo filozofu Friedrichu Nietzscheju, ki je v delu *H genealogiji morale* (1887) zapisal:

»Ali ni prav to samopomanjševanje človeka, njegova volja do samopomanjševanja od Kopernika sem v nezaustavljivem napredovanju? Ah, vera v svoje dostojanstvo, edinstvenost, nenadomestljivost v redosledju bitij je proč – človek je postal žival, žival brez primere, odbitka in pridržka, on, ki je bil v svoji prejšnji veri domala bog ('Božji otrok', 'bogočlovek') ... Zdi se, da se je človek od Kopernika sem znašel na strmini – posled se kotali vedno hitreje stran od središča – kam? V nič? V predirljiv občutek svoje ničevosti?«¹⁰

Videli smo, da pravi Pico Bog Adamu: »Lahko se boš izrodil in postal nižje, brezumno bitje ...«; Nietzsche ugotavlja, da se je to dejansko zgodilo: »Človek je postal žival, žival brez primere, odbitka in pridržka, on, ki je bil v svoji prejšnji veri domala bog ('Božji otrok', 'bogočlovek').« Vendar se je znanstveno samopomanjševanje – sistematično vztrajanje, da nismo »nič drugega kakor« razmnoževalne enote, ki same sebe slepo kopirajo – nezmanjšano nadaljevalo vse od takrat dalje.

To samopomanjševanje človeka je danes že tako splošno, da postaja že malodane prevladujoči svetovni nazor, ki navdihuje sebi primerne vrednote in zagovarja svojski način človeškega življenja. Ena od zagovornic tega nazora, Maja Smrekar, je letos dobila nagrado Prešernovega sklada za

⁸ Frankl, Viktor. *Man's Search for Meaning: An Introduction to Logotherapy*. New York: Simon & Schuster; 1984, p. 86.

⁹ Pico della Mirandola, Giovanni. *O človekovem dostojanstvu*. Prevedel Brane Senegačnik. Ljubljana: Družina; 1997, p. 6-7.

¹⁰ Nietzsche, Friedrich. *H genealogiji morale*. Polemični spis. »Tretja razprava«, § 25. Prevedel Teo Bizjak, Ljubljana: Slovenska matica; 1988, p. 338.

umetniški opus, v katerem je projekt *Hibridna družina*. V njem enači žival s človekom in zato postavlja pod vprašaj tradicionalno družino.

»Na javni predstavitvi [...] so bili obiskovalci priča hranjenju pasje mladičke z mojim kolostrumom, pri čemer smo razpravljali o reproduktivni svobodi v heteronormativni družbi, v kateri se koncept tradicionalne družine zdi vse bolj problematična utvara. Poleg tega sem se v procesu nastanka projekta ukvarjala z razmislekom o humanizmu, ki je postavil naravo kot Drugega, ljudi pa na vrh piramide, ki vlada nad vsemi živimi organizmi. S projektom *Hibridna družina*, [...] sem se torej postavila v dokončno pozicijo Drugega.«¹¹

Težko je reči, kaj more takšen svetovni nazor, ki človeka enači z živalmi, prinesiti dobrega človeku in človeštvu.¹² Čeprav se iz zgodovine nič ne naučimo, so primeri zavračanja humanizma poučni.

V prejšnjem stoletju sta dva proti-humanistična nazora (nacionalsocialistični in komunistični) zagovarjala izboljšanje človeštva z odbiranjem najboljših primerkov – za ene je bila to arijska rasa, za druge avantgarda, ki jo je utelešal delavski razred, proletariat – vse druge ljudi je treba uničiti, da ne bi ovirali človeštva v njegovem razvoju do popolnosti. To je pomenilo na desetine milijonov nedolžnih žrtev v uničevalnih taboriščih, gulagih in Golih otokih. Če prevlada zoocentrični, animalni – k živali usmerjen nazor, to pomeni v zadnji konsekvenci, da bodo njegovi fundamentalisti zahtevali, naj se ustanovijo človeške farme, na katerih bodo iz ljudi pridelovali živalsko hrano. To se zdi pretiravanje ali nemogoče, a tako sta bila videti tudi totalitarni ideologiji prejšnjega stoletja, dokler nista dobili v roke oblasti. Ni mogoče izključiti, da lahko *Homo homini lupus* – človek človeku volk preide iz medosebne ravni na sistemsko.

2.3 Človek: cilj ne sredstvo

Da se to ne bi ponovilo in pahnilo v nesrečo in smrt nove milijone ljudi, je treba vztrajati pri bistvenem pomenu človeka kot merilu vsega. *Človek je cilj vsega, ne pa sredstvo*, s katerim nekateri dosegajo svoje sebične cilje: dobiček z izkoriščanjem delavcev, oblast z varanjem volivcev, položaj z obrekovanjem sodelavcev, izboljšanje človeštva z ubijanjem manjvrednih ras, meščanskega razreda, ščitenje živali z zatiranjem ljudi kot škodljivcev ...

Ko je človek najvišja vrednota, si prizadevamo za njegovo svobodo, ki ni samovoljna in sebična, ampak odgovorna in skrbna. Na takšnem pogledu je nastala zahodna civilizacija in se po tem razlikuje od drugih. Gotovo ste že kdaj slišali za evangelijsko priliko o poslednji sodbi – o poslednjem kriteriju, bi lahko rekli. Ob koncu pride Sodnik in povabi skupino ljudi v nebeško kraljestvo, ker so mu dali jesti, ko je bil lačen, piti, ko je bil žejen, so ga oskrbeli, ko je bil bolan ... Povabljeni so ga presenečeni vprašali, kdaj so ga videli, in mu dali jesti, piti, ga oskrbeli ... Odgovoril jim je: »Kar ste storili enemu najmanjših, zadnjih, zavrnjenih ... ste meni storili!« (Matejev evangelij 25. poglavje). O takšni odgovorni svobodi govori tudi apostol Pavel in za njim je to vse do danes rdeča nit naše civilizacije: »Vi ste namreč poklicani k svobodi, bratje in sestre. Le da vam svoboda ne bo pretveza za sebičnost, temveč služite drug drugemu po ljubezni. Saj je celotna postava izpolnjena v eni zapovedi, namreč: Ljubi svojega bližnjega kakor samega sebe. Če pa se med seboj grizete in obžirate, glejte, da se med seboj ne pokončate.« (Pismo Galačanom 5,13-15). Da ne bo nesporazuma! Iz takšnega pogleda na človeka in iz takšnih vrednot ne živijo samo tisti, ki hodijo v judovsko shodnico ali krščansko cerkev, marveč ogromno tistih, ki se tako kakor Einstein sicer nimajo za pripadnike nobene religije, ampak »samo za ljudi«. Vendar so to tisti ljudje, ki so se »sposobni ustaviti, da bi se čudili in bili prevzeti od strahospoštovanja« pred skrivnostjo bivanja.

Ljubezen ljudi povezuje in v medsebojnih srečanjih osrečuje. Ni naključje, da je v slovanskih jezikih isti koren za srečo in srečanje, nesreča pa je ne-srečanje. Na podlagi takšnega pogleda na svet in človeka se ljudje svobodno in prostovoljno srečujejo, povezujejo ali zaradi samega druženja, ki je vrednota samo po sebi, ali za uresničevanje določenega cilja: ustanovitev družine, pomoč potrebnim (dobrodelne organizacije), verske skupnosti, stanovske organizacije (npr. sindikati), strokovna srečanja (npr. srečanje ginekološke stroke na Dobrni) ipd. S tem se ustvarja civilna družba, ki jo povezujejo prijateljske, vzajemne in moralne vezi, ne da bi pri tem uporabljali oblast, kaj šele prisilo. V območju civilne družbe ni odnosov vladajoči – vladani, marveč sodelovanje v ustvarjanju dobre družbe. Zato je razlikovanje med državo in civilno družbo bistvenega pomena, kajti samo razvejana in močna civilna družba je protiutež državni oblasti, ki že po naravi hoče obvladovati vse in vsakogar. O tej razliki je Thomas Paine (1737-1809), udeleženec ameriške in francoske revolucije, razmišljal v delu *Zdrava pamet*.

¹¹ Jela Krečič, Krečič, Jela. »Nagrajenka Prešernovega sklada Maja Smrekar: Naša živalskost nas dela najbolj človeške.« V: Delo, 06.02.2018. <http://www.delo.si/kultura/vizualna-umetnost/nagrajenka-presernovega-sklada-maja-smrekar-nasa-zivalskost-nas-dela-najbolj-cloveske.html> (pridobljeno 07.02.2018).

¹² Ocvirk Drago K. »Kje je tvoj brat? Kje je tvoj pes?« Časnik.si, 16.02.2018. <https://www.casnik.si/kje-je-tvoj-brat-kje-je-tvoj-pes/> (pridobljeno 17.02.2018).

»Nekateri pisci so tako pomešali družbo z vlado, da so pustili malo ali nič razlike med njima, čeprav nista le različni, temveč imata tudi različen izvor. Družbo ustvarjajo naša hotenja, vlado pa naše slabosti. Družba pozitivno pospešuje našo srečo z združevanjem tistega, kar imamo radi, vlada negativno z omejevanjem naših pokvarjenosti.«¹³

Tisti, ki v sodobnem svetu ne postavljajo v središče človeka v njegovi svobodi in ustvarjalnosti, z vsemi sredstvi preprečujejo, da bi se povezoval v civilna združenja od zakonske skupnosti do verske, od dobrodelne organizacije do stanovskih. Če hočete namreč nad človekom gospodovati in z njim manipulirati, ga morate osamiti, raztrgati vse vezi z drugimi, ki ga varujejo pred samovoljo in manipuliranjem oblasti ali kakšnih močnih interesnih skupin. Poglejmo si primer. Zgodovinar Martin Malia je preučeval uničenje civilne družbe v delu *Sovjetska tragedija*.

»Čistke in institucionalizacija terorja, ki jih je izvajala partija, so dokončale drobljenje civilne družbe v prah in skoraj popolno razdrobitev prebivalstva na elementarne delce. Nasproti partiji-državi je obstajal le še privid družbe, vedno bolj bled, in masa izoliranih posameznikov, ki se zaradi prestrašenosti niso upali družiti med seboj, niti si o tem niso upali sanjati zaradi nove kulture socializma.«

Politični filozof Claude Lefort, ki se s to analizo strinja, a dodaja, da je to le ena plat medalje in da so bile stvari bolj komplicirane.

»Razkranje civilne družbe je v tistem času spremljalo izredno široko zastavljeno nadzorovanje kulture in vzgoje-izobraževanja. Cilje tega je bilo vključevanje 'izoliranih' posameznikov v nešteto drobcenih organizacij, ki so gravitirale okoli partije.«¹⁴

3 Prihodnost naše civilizacije

Naša civilizacija je popeljala človeštvo v neslutene vrhove, ker je v duhu judovsko-krščanskega izročila postavljala človeka v središče vseh svojih stremeljenj in prizadevanj. Zato je razvijala znanost, da bi človeku olajšala življenje v največkrat neprijaznem, če ne kar sovražnem naravnem okolju. Človek je tako spoznaval naravno okolje, v katerem živi, spoznaval samega sebe, telesno, duševno in duhovno, odkrival makro in nano svet. Toda v očaranju nad znanostjo in v veri v njeno vsemogočnost, je zanemarjal iskanje smisla, izgubil kompas – človeka in odgovornost zanj – in začel

tavati sem ter tja. Oddaljevanje od središča, se pravi človeka, na katerem je naša civilizacija rasla, je lahko zanj pogubna, kajti če splahni smisel, pogled, ki jo je doslej navdihoval, bo ostala brez diha ... in kot je nekateri strah, ne brez razloga, bo izdihnila.

Tolstoj je primerjal moralo, ki je ostala brez duha, iz katerega se je porodila in jo je oživiljal, orkestru, ki mu dirigira človek, ki se na glasbo sploh ne spozna.

»Navodila tosvetne morale, ki ni utemeljena na religijskih naukih, so natančno takšna, kakršna lahko daje človek, ki ne pozna glasbe, mi pa bi ga postavili za dirigenta. Ta človek bi začel mahati z rokami pred glasbeniki, ki se odlično spoznajo na to, kar izvajajo. Po sili vztrajnosti in zaradi tega, kar so prejšnji dirigenti naučili glasbenike, se lahko glasba nekaj časa še nadaljuje. A očitno bo mahanje človeka z dirigentsko paličico, ki ne ve ničesar o glasbi, brez koristi in bo sčasoma zmedlo glasbenike in vrglo orkester s tirov.«¹⁵

Filozofinja Elizabeth Anscombe napisala izjemen članek (1959), v katerem je pokazala, da se je to, kar je Tolstoj napovedal, zgodilo.¹⁶ Morala je postala zmedena, ker je izgubila temelje, na katerih je bila zgrajena. Besede, kakor »obveznost« in »mora«, so pripadale kulturi, v kateri so ljudje verjeli, da obstaja nekaj takšnega kakor božanski zakon: tako so verovali judi, grški stoiki in kristjani. Ko se izgubi to verovanje, izgubijo besede svoj pomen. To bi bilo tako, je dejala, kakor če bi beseda »zločin« ostala potem, ko je bilo kazensko pravo ukinjeno in pozabljeno.

Jonatan Sacks, filozof in rabin, pokaže v delu *Véliko sodelovanje*, kako sta judovsko-krščansko izročilo in znanost z roko v roki ustvarila moderno zahodno civilizacijo, ki dobiva planetarne razsežnosti. Vendar tudi izraža strah, da našo civilizacijo ogroža pozaba smisla v njegovi najbolj dovršeni obliki, ki je religija.

»Civilizacija, ki ima prostor za znanost, ne pa tudi za religijo, lahko doseže tehnološki vrhunec, vendar ne bo spoštovala ljudi v njihovi posebnosti in edinstvenosti. Hitro bi postala nečloveška in ne človekoljubna. Pomislite na francosko revolucijo, stalinistično Rusijo in komunistično Kitajsko in ne potrebujete več dokazov. Svet znanosti je arena vzrokov in učinkov. Svet ljudi v njihovi veličini in krhkosti je področje upov in strahov, sanj in tesnob, namenov in hrepenenj. Vse to je umeščeno v zgradbe smisla in, če imamo srečo, odkrijemo v njih svoj življenjski cilj. K uresničitvi tega cilja pa nas kliče ali Bog ali narava ali glas vesti.«¹⁷

¹³ Paine, Thomas. *Political Writings*, ed. Bruce Kuklick, Cambridge: Cambridge University Press; 1997, p. 3.

¹⁴ Lefort, Claude. *La complication. Retour sur le communisme*. Pariz: Fayard; 1999, p. 108.

¹⁵ Leo Tolstoy and Jane Kentish, *A Confession and Other Religious Writings*, Harmondsworth, Penguin, 1987, str. 150.

¹⁶ Elizabeth Anscombe, 'Modern moral philosophy', ponatis v: G. E. M. Anscombe, Mary Geach and Luke Gormally, *Human Life, Action, and Ethics: Essays*, Exeter, Imprint Academic, 2005, str. 169–94.

¹⁷ Sacks, Jonathan. *Great Partnership. God, Science and the Search for Meaning*. Hodder & Stoughton An Hachette UK company; 2011. Odlomek je iz slovenskega prevoda, ki ga bo objavila založba Družina, Ljubljana, jeseni 2018.

SEZONSKA NIHANJA VITAMINA D PRI NOSEČNICAH IN NOVOROJENČKIH V MARIBORSKI REGIJI

Asist. dr. Andraž Dovnik, dr. med.

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Izvleček

Različne opazovalne raziskave so prikazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda, novorojenčka in otroka. Pomanjkanje vitamina D bi se lahko odražalo v višji pojavnosti gestacijskega diabetesa, preeklampsije, zastoja plodove rasti in različnih bolezni v otroštvu, kot so okužbe spodnjega respiratornega trakta in ekcem. Smernice za nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih v Sloveniji že obstajajo, za nosečnice pa takih smernic še nimamo. Zastavili smo prospektivno raziskavo, v kateri smo zbrali podatke o koncentraciji vitamina D pri 400 nosečnicah in prav toliko novorojenčkih v različnih časovnih obdobjih v mariborski regiji. S tem smo dobili vpogled v pogostnost pomanjkanja vitamina D v naši regiji. Ta raziskava bi lahko predstavljala osnovo za bodoče širše zastavljene raziskave, s pomočjo katerih bomo oblikovali smernice za nadomeščanje vitamina D pri rizičnih skupinah.



1. Uvod

Številne raziskave so pokazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje matere, ploda in novorojenčka. Vitamin D ima mnoge skeletne in izvenskeletne funkcije. Tuje raziskave opozarjajo na visoko pojavnost pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih. V Sloveniji nimamo izdelanih smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti. Z raziskavo, ki je potekala v UKC Maribor med leti 2013-14 smo želeli osvetliti to področje, na podlagi rezultatov za našo regijo pa sprožiti nadaljnje, obširnejše študije in pripravo slovenskih smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti.

1.1. Fiziologija vitamina D

Vitamin D je ključnega pomena za razvoj in ohranjanje zdravega skeleta in ima vlogo pri številnih drugih fizioloških procesih (1, 2). Glavni vir vitamina D je sončna svetloba, veliko ga lahko dobimo tudi s prehranskimi nadomestki. V hrani ga je največ v mastnih ribah, ponekod po svetu pa ga dodajajo v mlečne izdelke (3). V epidermisu se pod vplivom sončne svetlobe valovne dolžine 280–320 nm 7-dehidroholesterol pretvori v holekalciferol (vitamin D v ožjem pomenu besede) (4). V tej obliki se prenese v jetra, kjer pride do hidroksilacije v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), ali pa se prenese v maščobno tkivo, kjer se skladišči (3). 25(OH)D predstavlja krožečo obliko vitamina D in ga uporabljamo kot pokazatelj zaloga vitamina D v telesu (3, 5).

Aktivno obliko vitamina D predstavlja 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D), ki nastaja s hidroksilacijo 25(OH)D z encimom 1 α -hidroksilazo (6). Večino krožečega 1,25(OH)₂D tvorijo ledvice (7). Encim 1 α -hidroksilaza pa je aktiven tudi v številnih drugih tkivih, npr. v epidermisu, posteljici, kosteh, dendritičnih celicah in obščitnici (8, 9). Keratinociti v epidermisu so edine celice, v katerih lahko poteka

celotna presnovna pot vitamina D (7). 1 α -hidroksilaza je v keratinocitih bolj izražena kot v ledvičnih proksimalnih tubulih, vitamin D, ki nastane v koži, pa je lokalno aktiven (7). Aktivnost ledvične 1 α -hidroksilaze uravnavajo serumske koncentracije 1,25(OH)₂D, kalcija, fosfata in parathormona (3).

1,25(OH)₂D se veže na receptor vitamina D, ki se nahaja v številnih tkivih, kar posredno dokazuje številne vloge vitamina D v različnih sistemih (2). Ob vezavi na receptor pride do prepisa različnih genov, katerih promotorji vsebujejo specifične odseke DNA, to so elementi, ki se odzovejo na vitamin D (angl. vitamin D response elements, VDRE) (10).

Vitamin D ima preko svojega vpliva na metabolizem kalcija in fosfata pomembno vlogo pri vzdrževanju ustrezne ravnini mineralov za mineralizacijo kosti in presnovne funkcije (3). S pomočjo interakcije s transkripcijskim dejavnikom retinoidnim receptorjem X (angl. retinoid X receptor, RXR) vitamin D ob vezavi na receptor poveča resorpcijo kalcija iz črevesa s povečanjem izraženosti kalcijevih kanalčkov (11, 12).

Vitamin D ima tudi posredni vpliv na metabolizem kalcija in fosfata preko vpliva na raven paratiroidnega hormona (PTH) (2). Ta zmanjša resorpcijo fosfata in poveča resorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih. Z vplivom na osteoklaste PTH in 1,25(OH)₂D mobilizirata zaloge kalcija iz kosti (6). Obščitnica vsebuje receptor vitamina D. Nizka serumska koncentracija kalcija, ki je povezana s pomanjkanjem vitamina D, poveča nastajanje PTH, medtem ko visoka koncentracija vitamina D poviša koncentracijo kalcija in posledično zniža tvorbo PTH (13, 14). Vezava aktivne oblike vitamina D na receptor zavre prepisovanje gena za PTH (15). Pomanjkanje vitamina D privede do od PTH odvisnega nastajanja aktivne oblike vitamina D, pride do sekundarnega hiperparatiroidizma z normalnimi ali povišanimi nivoji 1,25(OH)₂D (3). Aktivno

obliko vitamina D tako uporabljamo pri zdravljenju sekundarnega hiperparatiroidizma v sklopu kronične ledvične odpovedi, saj lahko na ta način preprečimo hiperplazijo paratiroidnih celic (16, 17).

1.2. Vpliv vitamina D na pojav bolezni pri odraslih

Vitamin D poveča mineralizacijo in izgradnjo kosti s povečanjem aktivnosti osteoblastov (18). Sekundarni hiperparatiroidizem, do katerega pride ob znižanju nivoja 25(OH)D, pa vodi v povečano resorpcijo kostnine zaradi nastajanja osteoklastov, kar pri odraslih lahko vodi v osteopenijo in osteoporozo (19).

Pomanjkanje vitamina D vodi v proksimalnih mišičnih skupinah do mišične šibkosti, upočasnjene mišičnega dela in mišične bolečine, kar je lahko posledica sekundarnega hiperparatiroidizma in z njim povezane hipofosfatemije (20, 21). Te simptome povzroča tudi atrofija mišičnih vlaken tipa II (22).

Proučevali so tudi vpliv vitamina D na pojavnost bolezni srca in ožilja. Nekatere raziskave so pokazale obratno povezavo med nivojem vitamina D in temi boleznimi (23, 24). Vzrok temu še ni znan. Manj telesno aktivni ljudje, ki se manj zadržujejo na soncu, imajo verjetno nižjo koncentracijo vitamina D in prav tako večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja. Možna razlaga povezave med nižjo koncentracijo vitamina D in srčnožilnimi boleznimi pri debelih ljudeh je volumsko razredčenje vitamina D v maščobah (25). Raziskave kažejo tudi na obratno povezavo med nivojem vitamina D in hipertenzijo. Zviševanje 25(OH)D ob izpostavljenosti ultravijoličnim (UV) žarkom ali z nadomeščanjem je privedlo do antihipertenzivnega učinka (26, 27). Vitamin D bi lahko preko svojega receptorja, ki je prisoten na endotelnih celicah, kardiomiocitih in žilnih gladkih mišičnih celicah, varoval pred aterosklerozo. Možni mehanizmi te zaščitne funkcije bi lahko bili preprečevanje nastajanja penastih makrofagov, zmanjšana adhezija molekul na endotelij in preprečevanje proliferacije gladkih mišičnih celic (25, 28).

Poročali so tudi o obratni povezavi med koncentracijo 25(OH)D in pojavom nekaterih rakavih obolenj, predvsem dojke in debelega črevesa (29, 30). Povezava še ni povsem pojasnjena, saj gre za več vzrokov, ki se prepletajo, vključno z debelostjo in pomanjkanjem telesne dejavnosti (31).

Vitamin D naj bi tudi okreplil prirojeno imunost proti nalezljivim boleznim, kot so npr. tuberkuloza, okužbe zgornjih dihalnih poti in gripa, saj deluje kot regulator imunskega sistema (32). Zmanjšana izpostavljenost UV žarkom in posledično manjše nastajanje vitamina D bi lahko imelo vlogo tudi pri nastanku nekaterih avtoimunih obolenj. Nekatere raziskave so prikazale povezavo med prevalenco multiple skleroze, Crohnove bolezni ter sladkorne bolezni tipa 1 in večjo zemljepisno širino, ki naj bi pomenila manjšo izpostavljenost UV žarkom (33).

1.3. Fiziologija vitamina D v nosečnosti

Koncentracija 25(OH)D je najbolj zanesljiv pokazatelj stanja vitamina D v telesu (3, 5, 34). Koncentracija 25(OH)D v serumu nosečnice se le malo spreminja, razen v primeru spremenjene endogene sinteze ali spremenjenega vnosa (35). V nosečnosti je smiselno stremeti k doseganju zadostnih količin vitamina D, da preprečimo pomanjkanje vitamina D pri otroku ob porodu in v zgodnjem otroštvu, kakor tudi hipovitaminozo D pri plodu (34).

Koncentracija vitamina D pri plodu je v celoti odvisna od koncentracije vitamina D pri materi, ker 25(OH)D prehaja skozi posteljico. Če je pri materi prisotno pomanjkanje vitamina D, bo pomanjkanje trpel tudi plod, saj so koncentracije 25(OH)D v popkovnični krvi običajno nižje kot v materini krvi (36). Koncentracija 25(OH)D v popkovnični krvi naj bi znašala okoli 60–89 % vrednosti koncentracije v materini krvi (34). Aktivna oblika vitamina D pa ne prehaja preko posteljice.

Koncentracija aktivnega metabolita 1,25(OH)2D se pri materi med nosečnostjo poveča na dvakratnik običajnih vrednosti. Zato pride v tem obdobju do povečane absorpcije kalcija iz črevesja (34). Povečanje koncentracije 1,25(OH)2D pa ni edini vzrok za povečano absorpcijo kalcija, saj pride do podvojene absorpcije kalcija iz črevesa že zgodaj v nosečnosti, še preden se poveča koncentracija 1,25(OH)2D (37). Najvišje vrednosti aktivne oblike vitamina D so prisotne v zadnjem trimesečju, koncentracija pa se začne dvigovati med 10. in 12. tednom nosečnosti (35, 36). Kljub 100 % povečanju koncentracije 1,25(OH)2D pa se serumska koncentracija kalcija ne poviša (38). Kaj povzroči to povišanje koncentracije 1,25(OH)2D, še ni jasno. Koncentracija PTH, ki sicer poveča tvorbo vitamina D, se v nosečnosti namreč ne spremeni (35). Pri ženskah izven nosečnosti sicer obstaja obratna povezava med 25(OH)D in PTH, ki pa v nosečnosti ni tako očitna (39). Aktivna oblika 1,25(OH)2D nastaja v nosečnosti lokalno v posteljici, ki vsebuje encim 1 α -hidroksilazo (40). Povečanje plodove koncentracije 1,25(OH)2D je verjetno povezano s sintezo tega metabolita v posteljici in fetalnih tkivih (34).

Nastajanje aktivnega metabolita 1,25(OH)2D v nosečnosti torej ni pod nadzorom običajnih regulatorjev, kot so PTH, kalcij in fosfat (41). Izven nosečnosti pride ob pomanjkanju vitamina D z namenom vzdrževanja primerne koncentracije kalcija do sekundarnega hiperparatiroidizma. PTH tudi poveča aktivnost 1 α -hidroksilaze. V nosečnosti bi lahko bil signal za povečano nastajanje aktivnega metabolita vitamina D, ob odsotnosti povišane koncentracije PTH, PTH-ju sorodni peptid (angl. PTH-related peptide, PTHrP), ki nastaja v posteljici in obščitničnih žlezah (35). Do zvišanih koncentracij 1,25(OH)2D bi lahko prišlo zaradi povečane aktivnosti ledvične 1 α -hidroksilaze ali zaradi večjega nastajanja v posteljici. Koncentracije pa se ne povečajo ob ustrezni posteljicni aktivnosti in okvarjenem

ledvičnem nastajanju 1,25(OH)₂D, zato je za povišanje nivoja 1,25(OH)₂D v nosečnosti bolj verjetno odgovorna ledvična 1α-hidroksilaza (41). Koncentracija tega aktivnega metabolita je določena z encimsko aktivnostjo 1α-hidroksilaze in 24-hidroksilaze. 1α-hidroksilaza je proizvod gena CYP27B1 in je v nosečnosti najbolj izražena v ledvicah, decidui in posteljici. 24-hidroksilaza pa je katabolni encim, ki ga kodira gen CYP24A1 (42). Odgovoren je za nastanek manj aktivnih derivatov vitamina D. Vzrok povišane koncentracije aktivne oblike vitamina D v nosečnosti bi lahko bila metilacija katabolnega gena CYP24A1. Novakovic in sodelavci so ugotovili, da metilacija promoterja gena CYP24A1 povzroči zmanjšano aktivnost tega gena in posledično zmanjšano aktivnost katabolnega encima 24-hidroksilaze (42). Povečano koncentracijo 1,25(OH)₂D pa bi lahko povzročil tudi kalcitonin, katerega koncentracija je v nosečnosti povišana. Kalcitonin poveča aktivnost 1α-hidroksilaze in s tem nastajanje 1,25(OH)₂D ob normalnih koncentracijah kalcija oz. neodvisno od koncentracije kalcija (43).

Obstajajo tudi drugi regulatorji izgradnje vitamina D in homeostaze kalcija, kot so že omenjeni kalcitonin, placentarni laktogen, prolaktin in osteoprotegerin (35). Dvig koncentracije kalcitonina v drugem trimesečju naj bi imel vlogo pri varovanju materinega skeleta pred preveliko resorpcijo kalcija. Placentarni laktogen in prolaktin naj bi spodbujala tvorbo PTHrP in 1,25(OH)₂D, povečala črevesno absorpcijo kalcija in zmanjšala izločanje kalcija v urin. Osteoprotegerin naj bi prav tako deloval preko zmanjševanja aktivnosti osteoklastov in s tem zmanjševal resorpcijo kalcija iz kosti (35).

1.4. Vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka

Pomanjkanje vitamina D v nosečnosti bi lahko privedlo do različnih skeletnih in izvenskeletnih zapletov (34).

1.4.1. Vpliv na okostje nosečnice

Raziskave nakazujejo, da pomanjkanje vitamina D vpliva na skeletno zdravje nosečnic (34). Indijska raziskava je poročala o nivojih 25(OH)D, serumskih koncentracijah kalcija in fosfata, PTH in alkalne fosfataze pri nosečnicah pred porodom (44). Ugotovili so visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D; kar dve tretjini nosečnic je imelo koncentracijo 25(OH)D manjšo od 37,5 nmol/L. Pri 14 % nosečnic je bila zvišana raven alkalne fosfataze, kar je ob drugih parametrih, kot sta na primer povišan PTH in znižana koncentracija fosfata, značilnost biokemičnega profila osteomalacije. Nobena od teh nosečnic pa ni imela bolečin v kosteh in proksimalne mišične šibkosti, kar bi tudi klinično kazalo na osteomalacijo (44).

1.4.2. Vpliv na okostje ploda

Prav tako so si nasprotujoči dokazi glede vpliva statusa vitamina D matere na razvoj plodovega skeleta (34). Finska študija je obravnavala vpliv koncentracije vitamina D v nosečnosti na vsebnost mineralov v novorojenčkovi golenici, presek golenice in mineralno kostno gostoto te kosti (45). V dve skupini so razdelili 125 novorojenčkov, meja pa je bila mediana vrednost 25(OH)D pri nosečnicah, ki je znašala 42,6 nmol/L. Med skupinama niso ugotovili razlik v mineralni kostni gostoti, so pa imeli novorojenčki mater z višjo koncentracijo vitamina D večji presek golenice in tudi večjo vsebnost mineralov v golenici (45).

V angleški raziskavi so na 424 nosečnicah proučevali vpliv materinega vitamina D na rast stegenice pri plodu (46). V 19. in 34. tednu nosečnosti so opravili 3D-ultrazvok plodove stegenice z meritvami dolžine in preseka distalne metafize stegenice. Izračunali so tudi razmerje med presekom distalne metafize in dolžino stegenice. V 34. tednu so določili koncentracijo vitamina D v materini krvi. Nižje koncentracije vitamina D so bile povezane z večjim presekom distalne stegenice in višjim razmerjem med presekom in dolžino, ne pa tudi s samo dolžino stegenice. Takšni rezultati so primerljivi stanju pri otrocih z rahitisom. Morfologija plodove stegenice bi bila torej lahko uporabna pri določanju tveganja za rahitis v otroštvu (46).

Različne druge klinične in opazovalne študije niso dokazale vpliva nadomeščanja vitamina D nosečim materam na razvoj skeleta pri plodu in vpliva na porodno težo. Potrebna bi bila prospektivna randomizirana raziskava z večjim vzorcem, da bi proučili, kako koncentracija oz. nadomeščanje vitamina D vpliva na razvoj skeleta pri plodu (34). Glede na večino raziskav na ljudeh in živalih je bolj verjetno, da ima pomanjkanje vitamina D pri nosečnicah malo vpliva na razvoj plodovega skeleta in da vitamin D ne vpliva na mineralizacijo skeleta (47).

1.4.3. Zunanjskeletni zapleti pomanjkanja vitamina D

Poročali so o različnih izvenskeletnih zapletih pri materi, plodu in otroku, do katerih bi lahko prišlo ob pomanjkanju vitamina D. Pomanjkanje bi bilo lahko povezano s povečanim tveganjem za nosečnostno sladkorno bolezen, preeklampsijo, zastoj rasti pri plodu, carski rez, bakterijsko vaginozo in s povečanim tveganjem za okužbe spodnjih dihalnih poti pri otrocih (34).

1.4.3.1. Preeklampsija

Ameriška raziskava na 241 nosečnicah (43 primerov in 198 kontrol) je proučevala vpliv pomanjkanja vitamina D v srednji tretjini nosečnosti na razvoj hude preeklampsije (48). Hudo preeklampsijo so definirali kot krvni tlak, višji od 160/110 mmHg, izmerjen dvakrat v razmiku šestih ur, in proteinurijo (1+ ali več od 300 mg v 24-urnem urinu) ali pa 5 g proteinov v urinu v 24 urah ob dvakrat izmerjenem tlaku nad 140/90 mmHg v razmiku šestih ur. Kot kontrolno skupino so uporabili ženske, ki so rodile v terminu. Vzorce krvi za določitev vitamina D so odvzeli med 15. in 20. tednom nosečnosti. Ugotovili so obratno povezavo med koncentracijo 25(OH)D v drugem trimesečju in tveganjem za hudo preeklampsijo. Pri nosečnicah, ki so razvile hudo preeklampsijo, je bila v primerjavi z ženskami, ki so rodile v terminu, mediana vrednost serumske koncentracije 25(OH)D 23 % nižja. Med bolnicami s hudo preeklampsijo je bil večji tudi delež pomanjkanja vitamina D, ki so ga definirali s serumsko koncentracijo, manjšo od 50 nmol/L (48).

Do podobnih ugotovitev je prišel Bodnar s sodelavci v raziskavi, ki je vključevala 274 nosečnic, med katerimi je bilo 55 bolnic s preeklampsijo. 25(OH)D so določili pred 16. tednom nosečnosti. Povprečna koncentracija 25(OH)D pri ženskah, ki so razvile preeklampsijo, je bila 45,4 nmol/L v primerjavi s 53,1 nmol/L v kontrolni skupini, razlika pa je bila statistično značilna (49).

1.4.3.2. Gestacijski diabetes

Vitamin D v nosečnosti naj bi bil povezan tudi s pojavnostjo nosečnostne sladkorne bolezni. Poel in sodelavci so opravili meta analizo sedmih opazovalnih študij, ki so proučevale pomen statusa vitamina D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (50). Ugotovili so pomembno nižjo serumsko koncentracijo 25(OH)D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) v primerjavi z ženskami z normalno glukozno toleranco (50). Prospektivna raziskava na 57 bolnicah z NSB in 114 zdravih nosečnicah, ki so jo opravili Zhang in sodelavci, je razkrila povprečno 20 % nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so razvile NSB (51). Vzorec krvi za vitamin D so odvzeli okoli 16. tedna. Nosečnice s koncentracijo 25(OH)D manj kot 50 nmol/L so imele 3,7-krat večje tveganje za razvoj NSB v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami 25(OH)D, višjimi od 75 nmol/L (51). Po drugi strani še ni znano, ali nadomeščanje vitamina D lahko prepreči nosečniško sladkorno bolezen (52).

Obstajajo različni mehanizmi, preko katerih bi lahko bilo pomanjkanje vitamina D povezano s povečanim tveganjem za NSB (51). Vitamin D lahko s spodbujanjem izražanja inzulinskih receptorjev poveča občutljivost na inzulin. Z vezavo na receptorje na β -celicah trebušne slinavke aktivna oblika 1,25(OH)2D lahko vpliva na njihovo izločanje. Vpliva tudi na dotok kalcija v celice ter s tem na znotrajcelični kalcij, kar je v tkivih, kjer deluje inzulin, pomembno za

znotrajcelične procese, odvisne od inzulina. Možno pa je, da na to obratno povezavo vplivajo tudi drugi dejavniki, kot je na primer fizična aktivnost. Ljudje, ki so bolj telesno dejavni, se dalj časa zadržujejo na soncu in imajo posledično več vitamina D, ki nastaja v koži. Telesna dejavnost pa ščiti pred NSB in razvojem odpornosti na inzulin (51).

1.4.3.3. Vpliv na rast ploda

Različne raziskave so proučevale tudi vpliv vitamina D na rast ploda in poročale o zelo različnih rezultatih. Nekatere niso pokazale prednosti nadomeščanja vitamina D, medtem ko so druge prikazale pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na plodovo težo (34).

Metaanaliza treh raziskav iz leta 2012 je prikazala, da imajo ženske, ki prejemajo nadomestke vitamina D, nižje tveganje, da bodo rodile otroka, lažjega od 2.500 g (53). Ameriška raziskava je predlagala koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/L, kot mejo, pod katero se zviša tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost (54). Nizozemska raziskava pa je prikazala večje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, pri ženskah, ki so imele koncentracijo vitamina D nižjo od 30 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracijo višjo od 50 nmol/L. Vrednosti, višje od 50 nmol/L, so opredelili kot zadostno koncentracijo, vrednosti pod 30 nmol/L pa kot pomanjkanje vitamina D (55). Podobne rezultate so prikazali tudi Bowyer in sodelavci, ki so ugotovili višje tveganje za nizko porodno težo pri nosečnicah s koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/L (56). Pittsburška raziskava pa je pokazala najnižje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, v območju koncentracij med 60 in 80 nmol/L. Povezava med koncentracijo 25(OH)D in tveganjem za rojstvo otroka, majhnega za nosečnostno starost, je bila v obliki črke U (57). Medtem pa je Mehta s sodelavci poročal, da koncentracija vitamina D, nižja od 80 nmol/L, ni povezana s povečanim tveganjem za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, nizko porodno težo in prezgodnji porod (58).

1.4.3.4. Vpliv na imunski sistem matere

Vitamin D naj bi vplival tako na prirojeni kot na pridobljeni imunski sistem (38). Liu in sodelavci so pokazali, da pride v sistemu prirojene imunosti preko aktivacije receptorja, podobnega genu Toll (angl. Toll-like receptor, TLR) na površini monocitov in makrofagov ob vdoru mikrobov do od vitamina D odvisnega nastajanja protimikrobnega peptida katelicidina (59). V makrofagih in monocitih je prišlo do pretvorbe iz 25(OH)D v 1,25(OH)2D preko 1 α -hidroksilaze. Protimikrobna pot preko TLR je bila odvisna od 25(OH)D. V primerih nizke koncentracije 25(OH)D prepis mRNA katelicidina ni bil mogoč, ob nadomeščanju vitamina D pa je bil prepis mRNA, ki ga je sprožil ligand TLR2/1, ponovno mogoč (59). Specifični odseki DNA – VDRE, ki se prepisujejo ob vezavi vitamina D na receptor, so prisotni v promotorju gena za katelicidin. Sposobnost za vzbuditev izražanja katelicidina imata tako aktivna oblika 1,25(OH)2D kot tudi

25(OH)D (38). Podobno raziskavo je opravil Fabri s sodelavci (60). Poročali so o od vitamina D odvisni aktivnosti limfocitov T, ki preko sproščanja interferona γ (IFN γ) vzbudijo tvorbo protimikrobnega peptida katelicidina in aktivirajo dozorevanje fagosomov, ter o od vitamina D odvisni protimikrobni aktivnosti proti *Mycobacterium tuberculosis* v človeških makrofagih. IFN γ preko interleukina 15 aktivira pretvorbo 25(OH)D v 1,25(OH)₂D preko 1 α -hidroksilaze v monocitno-makrofagnem sistemu. Aktivacija receptorja za vitamin D vodi v nastajanje fagosomov in nastajanje protimikrobnih peptidov, kar omogoči obrambo pred mikrobi. Ugotovili so, da pride do takšne, od IFN γ odvisne, imunosti v primerih zadostne koncentracije vitamina D, medtem ko v primeru pomanjkanja vitamina D ne pride do takšne zaščite. Ob nadomeščanju vitamina D je prišlo do povrnitve protimikrobne aktivnosti, nastajanja protimikrobnih peptidov ter zlivanja fagosomov in lizosomov (60).

Bodnar s sodelavci je obravnaval pomen statusa vitamina D v povezavi s tveganjem za bakterijsko vaginozo v nosečnosti (61). Bakterijsko vaginozo je imelo 23 % žensk s serumskimi koncentracijami vitamina D, višjimi od 80 nmol/L, v primerjavi s 57 % žensk s koncentracijami, nižjimi od 29 nmol/L. Ob izboljšanju statusa vitamina D se je zmanjšala tudi pojavnost bakterijske vaginoze (61).

Vitamin D ima torej vpliv na procese prirojene imunosti, kjer pride do aktivacije TLR na makrofagih, monocitih in epitelnih celicah različnih organov. Ob aktivaciji tega receptorja pride do nastajanja različnih reaktivnih kisikovih spojin in protimikrobnih peptidov, med katere spada tudi katelicidin. V epitelnih celicah in mieloidnih celicah 1,25(OH)₂D aktivira nastajanje protimikrobnih peptidov. Receptor za vitamin D in 1 α -hidroksilaza se nahajata v makrofagih in epitelnih celicah, kar pomeni, da lahko vitamin D vpliva na funkcijo teh celic in da lahko te celice tvorijo aktivno obliko vitamina D. Ob poškodbi epitelnih celic ali pri vdoru mikrobov v makrofage pride do aktivacije TLR, ki aktivira prepis genov za 1 α -hidroksilazo in genov za receptor vitamina D. Za nastajanje potrebnih količin 1,25(OH)₂D je treba vzdrževati ustrezno koncentracijo 25(OH)D.

Vitamin D pa vpliva tudi na procese pridobljene imunosti. Ti vključujejo dejavnost antigen-predstavitvenih celic, ki predstavijo antigen limfocitom T in B, ki posledično tvorijo protitelesa in citokine. Z delovanjem vitamina D so ti procesi na različne načine zavrti (62). 1,25(OH)₂D blokira proliferacijo T celic pomagalk, ki lahko aktivirajo makrofage z nastajanjem IFN- γ in IL-2. S tem je zavrti proliferacija T celic in privabljanje novih T celic. Prav tako aktivna oblika vitamina D zavira pretvorbo limfocitov B v plazmatke in nastajanje protiteles. Te aktivnosti vitamina D naj bi bile koristne pri preprečevanju avtoimunskih procesov. Nadomeščanje 1,25(OH)₂D je v različnih eksperimentalnih študijah preprečilo ali zdravilo različna avtoimunska

obolenja, kot so na primer multipla skleroza, avtoimuna sladkorna bolezen in vnetni artritis (62).

1.4.3.5. Vpliv na imunski sistem otroka

Camargo in sodelavci so poročali o obratni povezavi med koncentracijo vitamina D v nosečnosti in tveganjem za okužbo dihalnih poti pri novorojenčkih (63). Belderbos s sodelavci je proučeval vpliv pomanjkanja vitamina D na razvoj bronhiolitisa, povzročene z respiratornim sincicijskim virusom (64). Ugotovili so, da so imeli novorojenčki s koncentracijami 25(OH)D, nižjimi od 50 nmol/L, šestkrat večje tveganje za razvoj okužbe spodnjih dihalnih poti z respiratornim sincicijskim virusom v prvem letu starosti v primerjavi z novorojenčki, rojenimi s koncentracijami nad 75 nmol/L (64). O takšni povezavi so poročali tudi Roth in sodelavci (65). Primerjali so koncentracije vitamina D pri otrocih z akutno okužbo spodnjih dihalnih poti in kontrolno skupino, in ugotovili, da so imeli otroci z okužbo nižjo povprečno vrednost vitamina D kot kontrolna skupina (65). Proučevali so tudi vpliv vitamina D na prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka (58). Otroci mater, ki so imele nizke koncentracije vitamina D med 12. in 27. tednom nosečnosti, so imeli v starosti šestih tednov 50 % višje tveganje za prenos HIV z matere na otroka. Otroci mater s pomanjkanjem vitamina D, ki so bili v starosti šestih tednov neokuženi, pa so imeli dvakrat višje tveganje za prenos okužbe v obdobju dojenja (58).

Obravnavali so tudi vpliv vitamina D na razvoj alergijskih bolezni, kot so atopija, astma in seneni nahod. V angleški raziskavi niso prikazali vpliva nizkih koncentracij vitamina D v 34. tednu nosečnosti na kasnejši razvoj astme ali senenega nahoda pri otrocih, starih eno, tri in šest let (66). Jones in sodelavci so ugotovili, da je tveganje za razvoj ekcema večje pri otrocih s popkovnično koncentracijo vitamina D, nižjo od 50 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imeli koncentracije višje od 75 nmol/L (67). O drugačnih rezultatih so poročali Gale in sodelavci (68). V njihovi raziskavi je bilo tveganje za astmo v starosti devetih let in ekcem v starosti devetih mesecev večje pri otrocih mater, ki so imele v pozni nosečnosti koncentracije vitamina D višje od 75 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracije nižje od 30 nmol/L (68). Do podobnih rezultatov so prišli tudi finski raziskovalci. Ugotovili so, da nadomeščanje vitamina D v otroštvu poveča tveganje za alergijski rinitis in atopijo kasneje v življenju (69).

1.5. Zadostne koncentracije vitamina D v nosečnosti

Mnenja glede najugodnejših koncentracij vitamina D v nosečnosti se razlikujejo. Skupina 25 strokovnjakov na področju vitamina D je na podlagi obstoječih dokazov predlagala najugodnejšo koncentracijo 25(OH)D v nosečnosti nad 75 nmol/L. Nad to koncentracijo naj bi bili doseženi ugodni vplivi vitamina D na okostje in drugi izvenskeletni učinki. Predlagani dnevni odmerek vitamina D za doseganje teh koncentracij je 1.500–2.000 mednarodnih enot (IE) (70). Mednarodno Endokrinološko združenje (Endocrine society, Washington DC, ZDA) je prav tako predlagalo koncentracijo 75 nmol/L kot mejo, nad katero lahko pričakujemo ugodne izvenskeletne učinke vitamina D in ustrezno absorpcijo kalcija (71). Sicer je pomanjkanje vitamina D v nosečnosti v večini raziskav določeno kot koncentracija krožečega 25(OH)D pod 50 nmol/L, koncentracije med 50 in 80 nmol/L pomenijo nezadostno koncentracijo, koncentracije nad 80 nmol/L pa zadostno koncentracijo vitamina D (41). Medicinski inštitut ZDA (Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington DC, ZDA) pa je za ustrezno zdravje kosti in homeostazo kalcija pri odraslih kot primerno navedel koncentracijo 25(OH)D 50 nmol/L ali več (72).

Različne raziskave so razkrile, da imajo v razvitih državah ženske s temnejšo poltjo in iz tistih kultur, ki nosijo več oblačil, največkrat pomanjkanje vitamina D (34). Ameriška raziskava iz leta 2002 je prikazala, da ima koncentracije vitamina D, nižje od 37,5 nmol/L, v ZDA kar 42 % temnopoltih žensk v reproduktivni dobi (73). V drugi ameriški raziskavi so ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijo pod 20 nmol/L pri kar 68,3 % temnopoltih nosečnic. Tako nizke koncentracije vitamina D so bile pri belopoltnih nosečnicah prisotne samo v 18,8 % (74). Melanin se je namreč evolucijsko razvil kot zaščita pred UV žarki pri ljudeh, živečih v ekvatorialnem področju (75). Še vedno pa tudi temno pigmentirana koža prepušča minimalno količino UVB žarkov, ki pri temnopoltih Afričanin, stalno izpostavljenih močnemu soncu, zadošča za tvorbo primerne količine vitamina D v koži. Temnopoltni ljudje, ki so kasneje migrirali na območja večje zemljepisne širine in prevzeli tudi tamkajšnji način oblačenja, pa imajo zato pogosteje prisotno pomanjkanje vitamina D (75). Različne raziskave po svetu so poročale o zelo različni pojavnosti hudega pomanjkanja vitamina D v nosečnosti. Koncentracije, nižje od 25 nmol/L, so ugotovili pri 61 % nosečnic na Novi Zelandiji, 80 % v Iranu, 18 % v Veliki Britaniji, 25 % v Združenih arabskih emiratih, 60-84 % med priseljenkami na Nizozemskem in 89,5 % na Japonskem (34, 38). Koncentracije, nižje od 30 nmol/L, so ugotovili tudi pri 40,7 % nosečnic na Kitajskem (76). Po drugi strani pa so na Danskem poročali o koncentracijah vitamina D 13-24 nmol/L le pri 1,4-4,3 % nosečnic (77).

Po trenutno dosegljivih podatkih v Sloveniji še ni bila objavljena raziskava, ki bi proučevala koncentracije vitamina D pri nosečnicah niti pri kateri izmed drugih rizičnih skupin, prav tako pa ne v različnih časovnih obdobjih oziroma letnih časih.

1.6. Smernice za nadomeščanje vitamina D

Hollis in sodelavci so v svoji randomizirani raziskavi primerjali vpliv nadomeščanja vitamina D v različnih količinah na status vitamina D (41). V raziskavo so vključili nosečnice pod 16. tedni nosečnosti. Vse nosečnice so prejemale dnevno dve tabletki. Osnovni dozi 400 IE vitamina D je bil dodan v prvi skupini placebo, v drugi skupini vitamin D v dozi 1.600 IE in v tretji skupini vitamin D v dozi 3.600 IE. Pred dodajanjem so izmerili koncentracijo krožečega vitamina D in vse nosečnice s koncentracijami od 100 nmol/L do 150 nmol/L vključili v skupini, ki sta prejemali 4.000 IE ali 2.000 IE, ženske z začetnimi koncentracijami nad 150 nmol/L pa so bile vključene v skupino, ki je prejemala 400 IE. Koncentracijo 25(OH)D so ponovno izmerili en mesec pred porodom in ob porodu. Najvišji nivo 25(OH)D je bil dosežen v skupini, ki je prejemala 4.000 IE. Povprečna koncentracija vitamina D en mesec pred porodom je bila pri tej skupini 118,5 nmol/L v primerjavi s 105,4 nmol/L pri skupini, ki je prejemala 2000 IE, in 79,4 nmol/L v skupini, ki je prejemala 400 IE. Zadostno koncentracijo vitamina D ob porodu, ki so jo definirali kot 80 nmol/L ali več, so ugotovili pri 50 % žensk, ki so prejemale 400 IE, 70,8 % tistih, ki so prejemale 2.000 IE, in 82 % nosečnic, ki so prejemale 4.000 IE vitamina D dnevno. Zaključili so, da je nadomeščanje 4.000 IE najbolj učinkovito in z njim varno dosežemo ustrezen status vitamina D pri novorojenčku in materi. Nadomeščanje v takšnih količinah je povezano tudi z največjo produkcijo 1,25(OH)2D (41). Ista raziskovalna skupina je ugotovila, da nadomeščanje vitamina D v odmerku 4.000 IE zniža tveganje za prezgodnji porod, preeklampsijo in NSB (78).

Nekatere raziskave nakazujejo, da želeno koncentracijo vsaj 50 nmol/L 25(OH)D kljub nadomeščanju visokih doz vitamina D težko dosežemo v skupinah z visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D (35). V angleški raziskavi iz leta 2002 je sodelovalo 80 nosečnic iz ne-evropskih etničnih manjšin, ki so imele pri prvem pregledu v nosečnosti koncentracijo vitamina D nižjo od 20 nmol/L. Pri teh nosečnicah so nadomeščali vitamin D v dozi 800 IE, ki so jo nato v 36. tednu povečali na 1600 IE, če je bila koncentracija vitamina D še vedno nizka. Kljub nadomeščanju visokih koncentracij vitamina D se je povprečna koncentracija 25(OH)D povečala s 14,4 nmol/L samo na 28,5 nmol/L (79). Yu in sod. so v svoji prospektivni randomizirani raziskavi primerjali različne režime nadomeščanja vitamina D. 180 nosečnic različnih rasnih pripadnosti so v 27. tednu gestacije randomizirali v tri skupine. V prvi nosečnice niso prejemale dodatkov vitamina D, v drugi so prejemale dnevno dozo 800 IE od 27. tedna do poroda, v tretji skupini pa so prejele enkratno dozo 200000 IE vitamina D. Koncentracijo vitamina D so merili nosečnicam v 27. tednu in ob terminu ter v popkovnični krvi. Srednja koncentracija vitamina D ob terminu je bila 27 nmol/L pri ženskah, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, 34 nmol/L pri ženskah z enkratno dozo in 42 nmol/L pri ženskah z dnevno dozo nadomestkov vitamina

D. Podobne statistično značilne razlike med skupinami so ugotovili pri vrednostih vitamina D v popkovnični krvi. Kljub temu pa je zadostno koncentracijo nad 50 nmol/L doseglo le 30 % nosečnic, ki so prejemale dnevne nadomestke 800 IE vitamina D (80).

Randomizirana raziskava iz Združenih arabskih emirатов je primerjala nadomeščanje 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE vitamina D (81). Vitamin D so nadomeščali od naključne razvrstitve, med 12. in 16. tednom nosečnosti, do poroda. Koncentracije v materini in popkovnični krvi so bile pomembno višje v skupinah, ki so prejemale 2.000 IE oz. 4.000 IE (34, 81).

Avstralska raziskava je proučevala vpliv nadomeščanja vitamina D v visokih odmerkih nosečnicam, ki so imele med prvim obiskom v posvetovalnici med 12. in 16. tednom nosečnosti izmerjeno koncentracijo vitamina D nižjo od 75 nmol/L. Nosečnice, ki so prejemale 2000-4000 IE vitamina D dnevno, so imele ob porodu višjo koncentracijo vitamina D v primerjavi s tistimi, ki nadomestkov niso prejemale (71 nmol/L v primerjavi s 36 nmol/L). Prav tako so imeli novorojenčki nosečnic, ki so prejemale nadomestke, statistično značilno višjo koncentracijo vitamina D (81 nmol/L v primerjavi z 42 nmol/L) (82).

Meta-analiza trinajstih randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so skupno obravnavale 2299 nosečnosti, je prikazala, da je nadomeščanje vitamina D povezano z višjim nivojem krožečega vitamina D pri materi ob terminu, višjo porodno težo in dolžino novorojenčka, niso pa ugotovili povezave med nadomeščanjem vitamina D in incidenco zastoja plodove rasti, nosečniške sladkorne bolezni, preeklampsije, nizke porodne težo, prezgodnjega poroda in carskih rezov (83).

Kanadske smernice svetujejo nadomeščanje nosečnicam 2.000 IE vitamina D dnevno ter nadomeščanje dojenčkom 400 IE dnevno v času dojenja, slednje pa zadošča le v primeru, da se novorojenček rodi z normalno koncentracijo vitamina D (84). Ameriške smernice prav tako priporočajo nadomeščanje 400 IE vsem dojenčkom, rojenim z normalno koncentracijo vitamina D (72). Najugodnejše koncentracije vitamina D v serumu matere in otroka (nad 80 nmol/L) pa naj bi bilo mogoče doseči tudi z dnevnim nadomeščanjem 4.000 IE vitamina D doječim materam (72). Sicer ameriška priporočila priporočajo dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za nosečnice 600 IE in maksimalni odmerek 4.000 IE. Povprečen potreben odmerek je ocenjen na 400 IE vitamina D dnevno (72).

Tudi po slovenskih smernicah je priporočen dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za dojenčke 400 IE (85). Smernic za nadomeščanje vitamina D nosečnicam v Sloveniji še nimamo.

2. Namen raziskave in rezultati

Namen naše raziskave je bil dobiti vpogled v stanje vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji. Ugotoviti smo želeli, kakšno je stanje vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, in kako letni čas vpliva na koncentracijo vitamina D. Raziskati smo želeli tudi korelacijo med koncentracijami vitamina D v serumu nosečnic in v popkovnični krvi. Zanimalo nas je tudi, kako različni parametri, kot so letni čas poroda, izpostavljenost soncu, število sončnih ur in temperatura zraka v mesecu pred porodom, jemanje prehranskih nadomestkov in prehranske navade, kot so uživanje rib in mlečnih izdelkov, vplivajo na nivo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih.

Raziskava je bila prospektivne opazovalne narave. V raziskavo smo vključili po 100 nosečnic, ki so prišle roditi v mariborsko porodnišnico v vsakem izmed štirih letnih časov. Za opazovalne mesece smo izbrali mesece ob koncu vsakega izmed štirih letnih časov. Mesec september je predstavljal poletno skupino, december jesensko, marec zimsko in junij pomladno skupino. Vzorec nosečnic in novorojenčkov smo poskušali dobiti znotraj enega meseca. V kolikor nam to zaradi neenakomerne razporeditve porodov ni uspelo, smo čas zbiranja vzorca podaljšali do vključitve 100 nosečnic. V raziskavo smo vključili nosečnice kavkazijske rase, ki so živele na širšem področju Maribora in so podpisale osveščen pristanek. V raziskavo nismo vključili nosečnic, ki v raziskavi niso želele sodelovati, ter nosečnic z ledvičnimi in duševnimi boleznimi. Osveščen pristanek so nosečnice podpisale pred porodom.

Raziskava je potekala v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor septembra 2013, decembra 2013, marca 2014 in junija 2014. Vključenih je bilo 100 porodnic in 100 novorojenčkov septembra 2013, 99 porodnic in 100 novorojenčkov decembra 2013 (en par dvojčkov), 100 porodnic in 102 novorojenčka marca 2014 (dva para dvojčkov) in 99 porodnic in 100 novorojenčkov junija 2014 (en par dvojčkov). Skupno število udeleženih porodnic in novorojenčkov je bilo 398 oz. 402.

Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah v celotni skupini je bila 43,7 nmol/L. Hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 25 nmol/L je imelo 23,6 % nosečnic, pomanjkanje s koncentracijami 25 - 50 nmol/L 41,5 % nosečnic, nezadostne koncentracije vitamina D z vrednostmi 50 - 80 nmol/L 27,9 %, zadostne koncentracije nad 80 nmol/L pa le 7,0 % nosečnic. Koncentracijo vitamina D več kot 75 nmol/L, priporočeno s strani Endokrinološkega združenja, je doseglo le 9,5 % vseh nosečnic, pri čemer smo ugotavljali značilne razlike med skupinami glede na letni čas. V junijski skupini je priporočene koncentracije doseglo 29 %, v marčevski skupini pa le 1 % nosečnic.

Povprečna koncentracija vitamina D pri novorojenčkih je bila 55,2 nmol/L. V vseh štirih skupinah smo opazili višje vrednosti vitamina D pri novorojenčkih v primerjavi

z nosečnicami, pri čemer je bila ta razlika najbolj očitna v prvih dveh skupinah, ko je znašala približno 20 nmol/L. V celotnem vzorcu in v vseh štirih skupinah posebej smo opažali močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materah in novorojenčkih.

V raziskavi smo od novonastalih bolezni v nosečnosti natančneje analizirali pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni in nosečnostne hipertenzije ter okužb. Koncentracija vitamina D pri našem vzorcu nosečnic ni vplivala na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, urejene z dieto ali z inzulinom, povišanega krvnega tlaka, preeklampsije ali okužb v nosečnosti. Z analizo smo ugotovili, da so imele ženske, ki so rodile prezgodaj, statistično značilno nižjo koncentracijo vitamina D v primerjavi s tistimi, ki so rodile v terminu. Koncentracija vitamina D ni vplivala na pojavnost zastoja plodove rasti v maternici, ploda, velikega za nosečnostno starost, medenične vstave, oligohidramnija ali polihidramnija. Ugotovili smo statistično značilno nižje koncentracije vitamina D pri ženskah, ki so rodile s carskim rezom.

S statistično analizo nismo ugotovili korelacije med vitaminom D v popkovnični krvi in porodno težo, dolžino in obsegom glavice. Koncentracija vitamina D pri materi na našem vzorcu ni vplivala na rast ploda, pojavnost zlatenice, okužb, zlomov kosti, anomalij in displazije kolkov pri novorojenčkih.

3. Zaključek

Koncentracije vitamina D pri nosečnicah v naši raziskavi so bile nižje od vrednosti, priporočenih s strani Endokrinološkega združenja. Priporočeno koncentracijo 75 nmol/L je doseglo le 9,5 % nosečnic. Skoraj četrtnina vseh udeleženih nosečnic je imela zelo hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 25 nmol/L, pomanjkanje vitamina D z vrednostmi pod 50 nmol/L pa smo beležili pri kar 65,1 % vseh nosečnic.

Pri novorojenčkih smo v vseh štirih skupinah paradoksalno ugotovili višjo povprečno koncentracijo vitamina D kot pri nosečnicah. Približno četrtnina novorojenčkov je imela zadostne koncentracije vitamina D nad 75 nmol/L.

V vseh štirih skupinah smo opažali močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materi in v popkovnični krvi.

Med posameznimi letnimi časi smo ugotovili značilno razliko v koncentraciji vitamina D. Najvišje povprečne koncentracije vitamina D ob porodu so imele nosečnice, ki so rodile v junijski skupini, najnižje pa nosečnice v marčevski skupini. Glede na letni čas poroda smo ugotovili statistično značilne razlike v pogostnosti hudega pomanjkanja, pomanjkanja, nezadostnih koncentracij in zadostnih koncentracij vitamina D pri nosečnicah. Zadostne koncentracije vitamina D (nad 75 nmol/L) je imelo v junijski skupini 20,2 % nosečnic, v marčevski skupini pa le 1 % nosečnic. Vrednosti vitamina D pri nosečnicah so pozitivno korelirale s številom ur sončne svetlobe in povprečno temperaturo zraka 30 dni pred porodom.

Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah, ki so jemale prehranske nadomestke z vitaminom D, je bila statistično značilno višja v primerjavi z nosečnicami, ki teh prehranskih nadomestkov niso jemale. Med nosečnicami, ki so jemale prehranske nadomestke z vitaminom D, jih je imelo zadostne koncentracije vitamina D (nad 75 nmol/L) 14,9 %, pri nosečnicah, ki prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D niso jemale, pa jih je zadostne koncentracije vitamina D doseglo le 6,3 %. Uživanje rib in mlečnih izdelkov med nosečnostjo ni imelo pomembnega vpliva na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.

Koncentracija vitamina D je bila višja pri nosečnicah, ki so se v času nosečnosti več sončile. Pri tem sta bila pomembna tako pogostnost sončenja kakor tudi trajanje ene epizode sončenja. Slednje je poleg jemanja prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D ostalo statistično značilno tudi v multivariatni analizi dejavnikov, ki so vplivali na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.

Literatura:

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 4–18.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–48.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
4. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 3–19.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
6. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2–19.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 80–9.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3) 1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888–94.
9. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, et al. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 73–80.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456–92.
11. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 73–6.
12. Christakos S, Dhawan P, Porta A, et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 25–9.
13. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062–72.
14. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 109–13.
15. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 2006; 70: 654–9.
16. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 10–9.
17. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol* 2005; 18: 5–8.
18. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713–6.
19. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362–71.
20. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
21. Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 315–22.
22. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611–5.
23. Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012; 109: 359–63.
24. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010; 51: 228–33.
25. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012; 98: 609–14.
26. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–54.
27. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29: 636–45.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–11.
29. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502–8.
30. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1301–10.
31. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med* 2011; 364: 1385–7.
32. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009; 15: 438–49.
33. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 127–36.
34. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health* 2013; 5: 333–43.
35. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 202: e421–e429.
36. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. *PLoS One* 2013; 8: e74068.
37. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520S–528S.

38. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208-30.
39. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, et al. The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 309-14.
40. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263-71.
41. Hollis BW, Johnson D, Hulsev TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341-57.
42. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem* 2009; 284: 14838-48.
43. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene. *J Biol Chem* 2009; 284: 11059-69.
44. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060-4.
45. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1749-57.
46. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 14-9.
47. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520S-528S.
48. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5105-9.
49. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-22.
50. Poel YH, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 465-9.
51. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3: e3753.
52. Burriss HH, Camargo CA Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 451.
53. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008873.
54. Burriss HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 581-6.
55. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104: 108-17.
56. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 372-7.
57. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010; 140: 999-1006.
58. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis* 2009; 200: 1022-30.
59. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
60. Fabri M, Stenger S, Shin DM, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med* 2011; 3: 104ra102.
61. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139: 1157-61.
62. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
63. Camargo CA, Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127: e180-e187.
64. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: e1513-e1520.
65. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010; 99: 389-93.
66. Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012; 67: 950-6.
67. Jones AP, Palmer D, Zhang G, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics* 2012; 130: e1128-e1135.
68. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
69. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
70. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709-15.

71. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
72. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 633–8.
73. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–94. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187–92.
74. Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32°N. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 917428.
75. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 51–108.
76. Xiao JP, Zang J, Pei JJ, et al. Low maternal vitamin D status during the second trimester of pregnancy: a cross-sectional study in Wuxi, China. *PLoS One* 2015; 10: e0117748.
77. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med* 2011; 40: 57–61.
78. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 128–139.
79. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *BJOG* 2002; 109: 905–8.
80. Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 685–90.
81. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, et al. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2337–46.
82. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, et al. Maternal Vitamin D Supplementation During Pregnancy Prevents Vitamin D Deficiency in the Newborn: An Open Label Randomised Controlled Trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015. In press 2015.
83. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015. In Press 2015
84. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 583–98.
85. Bratanič B, Fidler Mis N, Hlastan Ribič C, et al. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010.

ANALIZA KLINIČNO POMEMBNIH STRUKTURNIH GENOMSKIH VARIABILNOSTI PRI SLOVENSКИH OTROCIH Z NEPOJASNJENIM RAZVOJNIM ALI DUŠEVNIM ZAOSTANKOM, S PRIROJENIMI NEPRAVILNOSTMI IN Z MOTNJAMI AVTISTIČNEGA SPEKTRA

Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem., Laboratorij za medicinsko genetiko, UKC Maribor



IZVLEČEK

Izhodišče: Kljub intenzivni genetski obravnavi otrok z razvojno–nevrološki motnjami pri skoraj polovici obravnavanih ostaja vzrok motnje še vedno nepojasnen. V zadnjih dveh desetletjih je uvedba tehnologije molekularne kariotipizacije bistveno izboljšala razumevanje genetskega vpliva na nastanek razvojno–nevroloških motenj, saj metoda omogoča odkrivanje novih strukturnih genomske variabilnosti (SGV) v smislu mikrolecij in mikroduplicacij. Te spremembe so del normalne diverzitete človeškega genoma (benigni SGV), lahko pa so vzrok nastanka različnih motenj in bolezni (patološki SGV). Uvedba molekularne kariotipizacije v diagnostiki razvojno–nevroloških motenj je bistveno povečala število posameznikov, pri katerih so lahko določili genetski vzrok nastanka motnje, zato je postala metoda izbora pri diagnosticiranju otrok z duševno manjrazvitostjo (DM), z razvojnim zaostankom (RZ), s prirojenimi nepravilnostmi in z motnjami avtističnega spektra (MAS).

Metode: Izvedli smo oceno molekularne kariotipizacije kot diagnostične metode, saj sedaj v ta slovenski populaciji ni bila izvedena. V našo raziskavo smo zato vključili 159 otrok z MAS in 126 otrok z DM/RZ.

Rezultati: V prvi skupini smo lahko odkrili genetski vzrok motnje pri 12,6 % preiskovancev. Pri otrocih z DM/RZ smo patološke SGV določili pri 15 % analiziranih. Natančnega kliničnega pomena analiziranega SGV nismo mogli določiti pri 7 % otrok z MAS in 10 % otrok z DM/RZ.

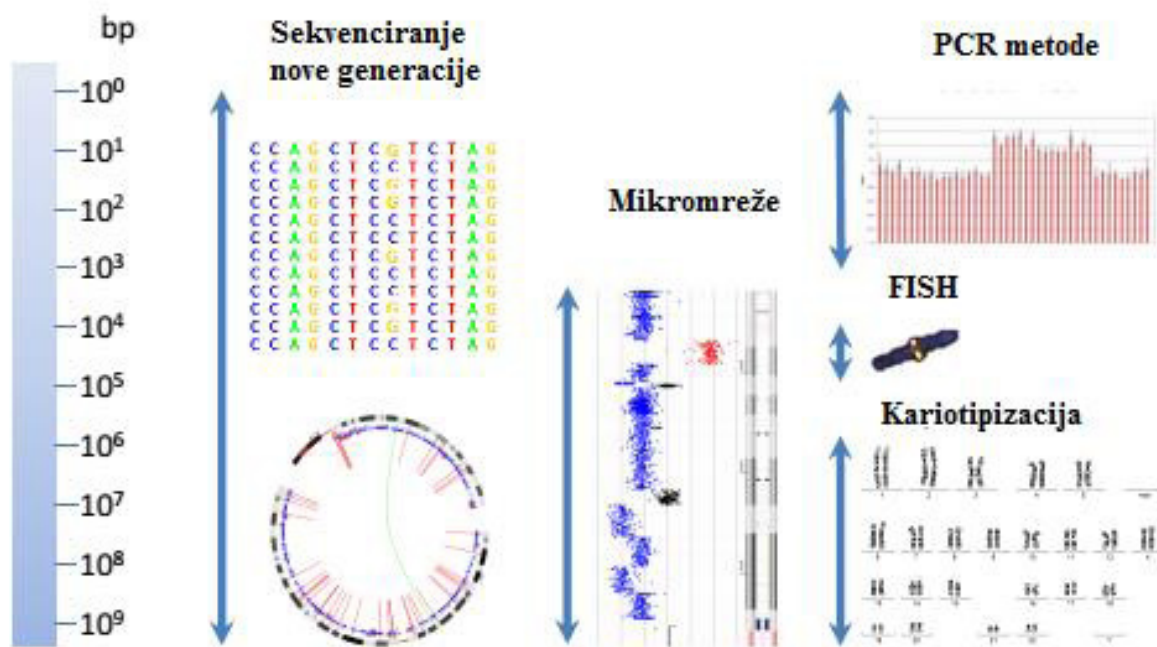
Zaključki: Študija dokazuje pomembno vlogo molekularne kariotipizacije v diagnostiki razvojno–nevroloških motenj. Brez tovrstne analize bi genetski vzrok nastanka motnje pri kar 39 slovenskih otrocih, ki so sodelovali v naši preiskavi, ostal nepojasnen. Pojasnitev nastanka motnje in s tem boljša nadaljnja obravnava bolnika ter lažje genetsko svetovanje so bili prav gonilna sila celotne raziskave.

1 UVOD

Duševna manjrazvitost (DM), razvojni zaostanek (RZ) in motnje avtističnega spektra (MAS) so heterogene razvojno–nevrološke motnje. Čeprav gre za različne motnje, pogosto najdemo nekatera klinična prekrivanja, ki kažejo na možno delno skupno etiologijo. Omenjene motnje so povezane z nepravilnostmi v rasti ali razvoju možganov, kar se lahko pri posamezniku odrazi s primanjkljaji na kognitivnem, nevrološkem ali psihiatričnem področju (1). Ocenjuje se, da je 1–3 % novorojenih otrok duševno manjrazvitih (2). DM je pogosto povezana z drugimi prirojenimi nepravilnostmi ali dismorfizmi, prav tako sta lahko DM in/ali RZ sestavni del MAS (3,4). Prav fenotipsko prekrivanje med posameznimi motnjami je znanstvenike vodilo k razmišljanju, da so lahko nekateri vzroki za nastanek motenj skupni in so pogosto odraz genomske spremembe (1). Z uporabo klasičnih diagnostičnih metod genetskega vzroka pri skoraj polovici obravnavanih primerov niso mogli določiti (5). Razumevanje genetskega vpliva na nastanek razvojno–nevroloških motenj je bistveno izboljšala uporaba tehnologije molekularne kariotipizacije (6,7,8). Molekularna kariotipizacija namreč omogoča odkrivanje primanjkljajev in presežkov genetskega materiala v celotnem človeškem genomu z visoko resolucijo. Z uporabo te metode lahko določimo klinično pomembne strukturne genomske variabilnosti (SGV) pri DM v 12–19 % primerov, kar pojasni dodatnih 10 % primerov več kot z uporabo klasične kariotipizacije (9,10). Prav tako so klinično pomembni SGV prisotni pri 10 % otrok z MAS (11). Prav boljši diagnostični izplen metode je bil odločilen, da je molekularna kariotipizacija postala prva metoda pri diagnosticiranju preiskovancev z RZ, DM, s prirojenimi nepravilnostmi in z MAS (6,10). Sistematična raziskava SGV pri slovenskih otrocih z razvojno–nevrološki motnjami do sedaj ni bila izvedena. Vendar pa je ta smiselna, saj lahko z njo ocenimo pogostost tovrstnih genomske spremembe pri slovenskih otrocih. Poleg tega lahko z raziskavo SGV določimo genetski vzrok za nastanek nekaterih do sedaj še nepojasnenih primerov razvojno–nevroloških motenj.

1.1 Strukturne genomske variabilnosti in razvojno nevrološke motnje

Strukturne genomske variabilnosti (SGV) so bile prvotno opredeljene kot duplikacije, delecije, insercije, inverzije in translokacije določenih segmentov genoma. Po velikosti so veljale za spremembe, večje od 1.000 baz (kb), njihova velikost pa se lahko giblje tudi do nekaj 1.000.000 baz (Mb) (12). Novejše analize celotnega genoma, ki omogočajo proučevanje genoma do posamezne baze natančno, so spremenile klasifikacijo teh sprememb. Tako danes v skupino SGV uvrščamo vse spremembe, večje od 50 baz (13). Ker SGV zajemajo različne tipe genomske spremembe različnih velikosti, se za njihovo odkrivanje in proučevanje uporabljajo različne tehnike (14) (Slika 1).



Slika 1: Pregled citogenetskih in molekularnih metod s katerimi lahko določimo SGV. Na sliki je shematsko prikazan razpon velikosti SGV in vrsta metode, s katero jih lahko določimo.

Benigne SGV najdemo pri splošni populaciji ljudi in so del normalne raznolikosti genoma. Genom posameznika lahko vsebuje do tisoč benignih SGV (15). Najlažje si predstavljamo benigne SGV pri RHD faktorju krvnih skupin. Variacija v številu kopij gena RHD določa, ali smo RHD pozitivni ali negativni (16). Sporadične bolezni so prav tako lahko posledica prisotnosti dveh ali več benignih SGV, ki so bili podedovani od obeh staršev, njihova kombinacija pa povzroči določen bolezenski fenotip (17). Medtem ko so benigni SGV po navadi podedovane genomske spremembe, so na novo nastale (de novo) ali zelo redke podedovane spremembe pogosto povzročitelji bolezni – patološki SGV (18). Fenotipske spremembe, ki nastanejo zaradi prisotnih patoloških SGV, se razlikujejo glede na njihov mehanizem delovanja, mnogokrat pa posledice delovanja ostanejo nepojasnjene. Patološki SGV vplivajo na gensko ekspresijo, spremembe kromatina, motijo regulatorne elemente (19) ali delujejo na daljavo celo nekaj Mb v stran od prizadetega gena (20). Več kot polovica do zdaj odkritih patoloških SGV ne vključuje prizadetega gena, kar kaže na njihovo transregulatorno funkcijo (21).

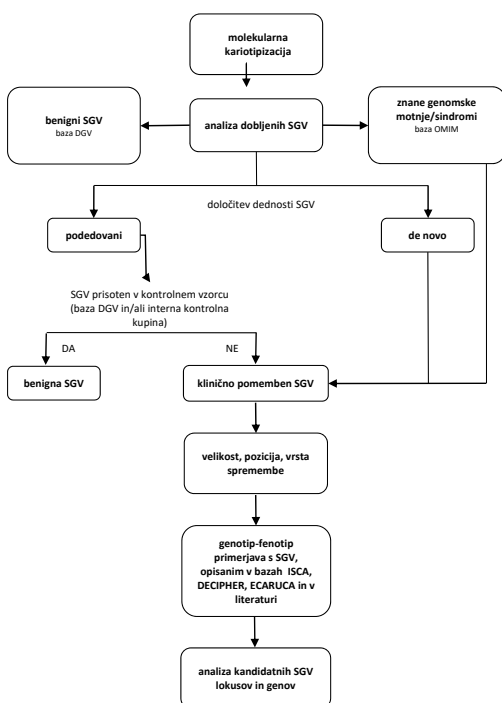
1.2 Mikrodelecijski in mikroduplicacijski sindromi

Delecije ali duplikacije (oz. SGV) v kodirajočem delu navadno vplivajo na spremembo v številu kopij gena (ang. dosage sensitive genes), kar neposredno vpliva na njihovo ekspresijo. Načeloma je vpliv SGV na klinično sliko nosilca spremembe odvisen od velikosti spremembe, števila in vrste genov, ki jih sprememba prizadene, in mehanizma dedovanja. SGV navadno ne povzročajo monogenjskih bolezni, ampak gre za sindrome t.i. »sklopa sosednjih genov« s kompleksnim kliničnim izidom (8). S pomočjo molekularne kariotipizacije so z mapiranjem mikrodelecij oz. mikroduplicacij tako odkrili številne gene, ki so povzročitelji bolezenskega stanja.

1.3 Interpretacija strukturnih genomskih variabilnosti v klinični praksi

V strokovni literaturi so objavljena priporočila in smernice uporabe molekularne kariotipizacije pri diagnostiki otrok z razvojno-nevrološkimi motnjami (22,23). Osnovni namen smernic je pravilna določitev in interpretacija identificiranega SGV pri preiskovancu. Smernice in priporočila prav tako priporočajo neko osnovno shemo, kako se lotiti interpretacije dobljenih rezultatov (6,24). Namen analize in klasifikacije določenega SGV pri preiskovancu je iskanje genotip-fenotip korelacij. Shema poteka je na kratko podana na Sliki 2.

SGV – strukturne genomske variabilnosti; DGV – Database of Genomic Variations; OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; ISCA – International Standards for Cytogenomic Arrays; DECIPHER - Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources ; EUCARUCA - European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations



Slika 2: Analiza in interpretacija klinično pomembnih SGV. Na shemi je prikazana pot analize in interpretacije SGV, določenih z molekularno kariotipizacijo pri bolnikih z razvojno-nevrološkimi motnjami v Laboratoriju za medicinsko genetiko (LMG), UKC MB.

S pomočjo zgoraj opisanega protokola je v praksi možno identificirati večino patoloških SGV in tistih s potencialnim kliničnim pomenom.

1.4 Cilji

Cilji raziskave so sloneli na proučevanju strukturnih genomskih variabilnosti (SGV) pri slovenskih otrocih z nepojasnjeno duševno manjrazvitostjo (DM), z razvojnim zaostankom (RZ), s številnimi prirojenimi nepravilnostmi in z motnjami avtističnega spektra (MAS). Pri tem smo se predvsem osredotočali na določevanje vpliva analizirane spremembe na razvoj motnje pri posamezniku in postavitve genotip-fenotip povezave. Raziskava nam je prav tako omogočila oceno učinkovitosti (diagnostični izplen) uporabe molekularne kariotipizacije kot diagnostične metode v slovenski populaciji.

2 PREISKOVANCI, METODE DE LA IN MATERIALI

2.1 Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 285 otrok, napotenih v Laboratorij za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (LMG, UKC MB) od leta 2010 do 2014 s postavljenjo klinično diagnozo suma na DM, RZ oz. motnjami v razvoju, s prirojenimi nepravilnostmi in z MAS. Preiskovance smo razdelili v dve skupini, in sicer skupino otrok z MAS z možnimi pridruženimi drugimi kliničnimi znaki ter skupino otrok z diagnosticirano DM in/ali RZ, prav tako z možnostjo prisotnosti drugih kliničnih nepravilnosti. Pri preiskovancih v obeh skupinah smo z molekularno kariotipizacijo določili klinično pomembne SGV. Dednost določenih sprememb smo potrdili ali izključili z genetsko analizo staršev. Osnovne značilnosti preiskovancev iz obeh skupin so predstavljene v Tabeli 1.

Tabela 1: Osnovne značilnosti preiskovancev iz skupine MAS in DM/RZ.

	Skupina MAS		Skupina DM/RZ	
št. preiskovancev	159		126	
dečki	128		64	
deklince	31		61	
povprečna starost v letih	7,5		5,4	
klinična slika	MAS	93	DM	15
	MAS in DM	35	RZ	31
	MAS in HM	7	DM in RZ	5
	kompleksna	24	kompleksna	75

MAS – motnje avtističnega spektra; DM – duševna manjrazvitost; RZ – razvojni zaostanek, HM – hiperkinetične motnje

V vseh primerih so starši preiskovancev bili seznanjeni s potekom raziskave in so podpisali izjavo o zavestni privolitvi k sodelovanju v njej. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME št. 89/01/11).

2.2 Molekularna kariotipizacija

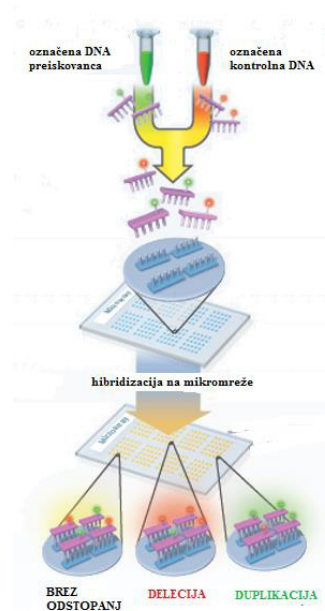
2.2.1 Osnove metode

Molekularna kariotipizacija je metoda, ki temelji na primerjalni genomski hibridizaciji. Z molekularno hibridizacijo lahko določimo presežek ali primanjkljaj genomskega materiala glede na referenčni vzorec. Metodo navadno uporabljamo za proučevanje delecij in duplikacij (SGV) med ~30 kb in 5 Mb (14).

2.2.2 Izvedba metode

Na steklo imobilizirane oligonukleotide smo hibridizirali s fluorescenčnim barvilom različno označeni enoveržni genomski DNA preiskovanca in kontrole. V primeru, da v genomu preiskovanca ni delecij ali duplikacij, se je na oligonukleotide vezalo enako število odsekov preiskovančeve in kontrolne DNA. Kadar pa je bila prisotna delecija ali duplikacija, se to razmerje poruši in kot rezultat analize smo dobili razliko v intenziteti signala obeh DNA (primerjalna genomna hibridizacija – PGH). Shematski potek metode je prikazan na Sliki 3.

(prirejeno po http://www.nature.com/scitable/resource?action=showFullImageForTopic&imgSrc=/scitable/content/41020/arrayCGH_Theisen_FULL.jpg)



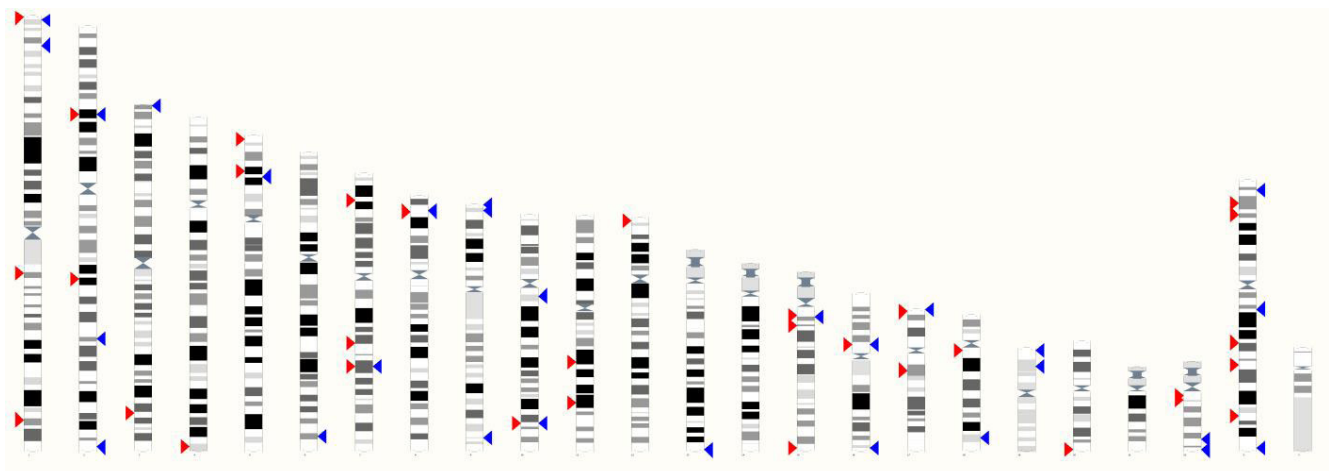
Slika 3: Molekularna kariotipizacija. Prikaz osnovnih korakov poteka hibridizacije genske DNA na mikromrežah.

3 REZULTATI

3.1 Ocena diagnostičnega prispevka uporabe molekularne kariotipizacije

V skupini otrok z MAS, ki je obsegala 159 otrok, smo določili klinično pomembne SGV, ki pojasnijo klinično sliko preiskovanca pri 20 otrocih. Tako znaša diagnostični izplen molekularne kariotipizacije 12,6 %. Trije preiskovanci so imeli po dva klinično pomembna SGV, skupno število vseh klinično pomembnih SGV znaša 23. Največ sprememb smo določili na kromosomu 2, in sicer 4 (Slika 4). Pogosteje smo zaznali delecije kot duplikacije. Povprečna velikost določenih sprememb znaša 2,1 Mb. Najmanjša določena

sprememba je velika 30 kb, največja pa 14,5 Mb. V sedmih primerih je sprememba nastala na novo (dn), v šestih primerih je bila podedovana po materi (mat), v dveh primerih po očetu (pat). Pri ostalih osmih preiskovancih dednosti spremembe nismo mogli določiti zaradi nedosegljivosti vzorcev staršev. Klinične slike preiskovancev in določene genske spremembe so navedene v Tabeli 2. Pri 7 % preiskovancev jasnega kliničnega pomena analiziranega SGV nismo mogli določiti bodisi zaradi pomanjkanja informacij v literaturi bodisi zaradi nedosegljivosti vzorcev staršev (rezultati niso predstavljeni).



Slika 4: Kromosomska lega identificiranih patoloških SGV pri preiskovancih z MAS in DM/RZ. Z modro so označene patološki SGV pri skupini MAS in z rdečo patološki SGV, določeni pri skupini DM/RZ.

Tabela 2: Patološki SGV določeni pri preiskovancih z MAS.

Oznaka pacienta	Starost v letih	Spol	Klinična slika ob napotitvi	Rezultat molekularne kariotipizacije	Vrsta SGV	Velikost (kb)	Dednost	SGV klasifikacija	Pomembni geni in/ali sindromi
21454	4	M	avtizem, DM	arr[hg19] 1p36.32(2,633,390–3,161,053)x3	dup	528	mat*	verjetno pSGV	PRDM16 *pri materi manjša duplikacija
21119	8	M	avtizem, DM, displastični znaki	arr[hg19] 2p16.3(50,792,647–51,100,442)x1	del	308	/	pSGV	NRXN1 – Pitt–Hopkins 2 podoben sindrom
21409	3	M	avtizem	arr[hg19] 2p16.3(50,882,025–50,947,700)x1	del	66	/	pSGV	NRXN1 – Pitt–Hopkins 2 podoben sindrom
23055	4	M	avtizem, RZ, govorni zaostanek	arr[hg19] 2q31.1q31.2(177,950,501–180,597,421)x1	del	2646	pat*	pSGV	*oče je v otroštvu imel govorni in motorični zaostanek in vedenjske motnje
18312	13	M	avtizem, DM	arr[hg19] 2q37.3(2,39,799,298–243,041,335)x1	del	3242	dn	pSGV	mikrodelecijski sindrom 2q37
19210	9	M	avtizem, RZ	arr[hg19] 3p26.3(1,383,649–1,865,667)x3	dup	482	/	pSGV	CNTN6
24818	9	M	AS, vedenjske motnje	arr[hg19] 5p14.2p14.1(23,727,881–24,709,465)x3	dup	982	mat	verjetno pSGV	CDH10
19207	6	M	avtizem	arr[hg19] 6q26(162,799,352–163,310,808)x3	dup	511	mat	verjetno pSGV	PRKN (PARK2)
18159	10	M	AS, DM	arr[hg19] 8p23.1(7,045,424–12,157,362)x1	del	5111	dn	pSGV	delecijski sindrom 8p23.1
18318	3	Ž	avtizem, DM, RZ, displastični znaki	arr[hg19] 9p24.3p24.1(271,287–7,800,050)x1 arr[hg19] 16q24.2q24.3(88,505,714–90,111,236)x3	del dup	7529 1606	dn dn	pSGV pSGV	/
23142	9	Ž	avtizem, HM	arr[hg19] 10q11.22(46,691,629–47,702,558)x3 arr[hg19] 16p11.2(29,620,719–30,190,539)x3	dup dup	1010 569	mat mat	verjetno pSGV pSGV	GPRIN2 mikroduplicacijski sindrom 16p11.2
21309	4	Ž	avtizem, RZ	arr[hg19] 13q34(115,016,596–115,092,619)x1	del	79	/	verjetno pSGV	telomerna regija *sestra dvojčica z enako spremembo
21311	4	Ž	avtizem, RZ	arr[hg19] 13q34(115,016,596–115,092,619)x1	del	79	/	verjetno pSGV	telomerna regija *sestra dvojčica z enako spremembo
22243	10	Ž	avtizem, RZ	arr[hg19] 15q11.2q13.1(23,656,965–28,464,299)x3	dup	4807	/	pSGV	duplikacija regije sindroma Prader–Willi/Angelman
17205	1	M	avtizem, DM/RZ	arr[hg19] 16p11.2(29,673,984–30,190,539)x3	dup	516	pat	pSGV	mikroduplicacijski sindrom 16p11.2
24836	3	M	avtizem, govorni zaostanek	arr[hg19] 17p13.3(399,310–1,130,806)x1 arr[hg19] 19p13.3(1,727,591–2,313,891)x1	del del	14476	mat mat	verjetno pSGV pSGV	GPRIN2 mikroduplicacijski sindrom 16p11.2
21242	7	M	avtizem, DM	arr[hg19] 18q22.1q23(63,536,184–78,012,800)x1	del	14476	/	pSGV	delecijski sindrom 18q
19211	11	Ž	avtizem, DM	arr[hg19] 19p13.2(9,923,357–12,522,179)x1	del	2599	dn	pSGV	/
23056	16	M	avtizem, DM, hiperkinetična motnja	arr[hg19] 22q13.33(51,123,520–51,178,235)x1	del	55	/	pSGV	SHANK3 – delecijski sindrom 22q13 oz. sindrom Phelan–McDermid
18319	5	M	avtizem, DM, epilepsija, regresija	arr[hg19] 22q13.33(51,163,647–51,193,651)x1	del	30	dn	pSGV	SHANK3 – delecijski sindrom 22q13 oz. sindrom Phelan–McDermid

Ž – ženska; M – moški; AS – aspergerjev sindrom; DM – duševna manjrazvitost; RZ – razvojni zaostanek; HM – hiperkinetične motnje; pSGV – patološki SGV

V skupini otrok z DM in/ali RZ smo določili SGV, ki pojasnijo klinično sliko preiskovanca, pri 19 izmed 126 otrok – diagnostični izplen molekularne kariotipizacije znaša 15 %. Dva preiskovanca sta nosilca dveh klinično pomembnih SGV, tako skupno število analiziranih SGV s patološkim pomenom znaša 21. Največ sprememb smo določili na kromosomih 15 in X, na obeh po 3 spremembe (Slika 4). Pogostost delecij je bila večja od duplikacij. Najmanjša analizirana sprememba je bila velikosti 38 kb, največja 29,7 Mb. Povprečna velikost analiziranih sprememb je znašala 4,2 Mb. Pri 11 preiskovancih je SGV nastal na novo (dn), po 2 spremembi sta bili maternelni (mat) ali paternelni (pat), pri 6 preiskovancih dednosti spremembe nismo mogli določiti. Klinične slike preiskovancev in določene genomske spremembe so navedene v Tabeli 3. Za 12 (10 % preiskovancev) analiziranih sprememb jasnega kliničnega pomena nismo mogli določiti (rezultati niso predstavljeni).

Tabela 3: Patološki SGV določeni pri preiskovancih z DM/RZ.

Oznaka pacienta	Starost v letih	Spol	Klinična slika ob napotitvi	Rezultat molekularne kariotipizacije	Vrsta SGV	Velikost (kb)	Dednost	SGV klasifikacija	Pomembni geni in/ali sindromi
22248	10	M	DM, HM, vedenjske motnje	arr[hg19] 1p36.33p36.32 (120,888–3,235,930)x3	dup	3115	/	pSGV	/
16836	0	M	RZ, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 1q21.1 (146,564,773–149,155,026)x1	del	2590	dn	pSGV	sindrom ponavljajoče se mikrodelecije 1q21.1
5347	9	M	DM, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 2p16.3 (50,850,691–50,982,113)x1	del	131	pat	pSVG	NRXN1 – Pitt–Hopkins 2 podoben sindrom
18162	13	M	DM	arr[hg19] 4q35.2(188,027,954–189,752,918)x3	dup	1725	/	verjetno pSGV	REX1
21546	0	Ž	RZ, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 5p15.33p15.31 (22,179–6,303,297)x1 arr[hg19] 5p15.3 1p13.2(6,414,458–36,094,217)x3	del del	6281 29679	dn dn	pSGV pSGV	sindrom Cri du Chat (CDCS) trisomija 5p
23750	16	M	DM/RZ, prirojene nepravilnosti rok in nog, displastični znaki, nerazvit govor, naglušnost	arr[hg19] 7q21. 3q22.1(94,782,013–100,540,272)x1	del	5758	dn	pSGV	sindrom SHFM1
16424	4	Ž	RZ, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 8p23.1 (8,621,688–10,921,074)x3	dup	2299	/	pSGV	duplikacijski sindrom 8p23.1
8138	4	Ž	DM, prirojene nepravilnosti	arr[hg19] 11q22.3(107,349,817–108,093,259)x1	del	743	dn	pSGV	/
25119	2	M	RZ	arr[hg19] 12p13.33 (2,797,419–2,835,520)x3	dup	38	mat	verjetno pSGV	CACNA1C
16631	1	Ž	sum na PWS	arr[hg19] 15q11. 2q13.1(22,784,553–28,525,431)x1	del	5741	dn	pSGV	sindrom Prader–Willy (PWS)
22609	2	M	RZ	arr[hg19] 15q13. 2q13.3(30,390,043–32,509,897)x1	del	2120	pat	pSGV	mikrodelecijski sindrom 15q13.3
22127	10	M	DM, HM	arr[hg19] 15q15.3 (43,851,578–43,951,274)x1 arr[hg19] 16p11.2 (29,592,813–30,190,539)x3	del dup	100 598	/	? pSGV	mikroduplikacijski sindrom 16p11.2
24851	0	Ž	RZ, displastični znaki, lizencefalija	arr[hg19] 17p13.3p13.2 (1,715–3,990,705)x1	del	3989	dn	pSGV	sindrom Miller–Dieker (MDS)
16555	0	M	RZ, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 17p13.3p13.2 (87,039–4,638,828)x1 arr[hg19] 17q12 (34,817,452–36,168,075)x3	del dup	4552 1351	dn dn	pSGV pSGV	sindrom Miller–Dieker (MDS) duplikacijski sindrom 17q12
6058	11,8	M	RZ	arr[hg19] 20q13.33(62,654,677–62,893,130)x1	del	238	/	verjetno pSGV	MYT1
13340	1	Ž	RZ	arr[hg19] 22q11.21 (18,919,942–21,801,604)x3	dup	2882	mat*	pSGV	duplikacijski sindrom 22q11 *mati z blažjimi kliničnimi znak
16961	3	Ž	RZ, prirojene nepravilnosti, displastični znaki	arr[hg19] 22q11.21q11.22 (21,801,633– 22,998,308)x1	del	1197	/	pSGV	distalni delecijijski sindrom 22q11.2
19029	7	Ž	RZ, displastični znaki, generalizirana hipotonija, nizka rast, distrofija	arr[hg19] Xp22.12 (20,111,464–20,497,932)x1	del	386	dn	pSGV	RPS6KA3 – sindrom Coffin–Lowry (CLS)
25260	0	Ž	znaki spinalne mišične atrofije	arr[hg19] Xq22.1q23 (99,894,952–112,968,355)x3	dup	13073	dn	pSGV	Pelizaeus–Merzbacherjeva bolezen (PMB)

Ž – ženska; M – moški; DM – duševna manjrazvitost; RZ – razvojni zaostanek; HM – hiperkinetične motnje; pSGV – patološki SGV

4 RAZPRAVA

Molekularna kariotipizacija je omogočila nov način analize celotnega človeškega genoma z višjo ločljivostjo ter posledično odkritje novih vrst sprememb, imenovanih strukturne genomske variabilnosti (SGV). SGV, ki jih lahko zaznamo z molekularno kariotipizacijo, so submikroskopske delecije in duplikacije velikosti nekaj kilo do nekaj mega baz (8). Genomske spremembe so del normalne diverzitete genoma, lahko pa so povzročiteljice različnih razvojno–nevroloških motenj (18). Uvedba te metode v diagnostiko razvojno–nevroloških motenj je vodila v odkritje številnih novih mikrodelecijskih in mikroduplicacijskih sindromov ter omogočila še boljše razumevanje kompleksne zgradbe našega genoma (8). S tem ko je v citogenetski obravnavi bolnikov molekularna kariotipizacija nadomestila klasično kariotipizacijo in analizo FISH, se je število bolnikov, pri katerih je pojasnjen genetski vzrok nastanka motnje, znatno povečalo (10).

Uporaba molekularne kariotipizacije kot rutinske diagnostične metode pri otrocih z razvojno–nevrološki motnjami je v Sloveniji postala doktrina šele v zadnjih nekaj letih. Študija SGV pri tovrstnih motnjah je bila zato smiselna, saj smo lahko z njo ocenili vrednost molekularne kariotipizacije kot diagnostične metode v slovenski populaciji. Hkrati smo lahko s študijo pri nekaterih do sedaj še nepojasnjenih primerih pojasnimo vzrok nastanka motnje. Ocena diagnostičnega izplena uporabe molekularne kariotipizacije pri slovenskih otrocih z razvojno–nevrološki motnjami ter razjasnitev do sedaj še nepojasnjenih genetskih vzrokov nastanka motnje pri njih sta bila tudi osnovna cilja naše raziskave.

V raziskavo smo vključili 285 slovenskih otrok in jih razdelili v dve večji skupini glede na njihovo osnovno klinično sliko. Prvo skupino je predstavljalo 159 preiskovancev z motnjami avtističnega spektra (skupina MAS) in drugo 126 otrok z diagnosticirano duševno manjrazvitostjo in/ali razvojnim zaostankom (skupina DM/RZ). Osnovne značilnosti preiskovancev iz obeh skupin so predstavljene v Tabeli 1.

V prvi skupini preiskovancev smo z molekularno kariotipizacijo določili patološke SGV, ki pojasnijo genetski vzrok nastanka motnje, pri 20 otrocih (12,6 %). Pri preiskovancih z DM/RZ smo patološke SGV določili pri 19 otrocih (15 %). V skupini MAS smo določili eno spremembo, ki je bila po velikosti večja od 10 Mb in bi jo lahko določili z uporabo klasičnih citogenetskih metod (kariotipom). V skupini DM/RZ smo takšne spremembe zaznali v dveh primerih. Diagnostični izplen uporabe molekularne kariotipizacije pri obeh skupinah se sklada z rezultati, dobljenimi v večjih študijah (10). Z molekularno kariotipizacijo je zaradi višje resolucije in analize celotnega genoma naenkrat namreč mogoče odkriti genetski vzrok za nastanek motnje pri 12–19 % bolnikov z DM/RZ (9) ter pri približno 10 % bolnikov z MAS (11), v primerjavi s 7–10 % z uporabo klasičnih citogenetskih metod (9,10).

Patološke SGV smo pri obeh skupinah preiskovancev identificirali na skoraj vseh kromosomih. Kromosomska

razporeditev teh sprememb ne kaže težnje, da bi se patološki SGV pri preiskovancih s posamezno vrsto motnje (npr. z MAS) »kopičili« na določenem kromosomu ali kromosomskem lokusu (Slika 4). Se pa večina patoloških sprememb nahaja v kromosomskih regijah mikrodelecijskih ali mikroduplicacijskih sindromov ter kritičnih regijah, za katere je znano, da delecije ali duplikacije znotraj te regije vodijo v MAS ali DM/RZ (z možnimi pridruženimi kliničnimi znaki pri obeh vrstah motnje).

Tako smo pri skupini otrok z MAS na primer določili delecije genov NRXN1 (25) in SHANK3 (26) ter duplikacije v kromosomski regiji sindroma Prader–Willy/Angelman (PWS/AS) (27) in mikroduplicacijskega sindroma 16p11.2 (28) (Tabela 2). V vseh primerih gre za znane spremembe, ki se v literaturi povezujejo z MAS ali spremembe znotraj regije povzročajo nagnjenost k razvoju te motnje. Molekularna kariotipizacija nam je istočasno omogočila identifikacijo sprememb, katerih opisi se v literaturi in mednarodnih podatkovnih bazah SGV sicer redko pojavijo, a so tovrstne spremembe že bile opisane pri bolniki z MAS ali drugimi nevrološki motnjami. Na podlagi genotip–fenotip primerjave smo tako sklepali na klinični pomen analiziranega SGV v primeru duplikacij genov PRDM16 (29), CNTN6 (30), CDH10 (31), PARK2 (32) in GPRIN2 (33). Skupaj smo torej lahko znotraj skupine otrok z MAS identificirali sedem kritičnih genov, vpletenih v razvoj teh motenj, pri čemer sta deleciji gena NRXN1 in SHANK3 bili določeni pri po dveh preiskovancih. Pri sedmih otrocih je kot vzrok nastanka MAS bila določena sprememba znotraj regij t.i. sindromov »sklopa sosednjih genov«, in sicer: mikrodelecijski sindrom 2q37 (34), delecijski sindrom 8p23.1 (35), mikroduplicacijski sindrom 16p11.2 (28) (pri dveh preiskovancih), duplikacija v kromosomski regiji PWS/AS (27), delecijski sindrom 18q (36) in mikrodelecijski sindrom 19p13.3 (37). Za te sindrome je značilno, da delecija ali duplikacija znotraj regije moti pravilno delovanje več genov hkrati, ki so na genomu kodirani zapovrstjo (8). Gre za navadno večje spremembe s kompleksnim kliničnim izidom.

V primeru paternalne delecije kromosomske regij 2q31.1–2q31.2, delecije 9p24.3–9p24.1 in duplikacije 16q24.2–16q24.3, subtelomerne delecije 13q34 ter delecije 19p13.2 smo pri kliničnem pomenu spremembe upoštevali vrsto, velikost, položaj, dednost, število in funkcije vpletenih genov, ter opise podobnih sprememb pri osebah z razvojno–nevrološki motnjami. Glede na našete kriterije smo vse zgoraj našete SGV uvrstili med patološke.

Analiza patoloških SGV, določenih pri otrocih z DM/RZ, je pokazala, da so ti v povprečju večji kot pri preiskovancih z MAS. Ocenjena povprečna vrednost velikosti patološkega SGV v skupini MAS znaša 2,1 Mb, v skupini otrok z DM/RZ pa 4,2 Mb. Prav tako je več kot polovica otrok v tej skupini imela opisano kompleksno klinično sliko (59,5 %). Pri 14 otrocih iz skupine DM/RZ smo namreč identificirali mikrodelecijski ali mikroduplicacijski sindrom, ki ga uvrščamo v t.i. sindrome »sklopa sosednjih genov« s kompleksnim kliničnim izidom.

Mednje uvrščamo naslednje analizirane sindrome: sindrom ponavljajoče se mikroduplicacije 1q21.1 (38), sindrom Cri-du-Chat (CDSS) in Trisomijo 5p (39), sindrom nepravilnosti rok/nog (SHFM1) (40), duplikacijski sindrom 8p23.1 (41), PWS (27), mikrodelecijski sindrom 15q13.3 (42), mikroduplicacijski sindrom 16p11.2 (28), sindrom Miller-Dieker (MDS) (43) (določen pri dveh preiskovancih), duplikacijski sindrom 17q21 (44), duplikacijski sindrom 22q11 (45), distalni delecijski sindrom 22q11.2 (46) ter Pelizaeus-Marzbacherjevo bolezen (PMB) (47) (Tabela 3). V primeru duplikacij kromosomskih regij 1p36.33–1p36.32 (48) in 4q35.2 (49) ter delecije 11q22.3 (50) smo tako kot pri skupini MAS na podlagi vrste, velikosti, položaja, dednosti, števila in funkcije genov, ki jih sprememba vključuje, ter opisov podobnih sprememb pri osebah z razvojno-nevrološkimi motnjami, spremembe uvrstili med patološke.

Manjše SGV, ki prizadenejo le en gen, smo v skupini DM/RZ določili le v treh primerih: pri duplikaciji gena CACNA1C (51) ter deleciji genov MYT1 (52) in RPS6KA3 (53). V vseh treh primerih gre za v literaturi redko opisane spremembe.

Prav ti manjši SGV, velikosti nekaj 10 do 100 kb, kažejo na prednost molekularne karyotipizacije v diagnostiki razvojno-nevroloških motenj pred klasičnimi citogenetskimi metodami in analizo FISH. Zaradi nizke ločljivosti metod klasične citogenetike, kot je karyotip, teh submikroskopskih sprememb ne moremo določiti. V primeru analize FISH pa gre za ciljano iskanje sprememb z DNA sondami. Zato se ta tehnika v diagnostiki navadno uporablja ob sumu na znan mikrodelecijski ali mikroduplicacijski sindrom oz. kromosomsko preureditev.

V naši raziskavi smo določili tudi mikroduplicacije in mikrodelecije pri otrocih z MAS in DM/RZ, ki niso vključevale genov, katerih motnje delovanja povzročijo prepoznavno klinično sliko. Molekularna karyotipizacija nam je tako omogočila njihovo določitev, natančna opredelitev pa boljšo genotip-fenotip primerjavo na podlagi opisov iz literature ter primerjave s SGV, opisanimi v mednarodnih podatkovnih bazah določenih pri osebah z razvojno-nevrološkimi motnjami (DECIPHER, ISCA, ECARUCA).

Raziskava je prav tako pokazala povezanost genetskih dejavnikov z nastankom različnih motenj. Tako lahko vidimo, da se mikrodelecije gena NRXN1 in duplikacije znotraj regije mikroduplicacijskega sindroma 16p11.2 pojavljajo tako v skupini otrok z MAS (Tabela 2) kot pri otrocih z DM/RZ (Tabela 3).

Raziskava nam je omogočila tudi določitev nekaterih redko opisanih ali do sedaj še neopisanih primerov patoloških SGV. Tako smo med drugim prvi opisali na novo nastalo najmanjšo delecijo v kromosomski regiji 11q22.3, ki obsega 9 RefSeq genov velikosti 743 kb. Čeprav se po dosedanjih izsledkih literature noben izmed vpletenih genov (ALKBH8, ELMOD1, LOC643923, SLN, SLC35F2, RAB39, CUL5, ACAT1 in NPAT) ne navaja kot t.i. gen, »občutljiv na število kopij«, smo z genotip-fenotip primerjavo lahko izpostavili dva ključna gena SLN in

CUL5, ki bi lahko vplivala na fenotip preiskovanke. Namreč, gen SLN kodira majhen proteolipid, ki katalizira od ATP-odvisen transport Ca²⁺ ionov iz citosola v sarkoplazemski retikulum mišičnih celic. Zmanjšano izražanje tega gena je bilo opisano pri otrocih s prirojenimi srčnimi anomalijami, vendar ne z atrijskim septumskim defektom opaženim pri naši preiskovanki. Gen CUL5 kodira protein, ki je del multimernega kompleksa odgovornega za ubikvitinacijo in posledično za razgrajevanje tarčnih proteinov. Prav tako se omenja pomembna vloga tega gena pri migraciji nevron med zorenjem možganske skorje. Delecija gena CUL5, bi lahko bila ključna za blagi RZ opažen pri naši preiskovanki (50). Iz predstavljenega primera je razvidno, da lahko gensko bogati SGV, četudi ne vsebujejo t.i. genov, »občutljivih na število kopij«, vodijo v patološko klinično stanje.

Pri dečku z avtizmom in s hudo regresijo na govornem in razvojnem področju smo z molekularno karyotipizacijo določili delecijo zadnjega eksona gena SHANK3 velikosti le 30 kb. Gen SHANK3 je ključen gen sindroma Phelan-McDermid (PMS). Sindrom se navadno opisuje pri nosilcih delecij znotraj regije 22q13 velikosti med 160 kb do 9 Mb. Motnje delovanja gena v smislu mutacij in intragenskih delecij so opisane predvsem pri MAS. Analizirana delecija je bila zato ključna za pravilno postavitev diagnoze, saj je deček izražal polno klinično sliko PMS, čeprav je nosilec ene izmed najmanjših opisanih delecij gena SHANK3 (54).

Pri novorojenki z RZ, s prirojenimi nepravilnostmi levega ušesa in atipičnim jokom smo z molekularno karyotipizacijo zaznali na novo nastalo terminalno delecijo na kromosomu 5p v regiji sindroma Cri-du-Chat (CDCS), ki ji sledi znatno večja duplikacija z inverzijo v regiji sindroma Trisomije 5p. Gre za sedmi opis tovrstne kompleksne spremembe na kratkem kraku kromosoma 5 v literaturi. Z genotip-fenotip primerjavo ter s podatki iz literature smo pokazali, da je klinična slika preiskovanke sestavljena iz fenotipskih značilnosti obeh sindromov. S primerjavo z drugimi opisi v literaturi smo prav tako poskušali natančneje opredeliti kritične regije teh dveh sindromov, kot na primer kritično regijo za »mačji« jok pri CDCS ter kritično regijo fenotipskih znakov Trisomije 5p (39).

Pri 7 % otrok z MAS in 10 % otrok iz skupine DM/RZ natančne vloge odkritega SGV nismo mogli opredeliti (podatki niso predstavljeni). Gre za spremembe, ki jih ne najdemo v splošni populaciji oz. so te prisotne v posameznih primerih. Analizirane genomske spremembe z nejasnim kliničnim pomenom so običajno vsebovale gene, vpletene v pravilno delovanje razvojno-nevroloških funkcij. Po velikosti so bile manjše od 1 Mb. Pretežno smo analizirali duplikacije. Kadar smo lahko določili izvor spremembe, so te navadno bile podedovane po fenotipsko normalnih starših. Nenehno spremljanje opisov funkcij teh genov v literaturi ter genotip-fenotip primerjavo z novimi primeri v mednarodnih podatkovnih bazah SGV, odkritih pri osebah z razvojno-nevrološkimi motnjami, bo v prihodnje pripomogla k razjasnitvi vloge določenih sprememb pri patogenezi motnje pri preiskovancu.

5 ZAKLJUČKI

Naša študija dokazuje pomembno vlogo molekularne kariotipizacije v diagnostiki razvojno–nevroloških motenj. Brez tovrstne analize bi genetski vzrok nastanka motnje pri kar 39 slovenskih otrocih, ki so sodelovali v naši preiskavi, ostal nepojasnen. Prav tako nam je uporaba omenjene metode omogočila odkritje redkih in v nekaterih primerih še neopisanih SGV, ki lahko vplivajo na pojav razvojno–nevrološke motnje pri preiskovancu. Pojasnitev nastanka motnje in s tem boljša nadaljnja obravnava bolnika ter lažje genetsko svetovanje so bili prav gonilna sila celotne raziskave.

6 ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem preiskovancem in njihovim staršem za sodelovanje. Raziskava je bila narejena v okviru doktorskega dela znotraj programske skupine P4-0220.

Literatura:

1. Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:118–29.
2. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:125–32.
3. Kaufmann WE, Capone GT, Clarke M, Budimirovic DB. Autism in genetic intellectual disability: insights into idiopathic autism. In Zimmerman AW (Ed). *Autism: Current Theories and Evidence*. Totowa, NJ: The Humana Press Inc 2008;81–108.
4. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 2009;30:1107–14. Review.
5. Pfundt R, Veltman JA. Structural genomic variation in intellectual disability. *Methods Mol Biol* 2012;838:77–95.
6. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero–Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13:680–5.
7. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011;13:770–6.
8. Vissers LE, Stankiewicz P. Microdeletion and microduplication syndromes. *Methods Mol Biol* 2012;838:29–75.
9. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2009;52:161–9.
10. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first–tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749–64. Review.
11. Marshall CR, Scherer SW. Detection and characterization of copy number variation in autism spectrum disorder. *Methods Mol Biol* 2012;838:115–35. Review.
12. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nature Rev Genet* 2006; 7:85–97.
13. The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population–scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061–73.
14. Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011;12:363–76.
15. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010;464:704–12.
16. Wain LV, Armour JA, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet*. 2009;374:340–50.
17. Lupski JR, Wise CA, Kuwano A, Pentao L, Parke JT, Glaze DG, et al. Gene dosage is a mechanism for Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Nat Genet*. 1992;1:29–33.
18. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med* 2010;61:437–55.
19. Knight SJ, Horsley SW, Regan R, Lawrie NM, Maher EJ, Cardy DL, et al. Development and clinical application of an innovative fluorescence in situ hybridization technique which detects submicroscopic rearrangements involving telomeres. *Eur J Hum Genet* 1997;5:1–8.

20. Ghaffari SR, Boyd E, Tolmie JL, Crow YJ, Trainer AH, Connor JM. A new strategy for cryptic telomeric translocation screening in patients with idiopathic mental retardation. *J Med Genet* 1998;35:225–33.
21. Fauth C, Zhang H, Harabacz S, Brown J, Saracoglu K, Lederer G, et al. A new strategy for the detection of subtelomeric rearrangements. *Hum Genet* 2001;109:576–83.
22. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1105–14.
23. Shaffer LG, Beaudet AL, Brothman AR, Hirsch B, Levy B, Martin CL, et al. Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities. *Genet Med* 2007;9:654–62.
24. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15:399–407.
25. Reissner C, Klose M, Fairless R, Missler M. Mutational analysis of the neurexin/neurologin complex reveals essential and regulatory components. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:15124–9.
26. Flores M, Morales L, Gonzaga-Jauregui C, Domínguez-Vidaña R, Zepeda C, Yañez O, et al. Recurrent DNA inversion rearrangements in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6099–6106.
27. Huang C, Yang YF, Yin N, Chen JL, Wang J, Zhang H, et al. Congenital heart defect and mental retardation in a patient with a 13q33.1–34 deletion. *Gene* 2012;498:308–10.
28. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 2008;358:667–75.
29. Horn KH, Warner DR, Pisano M, Greene RM. PRDM16 expression in the developing mouse embryo. *Acta Histochem* 2011;113:150–5.
30. Kashevarova AA, Nazarenko LP, Skryabin NA, Salyukova OA, Chechetkina NN, Tolmacheva EN, et al. Array CGH analysis of a cohort of Russian patients with intellectual disability. *Gene* 2014;536:145–50.
31. Redies C, Hertel N, Hübner CA. Cadherins and neuropsychiatric disorders. *Brain Res* 2012;1470:130–44.
32. Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitous and neuronal genes. *Nature* 2009;459:569–73.
33. Barber JC, Hall V, Maloney VK, Huang S, Roberts AM, Brady AF, et al. 16p11.2–p12.2 duplication syndrome; a genomic condition differentiated from euchromatic variation of 16p11.2. *Eur J Hum Genet* 2013;21:182–9.
34. Doherty ES, Lacbawan FL. 2q37 Microdeletion Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. 2007. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/].
35. Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, Gewillig M, Eyskens B, Hjalgrim H, et al. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1. *Am J Hum Genet* 1999;64:1119–26.
36. Mahr RN, Moberg PJ, Overhauser J, Strathdee G, Kamholz J, Loevner LA, et al. Neuropsychiatry of 18q– syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:172–8.
37. Peddibhotla S, Khalifa M, Probst FJ, Stein J, Harris LL, Kearney DL, et al. Expanding the genotype–phenotype correlation in subtelomeric 19p13.3 microdeletions using high resolution clinical chromosomal microarray analysis. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2953–63.
38. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008;359:1685–99.
39. Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Kokalj Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *BMC Med Genet* 2014;15:21.
40. Elliott AM, Evans JA. Genotype–phenotype correlations in mapped split hand foot malformation (SHFM) patients. *Am J Med Genet A* 2006;140:1419–27.
41. Barber JC, Rosenfeld JA, Foulds N, Laird S, Bateman MS, Thomas NS, et al. 8p23.1 duplication syndrome; common, confirmed, and novel features in six further patients. *Am J Med Genet A* 2013;161A:487–500.
42. van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non–pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet* 2009;46:511–23.
43. Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, Toyo-Oka K, Chung J, Gross A, et al. Refinement of a 400–kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller–Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 2003;72:918–30.
44. Nagamani SC, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet* 2010;18:278–84.
45. Wentzel C, Fernström M, Ohrner Y, Annerén G, Thureson AC. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2008;51:501–10.
46. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, et al. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2008;82:214–21.
47. Gao Q, Thurston VC, Vance GH, Dlouhy SR, Hodes ME. Genetic diagnosis of PLP gene duplications/deletions in patients with Pelizaeus–Merzbacher disease. *Clin Genet* 2005;68:466–7.
48. Heilstedt HA, Shapira SK, Gregg AR, Shaffer LG. Molecular and clinical characterization of a patient with duplication of 1p36.3 and metopic synostosis. *Clin Genet* 1999;56:123–8.
49. Gontan C et al. RNF12 initiates X–chromosome inactivation by targeting REX1 for degradation. *Nature* 2012;485:386–90.
50. Krgovic D, Marcun Varda N, Zagorac A, Kokalj-Vokac N. Submicroscopic interstitial deletion of chromosome 11q22.3 in a girl with mild mental retardation and facial dysmorphism: Case report. *Mol Cytogenet* 2011;22:4:17.
51. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene* 2014;535:70–8.
52. Kim JG, Armstrong RC, v Agoston D, Robinsky A, Wiese C, Nagle J, et al. Myelin transcription factor 1 (Myt1) of the oligodendrocyte lineage, along with a closely related CCHC zinc finger, is expressed in developing neurons in the mammalian central nervous system. *J Neurosci Res* 1997;50:272–90.
53. Kesler SR, Simensen RJ, Voeller K, Abidi F, Stevenson RE, Schwartz CE, et al. Altered neurodevelopment associated with mutations of RSK2: a morphometric MRI study of Coffin–Lowry syndrome. *Neurogenetics* 2007;8:143–7.
54. Macedoni-Lukšič M, Krgović D, Zagradišnik B, Kokalj-Vokač N. Deletion of the last exon of SHANK3 gene produces the full Phelan–McDermid phenotype: a case report. *Gene* 2013;524:386–9.

ENDOMETRIOZA KOT VZROK NEPLODNOSTI

Alenka Jelenko, dipl. bab.

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor



Izvleček

Uvod. O neplodnosti govorimo, ko nosečnost ne nastopi v času enega leta ob rednih spolnih odnosih, brez uporabe kakršnekoli kontracepcije. Eden od vzrokov za neplodnost je tudi endometrioza, ki je bolezen, pri kateri se podobno tkivo podobno endometriju, razrašča izven običajnega mesta v maternični votlini. Endometrioza se najpogosteje kaže kot pelvična bolečina. To je bolečina v spodnjem delu trebuha oziroma medenice. **Namen.** Namen diplomskega dela je bil na podlagi strokovne in znanstvene literature raziskati, kako endometrioza vpliva na neplodnost in kakšen pomen ima v povezavi z njo pelvična bolečina. Na podlagi zastavljenih raziskovalnih vprašanj avtorica oblikuje dve raziskovalni trditvi, ki ju testira z analizo najdenih študij. **Metode dela.** Metoda dela je deskriptivna, pregled relevantne strokovne literature, kritično branje in analiza. Iskanje virov je potekalo po podatkovnih bazah Cinahl, Medline, Springer Link, Science Direct, Cochrane Collaboration, digitalna knjižnica Slovenije, s pomočjo naslednjih ključnih besed: endometrioza, neplodnost, pelvična bolečina, obravnava neplodnih žensk. V angleškem jeziku pa: endometriosis, infertility, pelvic pain, treatment of infertile women, ločeno in z uporabo operaterja AND. Vključitveni kriteriji, na podlagi katerih je avtorica uporabila literaturo, so bili relevantna vsebina od leta 2004 do leta 2014. **Rezultati.** Iz primerjave treh raziskav, ki so ugotovljale kakovost življenja pacientk z endometrioza (zdravljenje ob neplodnosti), rezultati kažejo jasen vpliv kronične pelvične bolečine na življenje teh žensk. Kakovost življenja žensk je zmanjšana. **Razprava in sklep.** Večina raziskovalcev je prišla do istih dejstev in zaključkov. Potrdili so, da endometrioza vpliva na zanositev in da pelvična bolečina (predvsem kronična) vpliva na vse ravni življenja ženske. Znanje babic o bolezni ni na najboljši ravni. Potrebno bi ga bilo izboljšati in poglobiti.

Ključne besede: endometrioza, neplodnost, pelvična bolečina

UVOD

Neplodnost je problem, ki se ne pojavlja samo v Sloveniji, ampak po vsem svetu. Prevalenco v razvitem svetu ocenjujejo na 15 do 17 % parov, kar pomeni, da približno eden izmed šestih parov išče pomoč zaradi težav s spočetjem (1). O neplodnosti po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) govorimo, ko nosečnost ne nastopi v času enega leta po rednih spolnih odnosih brez uporabe kakršnekoli kontracepcije (2). Kljub veliko znanim tehnikam zdravljenja in odkrivanja neplodnosti obstaja še vedno veliko nepojasnjene zmanjšane plodnosti in neplodnosti (3). Eden izmed vzrokov za neplodnost je tudi endometrioza.

Endometrioza je bolezen, pri kateri se podobno tkivo, kot je endometrij, razrašča izven običajnega mesta v maternični votlini (4). Čeprav je bila opisana prvič že pred približno 150 leti, je še vedno velika uganka (5). Bolezen se pojavi med prvo in zadnjo menstruacijo. Razvije se pri 10 do 20 % žensk. Znano je, da lahko endometrioza povzroča veliko bolečin, tako je najpogostejši simptom endometrioze kronična pelvična bolečina, predvsem pred menstruacijo in po njej (6).

Pelvična bolečina (PB) je bolečina v spodnjem delu trebuha oziroma medenice. PB se kaže kot skelenje, trganje, zbadanje ali pritisk. Lahko je akutna (traja dneve in tedne) ali pa kronična (traja več mesecev). Diagnoza se postavi na podlagi anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijskih in slikovnih preiskav. PB je zelo neprijeten simptom, zato se pri pacientkah pogosto pojavljajo tudi psihične motnje (7).

1.1 Neplodnost

Medicinska stroka kot najpogostejše razloge za žensko neplodnost opredeljuje motnje v ovulaciji, fizične poškodbe ali spremembe reproduktivnih organov ter endometrioza, kjer maternična sluznica nastaja izven maternične votline. Zelo pomemben faktor je tudi starost ženske, še posebej v današnjem času, ko se za zanositev pari odločajo vse kasneje (8).

Pri zdravljenju neplodnosti ne obravnavamo samo ženske ali moškega, ampak par kot celoto v isti ambulanti, saj je vzrok za neplodnost lahko prisoten samo pri ženski ali moškemu ali pa pri obeh, lahko pa pride tudi do tega, da vzroka preprosto ne najdemo. Neplodnost je lahko prvotna ali primarna, kar pomeni, da žena ni nikoli zanosila, moški partner pa tudi ni nikoli oplodil nobene druge ženske (partnerke). O drugotni ali sekundarni neplodnosti pa govorimo, ko ženska ne more ponovno zanositi, moški pa je že v preteklosti oplodil drugo žensko ali partnerko. Dlje traja neplodnost pri paru, manjša je verjetnost za zanositev (1, 9).

Diagnoza neplodnosti je za vsakega boleča izkušnja, vsak posameznik pa se nanjo drugače odzove. Večina parov pravi, da je neplodnost zanje boleča izkušnja drugačnosti (10). Pri veliki večini na začetku ta diagnoza predstavlja presenečenje, saj nihče ne pričakuje takšne novice, nato sledijo jeza, zanikanje, bes, občutek krivde, depresija in žalost. Predvsem pari žalujejo zaradi novice, če še nimajo potomcev, saj izguba plodnosti vključuje tudi izgubo pričakovanega načina življenja ter možnost za identifikacijo z očetovstvom oz. materinstvom (11).

Pacientke, ki so neplodne, morajo biti obravnavane holistično zaradi fizioloških, psiholoških, duhovnih in socialnih potreb, ki spremljajo diagnozo. Same fiziološke potrebe so v večini pokrite v centrih za zdravljenje neplodnosti, na druge potrebe pa se navadno pozabi predvsem zaradi omejenega časa. Pacientke so tako prikrajsane za čustveno podporo. Babice lahko z vsem svojim znanjem pacientkam le-to ponudijo (12).

Ugotovili so, da je tretjina žensk in moških neplodnih. V Sloveniji je po podatkih neploden vsak sedmi par. Iz raziskav predvidevamo, da prihaja do motenega razvoja spolnih žlez že pred rojstvom in takoj po rojstvu pred puberteto.

Pri ženski in moškem so lahko vzroki za neplodnost genitalnega izvora, ekstragenitalnega izvora in psihogeni (9). Nekateri primeri neplodnosti ostanejo tudi nediagnosticirani, tam je potrebno upoštevati morebitne psihološke dejavnike, saj je znano, da vplivajo na fiziološke procese. Samo psihično stanje lahko vpliva na reprodukcijo preko štirih mehanizmov. Najpomembnejši je stres, ki vpliva na imunski sistem in pa psihično stanje, ki lahko sproži vedenje, ki negativno vpliva na plodnost (zloraba zdravil in drog, nenavadno spolno vedenje) (2).

Pari, ki si še dlje časa brez uspeha želijo otroka, pogosto ne sprejmejo dejstva, da njihova težava ni le medicinska, ampak na neplodnost vpliva tudi njihova psiha. V eni izmed raziskav so ugotovili, da so ženske, ki so se vdale usodi, da nikoli ne bodo mame, v skoraj 40 % zanosile v prejšnjem letu in pol (13). Sama spolnost, nosečnost, porod in starševstvo so zelo tesno povezani z našimi čustvi, zato se ne smemo čuditi velikemu številu psihosomatskih težav na teh področjih (2).

Poleg zgoraj naštetih vzrokov lahko vpliva na **zmožnost zanositve** oziroma donositve tudi življenjski slog obeh partnerjev. Torej nezadostna telesna aktivnost, neustrezna prehrana, prevelika stopnja stresa, kajenje, alkohol in mamila. Zgovoren je podatek, da imajo pari, kjer vsaj eden od partnerjev kadi, za tretjino manjše možnosti zanositve. Zloraba alkohola in nelegalnih drog, npr. marihuane, negativno vpliva na kakovost sperme, pa tudi na sposobnost ženske za donositev zdravega otroka. Pri moških lahko na kakovost semena vpliva tudi pregrevanje, zaradi česar so se pred leti pojavila predvidevanja, da lahko k porastu moške neplodnosti prispevajo tudi pleničke za enkratno uporabo, v katerih se moški spolni organi lahko pregrevajo (9).

Tudi okolje lahko doprinese k težavam z neplodnostjo, zanositvijo in donositvijo zdravih otrok, predvsem zaradi izpostavljenosti različnim toksinom in drugim kemičnim sredstvom. Tako lahko nekatere kemikalije, konzervansi in ionizirajoče sevanje škodijo reproduktivni sposobnosti človeka. Predvsem slednji so žal prisotni v našem okolju vse pogosteje in v vse bolj agresivnih oblikah (1).

1.2 Endometrioza

V raziskavah so odkrili, da se endometrioza pogosteje pojavlja med ožjimi sorodnicami (14). Lahko jo tudi opredelimo kot raznoliko imunsko nepravilnost. Je zelo pogost ter zapleten ginekološki problem, ki sicer ne ogroža življenja, ampak zaradi neznanne etiopatogeneze prizadene ženske v rodni dobi (5). Pomemben dejavnik je tudi rasa, saj naj bi bila višja incidenca endometrioze pri japonskih ženskah kot pri belkah. Incidenca je večja pri belih ženskah kot pri temnopoltih (15). Pogosteje jo najdemo pri visokih in suhih ženskah, predvsem zaradi višje ravni estradiola. Na pojavnost vpliva tudi nezdrav način življenja, zato jo pogosteje odkrijemo pri kadilkah, pri tistih, ki pogosteje pijejo alkohol, in tudi pri tistih, ki zaužijejo dnevno več kofeina (16).

Starost prav tako vpliva na pojavnost endometrioze; najpogosteje naj bi se pojavljala nekje pri 40. letu starosti. V primerjavi z ženskami, starimi med 25–29 let, je tveganje za endometriozo povečano v starosti med 30. in 44. letom (15). Vedno pogosteje jo najdemo tudi pri najstnicah.

Obstaja pa tudi povezava med endometriozo in nekaterimi menstrualnimi vzorci. Tveganje je denimo večje pri ženski, ki ima hujše menstrualne bolečine, dlje trajajoče krvavitve, skrajšano dolžino cikla, nepravilnosti maternice in pri tistih, ki so dobile menstruacijo zelo zgodaj (15).

Poznamo tri oblike endometrioze (9):

- **Peritonealna oblika** endometrioze je oblika, pri kateri so prisotna povrhnja endometriotična žarišča na trebušnici. Z ginekološkim pregledom ali ultrazvočno preiskavo rodil je ne moremo ugotoviti, ugotovimo pa jo z laparoskopijo.
- Druga oblika je **ovarijska endometrioza** s prisotnimi endometriomi v jajčnikih. Endometriom je cista jajčnika z ovojnico in gosto rjavo vsebino, ki je po izgledu podobna čokoladi. Za razliko od peritonealne lahko ovarijsko obliko ugotovimo z ginekološkim pregledom, potrdimo pa jo z ultrazvočno preiskavo rodil.
- Tretja oblika endometrioze je **globoka infiltrativna endometrioza**, za katero so značilni čvrsti vozlički endometrioze v vezeh maternice, črevesju, mehurju, sečevodih in nožnici. Definirana je kot endometrioza, ki se vrašča v globino več kot 5 mm pod trebušnico in je zelo pogosto povezana s kronično bolečino.

Endometriotične lezije lahko najdemo kjerkoli v medenični votlini. Najpogosteje se pojavi na jajčnikih, jajcevodih, na peritoneju, na uterosakralnih vezeh, v Douglasovem prostoru. Redkeje jih najdemo tudi na brazgotinah od carskega reza, po laparoskopiji/laparotomiji, na sečnem mehurju, črevesju. Še redkeše lokacije so: v notranjosti vagine, v notranjosti mehurja, na koži, v pljučih, hrbtenici in možganih.

Rast endometrioze je benigna, infiltrativna in odvisna od hormonov (predvsem estrogenov). Iz kliničnih izkušenj vemo, da na pogostost endometrioze vplivajo coitus interruptus, malo število porodov, vnetja na rodilih, abrazije ipd. Nanjo lahko posumimo, če nam ženska toži o utrujenosti, bolečinah med spolnimi odnosi, pojavijo se lahko tudi bolečine v spodnjem delu trebuha in medenici. Diagnozo lahko postavimo s slikovno diagnostiko in laparoskopijo (17).

Obstaja veliko znakov in simptomov, ki kažejo na bolezen, avtorica pa se je v nadaljevanju osredotočila na en simptom – pelvično bolečino.

1.3 Pelvična bolečina

Pelvična bolečina je tista, ki traja več kot 1–2 dni in ne mine niti po zaužitju protibolečinski tableti (18).

Akutna pelvična bolečina, ki je ginekološkega izvora, se v večini primerov začne v spodnjem delu trebuha in se postopoma širi po trebuhu. Bolečina je na začetku pogosto slabo omejena, zato je pomemben dober klinični pregled bolnice. Potrebno je vedeti, da se bolečina lahko spreminja v povezavi s hormonskimi nihanji, ovulacijo, mesečnim perilom in nosečnostjo. Pri akutni pelvični bolečini je pomembna natančna diagnoza, saj je potrebno ločiti stanja, ki zahtevajo takojšnjo operacijo (ruptura jajcevoda zaradi zunajmaternične nosečnosti, vnetje slepiča), od tistih, kjer ni potrebna (kamen v sečevodu) (7).

Kronična pelvična bolečina traja najmanj 6 mesecev. Natančen vzrok včasih težko ugotovimo. Kronična pelvična bolečina je lahko stalna (predvsem pri endometriozii) ali ciklična (premenstrualni sindrom, ovulatorna bolečina ipd.). Tudi na to vrsto bolečine pogosto vplivajo hormonska nihanja. Bolečina je lahko slabo lokalizirana, tiščeča, včasih tudi krčevita. Pri bolnicah, ki imajo kronično pelvično bolečino, se ponavadi srečamo tudi z depresijo. Ker kronična pelvična bolečina predstavlja resen problem v medicini, je pri diagnostiki potreben multidisciplinarni pristop (7).

1.4 Povezava endometrioze, neplodnosti in pelvične bolečine

Endometriza predstavlja problem v reproduktivni dobi ženske, saj je verjetno najpogostejši vzrok za neplodnost oziroma zmanjšano plodnost ženske (14, 19). Ne predstavlja pa samo težav v povezavi z zanositvijo, ampak navajajo tudi, da se nosečnosti končajo prej pri ženskah z endometriozo

kot pa pri zdravih ženskah (16). Prav tako kot je neplodnost velik problem, problem predstavlja tudi pelvična bolečina, ki je izrazita lastnost endometrioze. Ta se ne nanaša na resnost bolezni, ampak na lokacijo endometriotičnih lezij. Bolj je globoka in bolj je mesto endometriotičnih lezij oživilo, večja je bolečina. Že majhna lezija lahko povzroči hudo bolečino. Te spremembe lahko izločajo snovi, ki prehajajo v krvni obtok in tako povzročijo še dodatno bolečino. Bolečina se lahko pojavi v več situacijah: pred ali med ovulacijo, med spolnim odnosom, pri odvajanju blata in tudi med uriniranjem. Locirana je lahko v trebuhu, medenici, križu in pa tudi v nogah, čeprav takrat ni odvisna od endometrioznih lezij (20).

Medtem ko je mehanizem nastanka neplodnosti pri obsežni endometriozii pojasnjen, je patogeneza neplodnosti pri minimalni in blagi obliki nepojasnjena. Pacientke z blagimi oblikami endometrioze lahko brez težav zanosijo, po drugi strani pa je ista oblika bolezni lahko vzrok za primarno ali sekundarno sterilnost (4). Preko raziskav so ugotovili, da obstajajo endometrijska protitelesa, ki so lahko delno odgovorna za samo neplodnost ter spontano prekinitev nosečnosti. Pravijo, da protitelesa vplivajo na oploditev in predimplantacijsko embriogenezo. V samem začetku implantacije pride do ugnezdenja blastociste v endometriju.

Trideset do štirideset odstotkov žensk, ki ima endometriozo, je neplodnih in 47 % neplodnih žensk ima endometriozo (21). Incidenca endometrioze še kar raste, ne le pri nas, ampak tudi v svetu. Skrb za neploden par se konča ob spočetju otroka, porodniška babiška obravnava pa se nadaljuje do konca nosečnosti, da se poskrbi tudi za dobro psihično počutje para, ki je lahko labilno zaradi celotnega dogajanja pred nosečnostjo (21).

Mnogo partnerjev ni sposobnih čustveno podpirati ženske z neplodnostjo, sploh ob zavedanju, da je velika verjetnost, da ostanejo brez potomcev. Obstaja tudi nasprotna situacija, ko partnerji vzpodbujajo, so v oporo in včasih vztrajajo namesto žensk. Prav zaradi teh raznolikih značilnosti parov morajo biti babice dovolj empatične in se morajo znati prilagoditi dani situaciji (22). Neplodnost vpliva na vsa področja življenja ženske kot moškega, zasebno, pa tudi na produktivnost v službi (23).

Endometriza poseže tudi v intimno življenje para. Lahko je moten ali celo prekinjen naravni ritem spolnega življenja. Ženske tarnajo o več težavah, ki jih pestijo med spolnim odnosom (bolečine, krvavitev, utrujenost), tožijo tudi o zmanjšanemu poželenju, počutijo se celo nepriljavne (23). Zakonci, ki se zdravijo za neplodnost, velikokrat čutijo jezo do svojega telesa, lahko se počutijo osramočene. Nekateri so jezni in razočarani zaradi partnerjeve ali lastne nesposobnosti, da bi izpolnili željo po zanositvi. Tako par zaradi neplodnosti zanesljivo zdrsne v zakonsko krizo; pod vprašaj se postavi obstoj zveze (10). Zdravstveni delavci (tudi babice) lahko paru pomagajo z vidika njihove stroke.

Babice naj intuitivno prislusnejo/obravnavajo situacijo individualno. Uporabijo naj svoje večine in tradicionalna znanja, ob klasičnem pristopu naj bodo pozorne tudi na psihološki vidik (24).

V članku Viktorije Bevc (2002) je možno prebrati, da je beg pred neplodnostjo jalovo početje. To bi moralo biti najpomembnejše spoznanje posameznika in para na poti, da bi kvalitetneje živeli s partnerjem – z otrokom ali brez njega.

2 NAMEN

Namen diplomskega dela je bil na podlagi strokovne in znanstvene literature raziskati, kako endometrioza vpliva na neplodnost in kakšen pomen ima v povezavi z endometriozo pelvična bolečina. Avtorica je želela predstaviti, kako pelvična bolečina vpliva na življenje žensk, kako se ženske spopadajo z endometriozo in posledično neplodnostjo.

Avtorica diplomskega dela je želela s pregledom strokovne literature najti odgovore na raziskovalna vprašanja, kolikšen je delež žensk, ki so neplodne zaradi endometrioze ter ali z njo povezana pelvična bolečina vpliva na življenje žensk. Avtorica diplomskega dela si je prizadevala najti smernice glede pomoči ženskam, ki trpijo zaradi endometrioze, neplodnosti in pelvične bolečine, in bi se lahko uveljavili tudi v slovenski praksi.

V diplomskem delu avtorica želi potrditi oz. zavreči naslednje raziskovalne trditve:

Raziskovalna trditev 1: endometrioza vpliva na neplodnost;

Raziskovalna trditev 2: pelvična bolečina kot eden od simptomov endometrioze niža kakovost življenja žensk.

Cilj diplomskega dela je zbrati čim več informacij na vprašanja o endometriozi, neplodnosti in pelvični bolečini ter njihovi povezanosti.

3 METODE DELA

V prvem delu diplomskega dela je uporabljena deskriptivna metoda dela, torej pregled strokovne in znanstvene literature o neplodnosti zaradi endometrioze, predvsem v povezavi s pelvično bolečino.

Za iskanje literature je avtorica najprej uporabila iskalnik COBISS. Iskanje je razširila na podatkovne baze: Cinahl, Medline, Springer Link, Science Direct, Cohrane Collaboration, digitalna knjižnica Slovenije.

Iskanje literature je potekalo s pomočjo naslednjih ključnih besed: endometrioza, neplodnost, pelvična bolečina, obravnava neplodnih žensk. V angleškem jeziku pa: endometriosis, infertility, pelvic pain, treatment of infertile woman, ločeno in z uporabo operaterja AND.

Iskanje literature je bilo omejeno na slovenski in angleški

jezik. Časovna omejitev je bila sprva na 10 let, torej od leta 2004 do 2014, ki pa jo je avtorica zaradi pomanjkanja literature spremenila in podaljšala časovno obdobje v leto 1989. Literatura je bila pregledana ter vsebina virov kritično ovrednotena.

V drugem delu je za potrditev hipotez avtorica uporabila metodo meta sinteze. Pri tej razmeroma novi metodi gre za analizo študij. Teh pojmov pa ne smemo zamenjevati s sistematičnim pregledom literature (25).

Vključitveni kriteriji, na podlagi katerih je avtorica uporabila študije, so bili naslednji:

- raziskave, v katerih obravnavajo neplodnost zaradi endometrioze;
- raziskave, v katerih obravnavajo pelvično bolečino pri bolnicah z endometriozo.

Izključitveni kriteriji, na podlagi katerih je avtorica izločila literaturo, so bili naslednji:

- raziskave, v katerih obravnavajo kakršno koli zdravljenje endometrioze;
- raziskave, ki obravnavajo zdravljenje neplodnosti zaradi endometrioze.

Ob prvem iskanju je avtorica dobila 480 zadetkov. Po omejitvi in kritičnem pregledu je ostalo 5 študij, ki bi lahko bile uporabni. Po temeljitem pregledu se je avtorica odločila za 3 študije, ki se najbolj navezujejo na temo diplomske naloge.

4 REZULTATI

Glede na vključitvene in izključitvene kriterije je bilo po navedenih ključnih besedah najdenih 5 raziskav v angleškem jeziku, od teh je avtorica diplomskega dela izbrala 3 študije, ki so se najbolj navezovala na temo. Le-te je avtorica diplomskega dela v prvi fazi analize ovrednotila glede na kakovost. Zato je uporabila 4-stopenjsko lestvico, ki je oblikovana glede na stopnje dokazov (26). Trditve, označene z I., imajo največjo moč, najmanjšo moč pa imajo trditve, označene s IV.

- I. Dokazi, dobljeni s sistematičnim pregledom meta analiz iz randomiziranih kontrolnih študij ali vsaj ene randomizirane kontrolne študije
- II. Dokazi, dobljeni iz vsaj ene kontrolne študije brez randomizacije ali vsaj ene kvazi eksperimentalne študije drugega tipa
- III. Dokazi, dobljeni s pomočjo neeksperimentalnih, opisnih oz. deskriptivnih študij, kot so primerjalne študije, študije primera in korelacijske študije
- IV. Dokazi, dobljeni iz poročil ekspertnih skupin oz. mnenje in/ali klinična izkušnja spoštovane avtoritete

4.1 Primer pelvične bolečine v povezavi z endometriozo

Raziskave o primeru pelvične bolečine so pogoste. Zelo malo pa je kvalitetnih raziskav, ki bi govorile samo o primeru pelvične bolečine kot posledici endometrioze. Raziskave, ki jih je avtorica diplomskega dela vključila v diplomsko delo so opisane spodaj. Te raziskave so: Souza in sodelavci so v presečni študiji, ki so jo izvajali v univerzitetni bolnišnici Porto Alegre v Braziliji pri 57-tih bolnicah, starih med 25 in 48 let, raziskali kakovost življenja žensk, ki trpijo zaradi kronične pelvične bolečine kot posledice endometrioze. Kvaliteto življenja so ocenili z vprašalniki, katere so zasnovali na SZO (vprašalniki za oceno kakovosti življenja / Quality of Life Assessment). Stopnjo bolečine in njeno resnost so izmerili preko vizualne analogne skale (VAS). Ocenili so tudi duševno stanje vključenih bolnic. Glede na intenzivnost bolečine so bile bolnice razdeljene v dve skupini, in sicer skupina z nizko stopnjo bolečine je bila opredeljena pod 25. percentilo VAS lestvice in druga skupina z visoko stopnjo bolečine je bila opredeljena nad 25. percentilo VAS lestvice. Ugotovili so, da višja je bila bolečina pri ženski, nižja je bila kvaliteta življenja. Kljub temu menijo, da sama endometrioz nima dodatnega vpliva na kakovost življenja (27). Kronične bolečine v medenici predstavljajo pomembno breme za žensko, predvsem v rodni dobi, saj imajo neposreden vpliv na njeno zakonsko, družbeno in poklicno življenje, zaključujejo avtorji študije.

V presečni študiji, objavljeni v letu 2011, so Kaercher in sodelavci želeli ugotoviti, ali obstaja povezava med pelvično bolečino in stereotipnimi vzorci gibanja. Raziskavo so izvedli v univerzitetni bolnišnici v Braziliji na 32-tih bolnicah z bolečino (študijska skupina) in na 30-tih ženskah brez bolečine, ki so prišle na reden ginekološki pregled (kontrolna skupina). Na pacientkah so bile izvedene baropodometrične analize bolečine. Kot je bilo pričakovati, je bilo pri študijski skupini prisotne več bolečine kot pri kontrolni. Pri ženskah, ki trpijo zaradi kronične pelvične bolečine in pri ženskah iz kontrolne skupine, ni bilo možno dokazati razlik v baropodometrični analizi (28).

V mednarodni randomizirani študiji, objavljeni v letu 2010, so Gerlinger in sodelavci želeli ugotoviti stopnjo oz. intenzivnost pelvične bolečine pred, med in po zdravljenju endometrioze. Študija je bila sestavljena iz dveh delov. Prvi je potekal v Nemčiji, drugi pa na Češkem. V raziskavi so sodelovale ženske med 18. in 45. letom starosti, skupaj jih je bilo 308, od tega je bilo 281 pacientk takšnih, ki so sodelovale. Biti so morale v dobrem zdravstvenem stanju ob diagnozi endometrioze. Ženske so ocenjevale bolečino po VAS lestvici. Študija je trajala 12 tednov. V skoraj več kot polovici primerov ženske niso ali pa so bile samo delno zadovoljne z načinom zdravljenja. Kljub vsem terapijam (laparoskopski odstranitvi endometriotičnih lezij, lajšanju pelvične bolečine s protibolečinskimi zdravili) je pelvična bolečina ostala. Avtorji ugotavljajo, da je VAS lestvica povsem zadovoljiv pripomoček za ugotavljanje stopnje bolečine (29).

5 RAZPRAVA

Rezultati raziskav, ki jih je avtorica diplomskega dela našla na temo pelvične bolečine v povezavi z endometriozo in ocenila, dajejo precej podobne zaključke. Večina raziskovalcev je prišla do istih dejstev in zaključkov. Tako so potrdili, da endometrioz vpliva na zanositev in da z njo povezana pelvična bolečina (predvsem kronična) vpliva na vse ravni življenja ženske. Avtorico diplomskega dela čudi, da v raziskavi iz leta 2011 ni bilo potrjeno, da obstaja povezava med pelvično bolečino in stereotipnimi vzorci gibanja, saj bolečina vpliva na neverbalno izražanje. Zmoti jo tudi, da niso v mednarodni randomizirani študiji iz leta 2010 podrobneje opisali, za kakšne vrste zdravljenja bolečine je šlo, saj je prav gotovo neučinkovitost odvisna od metode. Avtorica diplomskega dela je pregledala obstoječe študije in na podlagi rezultatov podaja odgovore na raziskovale trditve:

- pregled literature je pokazal, da endometrioz vpliva na možnost zanositve;
- pregled literature je pokazal povezavo endometrioze s pelvično bolečino;
- analiza študij je potrdila, da pelvična bolečina vpliva na kakovost življenja ženske.

Bloski in Pierson (2008) sta v svoji raziskavi, katera je temeljila na pregledu literature in kliničnih izkušnjah opisala, da lahko zagotovo diagnosticiramo endometrioz samo z laparoskopijo. Ženske v veliki večini zdravijo samo izkazane simptome. Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko, pri čemer lahko pride do zaraščanja jajcevodov. Dvajsetim odstotkom ženskam opravijo laparoskopijo zaradi neplodnosti, v približno 24 % pa zaradi pelvične bolečine. Ob tem naključno ugotovijo tudi prisotnost endometrioze. Obenem sta avtorja ugotovila še, da endometrioz in pelvična bolečina predstavljata resne zdravstvene težave na hormonski in imunski ravni. Pri bolnicah z endometriozo se ponavadi razvijejo še dodatne težave, kot so: alergije, astma, ekcemi, avtoimunske bolezni, sindrom kronične utrujenosti in hipotireodizem. V primeru endometrioze obstaja tudi večja možnost za raka na dojki po 40. letu starosti, predvsem zaradi povečane izpostavljenosti estrogenu. Tudi v omenjeni raziskavi avtorja ugotavljata, da so medicinske sestre ponavadi prve, ki se srečajo z bolnicami z endometriozo, zato je pomembno, da imajo veliko informacij o bolezni, da lahko na ta način pomagajo obvladovati čustveno in fizično stanje žensk.

V smernicah "Endometriosis: improving the wellbeing of couples – Summary report and recommendations", kjer so ženske in pare spraševali, kako živijo z diagnozo endometrioze, so ugotovili, da je to pomembna in težka preizkušnja njihovega življenja (7). Pogoste so tudi ovire v spolnem življenju. Če pride do spolnega odnosa, se le-ta velikokrat zaključí, še preden se začne. Partnerje je bilo strah, da bi partnerici povzročili dodatne bolečine.

Izjave potrjujejo tudi ženske, ki navajajo, da jih je strah dodatne bolečine. Avtorica diplomskega dela je razbrala, da bolezen pušča posledice prav na vseh področjih življenja. Pomemben aspekt je tudi psihično stanje neplodnih parov zaradi endometrioze. Povedali so, da je bila njihova najhujša mora prav zavedanje, da mogoče nikoli ne bodo imeli svojih otrok. To so bili po njihovem mnenju najbolj stresni trenutki.

Na svetovnem forumu lahko o endometriozii beremo, da je to bolezen, za katero v večini primerov ni zdravila. Zato je toliko težje, ker se mora obolela ženska in njen partner s tem naučiti živeti. Vsakodnevno se je potrebno spopadati z bolečinami, izčrpanostjo, ki jo te bolečine prinesejo, in posledično neplodnostjo. Za uspešno premagovanje težav sta pomembni partnerska ljubezen in podpora. Endometrijoza pa je bolezen, ki se v večini primerov ponovi, zato to ne pomeni le enkratnega soočenja s temi težavami. Avtorica meni, če bi babice več sodelovale z sociologijo in psihologijo, ki so nekako najbolj kompetentni za obravnavo teh parov, bi se sodelovanje poglobilo in bi tudi pari, zakonci čutili več pripadnosti in naše volje za izboljšanje njihovega stanja.

Vsi zdravstveni delavci, ki se ukvarjajo z neplodnimi pari, bi tako morali imeti (po mnenju avtorice) dodatna znanja o endometriozii.

6 SKLEP

Endometrijoza je v 30 % do 40 % povezana z neplodnostjo. Pelvična bolečina je dokazano najpogostejši simptom, ki jo spremlja. V veliki večini je zaradi svoje intenzivnosti tudi vzrok za zmanjšano kvaliteto življenja. Pomembnih študij na to temo ni tako veliko, da bi lahko z gotovostjo trdili, da imajo vse ženske, ki trpijo za pelvično bolečino (tako akutno kot kronično), endometriozo in da imajo vse ženske z endometriozo težave z neplodnostjo oz. z zanositvijo. Raziskave pa dokazujejo povezavo med temi tremi postavkami.

Za bolj učinkovito in prepričljivo delovanje na področju babištva bi po mnenju avtorice diplomskega dela babice potrebovale jasnejše smernice za obravnavo žensk s to problematiko in več izkušenj na tem področju. Tako babice kot tudi drugi zdravstveni delavci bi se morali bolje poučiti o sami endometriozii in njenih posledicah za par.

Literatura:

1. Knez J, Vlaisavljevič V. Ženska neplodnost. Ginekologija in perinatologija. Maribor. 2016. p. 170-79.
2. Bürger M, Tul N, Velikonja V. Osebnostne lastnosti parov z zmanjšano plodnostjo. Psihološka obzorja 4(4); 1995. p. 5–18.
3. Geršak K. Genetika ženske neplodnosti. Zdravstveni vestnik 78(1); 2009. p. 187–89.
4. Mivšek AP, Skoberne M. Uporaba modelov in teorij zdravstvene nege v babištvu. Obzor Zdr N 40(1); 2006. p. 15–21.
5. Slabe N, Košir Pogačnik R, Pantar R. Razlika v prisotnosti dejavnikov celične in humoralne imunosti pri bolnicah z endometriozo v primerjavi z zdravimi ženskami. Zdrav Vestn 7(8); 2011. p. 538–45.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis. Frequently asked questions FAQ013 gynecologic problems 1–3; 2012. Dostopno na: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Endometriosis> (23. 9. 2014).
7. But I. Pelvična bolečina. V: Borko E, Takač I (ur.), Ginekologija. Druga dopolnjena izdaja. Maribor: Univerza v Mariboru, Visoka zdravstvena šola; 2006. p. 89–96.
8. Davidson A. Age and fertility; 2012. Dostopno na <http://www.nurturingyourfertility.com.au/age-fertility-menopause/> (18. 10. 2014)
9. Vlaisavljevič V. Neplodnost. V: Borko E, Takač I (ur.) Ginekologija: Druga dopolnjena izdaja. Maribor: Univerza v Mariboru, Visoka zdravstvena šola; 2006. p. 307–36.
10. Bevc V. Čustveno stanje neplodnih parov pred posvojitvijo otroka. Socialno delo 45(1/2); 2006. p. 51–9.
11. Sherrod RA. Understanding the emotional aspects of infertility. J Psy Nurse Ment Health 5 42(3); 2004. p. 42–9.
12. Omu Fe, Omu Ae. Emotional reaction to diagnosis of infertility in Kuwait and successful clients perception of nurses role during treatment. Biomed Central Nurs 9(5); 2010. p. 1–10.
13. Lanbein K, Skalnik C. Veliki zdravstveni vodnik. Nezmožnost zanositve. Kranj: Modita; 2007. p. 748–51.
14. Vogler A, Ribič-Pucelj M, Tomaževič T. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah. Zdrav Vestn 72(supl. II); 2003. p. 117–120.
15. Abdalla H, Rizk B. Endometriosis. Second edition. Oxford: Health Press Limited; 2003. p. 32–55.
16. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility. Epidemiology and Evidence- based Treatments. Academy of Sciences: Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences; 1127; 2008. p. 92–100.
17. Gorišek B. Endometrijoza in adenomioza. V: Borko E, Takač I (ur.), Ginekologija. Druga dopolnjena izdaja. Maribor: Univerza v Mariboru, Visoka zdravstvena šola; 2006. p. 179–86.
18. Evans S, Bush D. Pelvic pain. Proprietary limited; 2012. p. 4-5. Dostopno na: <http://www.drusanevans.com.au/wp-content/uploads/pelvic-pain-ebooklet1.pdf> (25. 9. 2014).

-
19. Lee HJ, Lee JE, Ku SY et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* 40(1); 2013. p. 29–32.
 20. Farrell E, Garad R. Endometriosis. *Aust Nurs J* 20(5); 2012. p. 37–9.
 21. Hays B. Infertility: a functional medicine approach. *Integr Med Clinic J* 8(6); 2010. p. 20–7.
 22. Denny E. Women's experience of endometriosis. *J Adv Nurs* 46(6); 2003. p. 641–48.
 23. Culley L, Hudson N, Mitchell H, Law C, Denny E, Raine-Fenning N. Research: Endometriosis: improving the wellbeing of couples. Summary report and recommendations. Funded by the UK Economic and Social Research Council; 2013. p. 1–43.
 24. Ograjenšek Z. Neplodni par. V: Meden-Vrtovec H (ur.), Neplodnost. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989. p. 235–38.
 25. Walsh D, Downe S. Meta-synthesis method for qualitative research: a literature review. *J Adv Nurs* 50(2); 2005. p. 204–11.
 26. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health technol assess*; 5 (16); 2001. p. 14–26. Dostopno na: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0005/64850/FullReport-hta5160.pdf (28. 5. 2014)
 27. Souza CA, Oliveira LM, Scheffel C et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis-a cross-sectional survey. *HQLO* 9(41); 2011. p. 1–5.
 28. Kaercher CW, Genro VK, Souza CA, Alfonsin M, Berton G, Cunha Filho JS. Baropodometry on woman suffering from chronic pelvic pain – a cross-sectional study. *Women's Health* 11(51); 2011. p. 1–5.
 29. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *HQLO* 8(138); 2010. p. 1–7.

PLACENTA – DOMENA STARŠEV ALI INSTITUCIJE?

Rosemarie Franc, dipl. bab.

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za perinatologijo, UKC Maribor



IZVLEČEK

Uvod: Ravnanje s posteljico po porodu je odvisno od kulturnega in verskega prepričanja ljudi, zakonodaje posamezne države in medicinskih raziskav. V zadnjem času zahteve po vročitvi posteljice naraščajo. Namen prispevka je na praktičnem primeru predstaviti zakonsko ureditev ravnanja s posteljico po porodu v Republiki Sloveniji, ugotoviti vzroke za zahteve po vročitvi posteljice, učinke in upravičenost jemanja preparatov iz posteljice, njihovo ceno in področja uporabe.

Metode dela: Uporabljena je deskriptivna raziskovalna metoda s kritičnim pregledom literature in kvalitativna metoda singularne študije primera. Opravljena je bila analiza člankov s področja ravnanja in raziskovanja placente po porodu. Literatura je bila pridobljena večinoma iz spletnih baz podatkov Science Direct, Medline, PubMed.

Rezultati: Zahtevo za posredovanje mnenja v zvezi s placento je mogoče obravnavati v Sloveniji v okviru različnih pravnih predpisov, eksplicitno pa nobeden ne daje konkretnega odgovora. Ni nobenih znanstvenih dokazov o kakršni koli klinični koristi placentofagije med ljudmi. Po inkapsulaciji placente v kapsulah ne ostane zadostna količina hranilnih snovi in hormonov, ki bi lahko bila koristna za mater po porodu.

Diskusija: Placentofagija se običajno obravnava kot osebna izbira ženske, kar ima za posledico malo strogih znanstvenih raziskav na to temo. Zdravstvene organizacije bi morale razviti jasne klinične smernice za izvajanje znanstvenega in strokovnega pristopa k človeški placentofagiji.

Zaključek: Razumevanje čaščenja placente lahko pripomore k pozitivni porodni izkušnji, le-ta pa mora biti v prvi vrsti varna tako za mater kot tudi otroka.

Ključne besede: posteljica, zaužitje posteljice, babištvo, pokop, kulturni pomen, porod

1. UVOD

Posteljica je neverjeten organ, ki pomaga še nerojenemu otroku, da ohranja in regulira temperaturo, raste in uspeva v materinem telesu. Izvaja funkcije izločal (ledvic, jeter), prebavnega, respiratornega, kardiovaskularnega, endokrinega in imunskega sistema (1).

Beseda placenta izvira iz latinske besede, ki pomeni okrogla torta. Od tod izvirajo tudi centralna evropska imena za palačinke: plăcintă (Romunija), palatschinken (Avstrija), palacsinta (Madžarska). Nemško ime za placento je Mutterkuchen, nizozemsko moederkoek in švedsko moderkaka, vse troje bi lahko prevedli kot materina torta, kar vsekakor namiguje na hrano (2, 3).

Ravnanje s posteljico po porodu se razlikuje med ljudmi in državami. Odvisno je od kulturnega in verskega prepričanja ljudi, kakor tudi zakonodaje in medicinskih raziskav (3,4). V Združenih državah Amerike je vročitev posteljice po porodu odvisna od zakonodaje posamezne zvezne države – v državah kot so Oregon, Havaji in Teksas smejo ženske po porodu odnesti posteljico domov, v Missisippiju to ni mogoče – razen s sodnim postopkom, v katerem je potrebno dokazati, da ravnanje s placento v domačem okolju ni škodljivo za javno zdravje (4). Za večino žensk, ki rodijo v porodnišnici v Avstraliji velja, da se zavedajo, da se je posteljica po rojstvu novorojenčka porodila (tretja porodna doba), mnoge pa jo fizično ne vidijo (5).

Na račun tega čudežnega organa se je v preteklosti (v 70. letih prejšnjega stoletja) na Kubi pojavil t. im. zdravstveni turizem. Tamkajšnji zdravniki so iz placent pridobivali zdravila za zdravljenje ljudi z vitiligom, alopecijo in luskavico. V Havani se je tako ustanovilo Placentalno histoterapevtsko središče (Placental histotherapy center), ki ga je vodil dr. Carlos Miyares Cao, specialist za ginekologijo, porodništvo in farmakologijo ter profesor na Medicinski fakulteti Univerze v Havani. Kuba je preko trgovskega sporazuma letno izvozila 40 ton človeške placente v laboratorij MERIUX v Franciji. Po odkritju zdravil pridobljenih iz placente in zdravljenju določenih bolezni s pomočjo placente je Kuba trgovski sporazum s Francijo prekinila, saj je del posteljic začela uporabljati tudi v kozmetične namene (čistilna mleka, kreme, šamponi za lase...) (6).

V mnogih zahodnih kulturah se posteljica tretira kot "medicinski odpadek" in se ga po porodu zavže in po večini uniči s sežigom (3,4). Vendar pa veliko kultur (skozi zgodovino in celo danes) daje veliko pomena pri spoštovanju placente z zakopavanjem (2, 3, 4). V zadnjem času se vse pogosteje pojavlja težnja po postpartalnem zaužitju posteljice (zlasti v Združenih državah Amerike), čemur strokovno pravimo placentofagija (7). Ločimo maternalno in nematernalo postpartalno uživanje posteljice (7, 8). Posteljica se lahko uživa surova, kuhana, pražena, dehidrirana, lahko v obliki osvežilnega smuthija ali kapsul. Številna podjetja ponujajo pripravo placente za porabo (8, 9, 10), čeprav so dokazi za pozitivne učinke človeške placentofagije neznatni (7).

Prvo načelo Kodeksa etike za babice (11) opredeljuje, da babica pri opravljanju svojega dela mora zagotavljati, da nihče v babiški obravnavi ni prikrajšan ali oškodovan zaradi svoje kulture in ali vrednot. Zavedati se moramo, da živimo v dobi digitalizacije in masovnega preseljevanja ljudi, kar babico lahko pri opravljanju dela pogosto postavi v etično dilemo na eni strani in pravno formalno na drugi.

Namen prispevka je seznaniti se z verskimi in kulturnimi rituali, ki so povezani s posteljico, s predstavitvijo praktičnega primera prikazati zakonsko ureditev ravnanja s posteljico po porodu v Republiki Sloveniji, ugotoviti vzroke za zahteve po vročitvi posteljice, učinke in upravičenost jemanja preparatov iz posteljice, njihovo ceno in področja uporabe. Na podlagi dobljenih rezultatov pa opredeliti ali bi v prihodnosti morala biti posteljica domena staršev ali naj še naprej ostaja domena institucije?

1.1 Verski in kulturni rituali povezani s posteljico

Po vsem svetu je eden izmed najbolj prepoznanih porodnih ritualov tisti, ki je povezan s posteljico. Že znan grški filozof in naravoslovec Aristotel je menil, da je menstrualna kri vir življenja in modrosti. Različni miti povezani z rojevanjem so v sodobnem času še vedno zelo razširjeni in kulturno vplivajo na vedenje povezano z odlaganjem placente in ravnanju z njo. V mnogih kulturah se posteljica in popkovina štejeta za nosilce velike moči (5, 8).

Človeška placenta je bila kot zdravilno sredstvo opisana že 400 let pr. n. št., v času Hipokrata in 200 let pr. n. št. na Kitajskem. Uporabljali so jo kot zdravilno sredstvo pri poškodbah telesa (3). Kot dodatek h kozmetičnim pripravkom naj bi jo v Egiptu uporabljala tudi Kleopatra. V tradicionalni kitajski medicini (TCM) je posteljica veljala za močno zdravilo, ki je polno življenjske sile (8, 12).

Še danes obstajajo številne placentarne tradicije. Placento na področju Nigerije in Gane obravnavajo kot mrtvega dvojčka otroka, zato ji posvetijo celoten obred pokopa. Z besedo »zan boku« celo označujejo kraj, kjer je pokopana posteljica. V Keniji placento pokopljejo na neobdelani zemeljski površini in nato posejejo travo ali žita, medtem ko na istem območju nekatere družine to naredijo kar pred hišo, brez posebnega obreda, tudi če jo samo pokopljejo v blatno zemljo. Nekatera plemena placento najprej zavijejo v posebno tkanino ali odeje in jo pokopljejo pod drevo, ki tako simbolizira nadaljevanje življenja. Tudi v arabski kulturi je prisotno prepričanje, da je plodnost ženske pogojena s pravilnim ravnanjem s placento po prvem porodu. Če se placenti zgodi kaj neprijetnega, je plodnost ženske ogrožena, celo do te mere, da postane neplodna. V Koreji placento zažgejo in pepel shranijo. V času bolezni se pepel utekočini in se uporabi za zdravljenje otroka. Placento pokopavajo še v Kambodži, Tajski, Havajih, na Novi Zelandiji pa Maori (8, 12, 13).

V Evropi porodnišnice v veliki meri (razen na izrecno zahtevo staršev) ne dovolijo, da se placenta odnese iz porodnišnice (13). Tudi Slovenija pri tem ni izjema, saj pokopavanje posteljice kulturno ni običajen pojav. V Sloveniji so se iz zgodovinskega vidika posteljice zakopavale pri porodih na domu (ko ženske še niso rojevale v porodnišnicah), večinoma so jih pokopavali očetje. Starejši ljudje so verjeli v njeno zdravilno moč, zaradi česar so jo imeli za nekaj posebnega (14). Danes se placente zbirajo v za to namenjenih plastičnih vrečkah, ki so opremljene s podatki matere. Iz porodnega bloka se placente odnesejo na Oddelek za patologijo, od koder gredo v nadaljnje postopke uničenja s sežigom.

Placentalni obredi so v različnih družbah dokaj pogosti. Ti obredi pogosto vključujejo kulturno določene vedenjske sekvence, ki delujejo kot mehanizmi, ki sproščajo tesnobo in nudijo duhovnim silam pogoje za "nadzorovanje" prihodnjega zdravja in dobrega počutja matere, otroka in celo skupnosti. Dokler takšni rituali ne povzročajo škode in niso škodljivi za javno zdravje ljudi, jih je treba spoštovati (12).

2. METODE DELA

Uporabljene so bile deskriptivna raziskovalna metoda dela in kvalitativna metoda singularne študije primera, s katero je prikazan praktičen primer zahteve po vročitvi posteljice v kliničnem okolju. Zbiranje potrebnih člankov s ključno besedo placenta v povezavi z besedami babištvo, kulturni pomen, pokop, placentofagija je potekalo v obdobju od novembra 2017 do konec aprila 2018 v angleškem in slovenskem jeziku. Opravljena je bila analiza člankov s področja ravnanja s placento po porodu. Avtorica je večinoma uporabila novejšje članke (pretežno članki zadnjih deset let). Literatura je bila pridobljena večinoma iz spletnih baz podatkov Science Direct, Medline, PubMed.

3. REZULTATI

3.1 Prikaz primera zahteve po vročitvi posteljice v mariborski porodnišnici

Z prvo javno zahtevo po vročitvi posteljice se je porodnišnica UKC Maribor srečala junija 2010. Do tedaj se je vsem ženskam, ki so izrazile željo po posteljici povedalo, da v Sloveniji, glede na zakonske predpise, to ni mogoče. Večina žensk se je s to razlago zadovoljila. V primeru predstavljenem v nadaljevanju temu ni bilo tako.

Nosečnica R. F. je obiskovala Šolo za starše v enem izmed okoliških zdravstvenih domov. Že takrat je na predavanjih izrazila željo po vročitvi posteljice. Osebe Šole za starše ji je dejalo, da mora to željo izraziti ob prihodu v porodnišnico, da pa se bo po vsej verjetnosti (če bo dovolj vztrajna) dalo zmeniti, da se posteljica odnese domov. Dne 20. 6. 2010 R. F. rodi zdravega dečka. Nosečnost in porod sta potekala

brez zapletov. Porodnica je od babice, ki jo je spremljala med porodom ob zaključku tretje porodne dobe (po ločitvi posteljice) zahtevala, da ji posteljico izroči (ob sprejemu te želje ni navedla). Ko ji je babica prijazno začela razlagati, da to ni mogoče, ker ni v skladu z organizacijskimi navodili Kliničnega centra glede zbiranja in transporta odpadkov, kakor tudi ne z državnimi zakonskimi predpisi, je pričela porodnica navajati naslednje razloge:

- Posteljica je bila v nosečnosti del njenega telesa, o svojem telesu in njegovih delih ima pravico odločati samo ona sama, saj ima tako pravno kot tudi opravilno sposobnost.
- S tem, ko ji je onemogočena pravica do posteljice, se kršijo temeljne pravice, ki so zapisane v Zakonu o pacientovih pravicah (kratena naj bi bila pravica do samostojnega odločanja in sodelovanja, pravica do upoštevanja vnaprej izražene volje, pravica do samostojnega odločanja o zdravljenju, pravica do primerne, kakovostne in varne zdravstvene oskrbe).
- Z ne-izročitvijo posteljice se grobo kršijo njena religiozna in kulturna načela, pa tudi nadaljnje okrevanje po porodu, saj bi en del posteljice rada zakopala doma na vrtu, en del pa dala kapsulirati – slednje naj bi pripomoglo k boljšemu počutju in razpoloženju po porodu, večji tvorbi mleka, večjemu vnosu vitaminov in mineralov. Posteljica ima zagotovo pozitivne učinke, saj je drugače v preteklosti ne bi masovno uporabljali v kozmetični industriji.
- Glede na to, da je rodila v terminu in zdravega otroka, posteljica pa ne potrebuje nobenega dodatnega pregleda (v mislih je imela histopatološki pregled posteljice) ne vidi nobenega razloga več, da je ne bi smela odnesti domov.
- Zakaj se vendar tako komplicira, ko pa se jo da v nekaterih porodnišnicah v Sloveniji brez težav dobiti (ni hotela konkretno navesti v katerih).
- Vročitev posteljice je v kar nekaj razvitih (to besedo je poudarila) evropskih državah običajna praksa.

Ob navedbi teh argumentov je babica, ki je spremljala porod presodila, da je potrebno obvestiti mlajšega dežurnega zdravnika (specializanta), saj je zdravnik po veljavni zakonodaji odgovoren za potek poroda in je nosilec zdravstvene dejavnosti. Po ponovni navedbi vseh argumentov se je mlajši dežurni zdravnik odločil, da obvesti starejšega dežurnega zdravnika, saj je v primeru težjih in bolj zahtevnih zapletov on odgovoren za nemoten potek dela v porodni sobi. Po ponovnem navajanju argumentov se je odločil, da bo primer predstavil naslednje jutro na jutranjem sestanku zdravnikov in o tem obvestil predstojnika Oddelka za perinatologijo; do takrat pa naj posteljica ostane v porodnem bloku v za to namenjenem posebnem hladilniku. Predstojnik Oddelka za perinatologijo je odredil, da se naj v primer vključi pravna služba, na katero je potrebno poslati dopis, ki ga naj napiše strokovna vodja oddelka. Dopis

naslovljen na Pravno službo je bil napisan in odposlan še isti dan – 21.6.2010. V njem sta bila postavljena dva vprašanja:

- Ali ima otročnica po porodu pravico odnesti placento domov?
- Ali se lahko placenta vrne otročnici v primeru, če se le-ta pošlje na Oddelek za patologijo na histološki pregled?

Odgovor Pravne službe je bil pridobljen 1.7.2010 (15).

Med tem časom je otročnica skupaj z novorojenčkom bila odpuščena v domačo oskrbo z obrazložitvijo, da posteljice ni mogoče dobiti in, da se je potrebno s tem sprijazniti. Otročnica R. F. je porodnišnico zapuščala razočarana, s prepričanjem, da so zaposleni porodnišnice netolerantni do želja in potreb žensk, neprijazni, neprofesionalni, neempatični in še bi lahko naštevali.

Pravna služba je podala naslednje ugotovitve, ki so bile posredovane tudi otročnici R. F.:

»Posredovanje mnenja v zvezi s posteljico (placento) je mogoče obravnavati v okviru različnih pravnih predpisov. Dele telesa, kamor spada placenta se obravnava v okviru:

- Ustave Republike Slovenije;
- Stvarnopravnega zakonika (Uradni list RS, št. 87/02, 18/07);
- Zakona o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 69/95, 33/06, uradno prečiščeno besedilo);
- Zakona o varstvu okolja (Uradni list RS, št. 39/06, 70/08);
- Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Uradni list RS, št. 74/99),
- Organizacijskega navodila o ravnanju z odpadki UKC Maribor;
- Organizacijskega navodila zbiranje in transport odpadkov iz klinik, oddelkov in služb UKC Maribor.

Človekovo telo, truplo in deli telesa so po stvarnopravnem zakoniku izločeni iz definicije stvari in se v skladu s stvarnopravnim zakonikom ne štejejo za stvar in s stališča morale, javnega reda ali drugih bistvenih javnih interesov ne morejo oziroma ne smejo biti predmet lastninske pravice.

Po našem pravu so dopustna določena razpolaganja s telesom ali njegovimi deli in sicer se lahko prepusti za učne namene, se darujejo, se uporabijo za nadaljnje zdravljenje. V tem primeru gre za izvrševanje osebnostne pravice posameznika, da znotraj pravno in moralno – etično dopustnih okvirov odloča o usodi svojih organov ali trupla. Gotovo pa je nedopustno razpolaganje v tem smislu, da bi organe in dele telesa odnašali domov, saj nas na drugi strani zavezujejo predpisi v zvezi z infekcijami in njihovim obvladovanjem in v povezavi v zvezi s tem s predpisi, ki določajo ravnanje z odpadki. Ker je zastavljeno vprašanje zelo široko, smo za dokončni odgovor zaprosili za mnenje Republiški zdravstveni inšpektorat.«

Tukaj pa se je pravzaprav zgodba o vročitvi posteljice šele začela. Vprašanje, ki smo ga iz porodnega bloka Oddelka za perinatologijo postavili in naslovili na Pravni oddelek Kadrovske pravne službe UKC Maribor, je romalo naprej do Zdravstvenega inšpektorata RS, nato do Ministrstva za zdravje, nadaljevalo na Inšpektorat za okolje in naravo, od tod do Agencije RS za okolje in prostor, od tam do Ministrstva za okolje in prostor – Direktorata za okolje – točneje takratni generalni direktorici, od tam na Komisijo RS za medicinsko etiko, od tam nazaj na Ministrstvo za okolje in prostor, nato pa na Pravni oddelek UKC Maribor in vodstvu Oddelka za perinatologijo. Končno mnenje je na oddelek prispelo 22.11.2016.

Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije meni, da je etično in pravno najbolj kompleksna skupina primerov tistih, v katerih se podaja mnenje glede delov človeškega telesa, pri čemer je težnja po vročitvi posteljice po porodu vse večja. Pri vročitvi posteljice imajo predvsem pomisleke, ki so javnozdravstvene narave (vprašanja higieničnosti, potencialna kužnost), nekaterimi drugimi pravno – vrednostnimi tehtanji, pa tudi kulturnimi in etičnimi standardi. Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije doslej ni prepoznala relevantnih višjih pravnih interesov, vključno z interesi umetniškega ustvarjanja in verske svobode, ki bi tudi etično upravičevali izročanje delov človeškega telesa (placente) otročnicam ali njihovim pooblaščenecem. Dokler ni ustrezne pravne ureditve, ki bi priznavala in zlasti postopkovno konkretizirala osebnostno pravico do pokopa dela telesa še živega človeka (ki se sicer v Sloveniji zdi kulturno neobičajna), tudi izročitve (upepeljenega) dela človeškega telesa izključno za namene pokopa Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije ne prepoznava kot upravičene. Pri delih telesa je kot pravno in tudi etično pravilo treba prepoznati neškodljivo uničenje (značilno s sežigom). Za to so na razpolago ustrezni pravni postopki, ki jih je treba poznati in spoštovati (16).

Po šestih letih in pol je prišlo do zaključka, da je mogoče zahtevo za posredovanje mnenja v zvezi s placento obravnavati v okviru različnih pravnih predpisov, eksplicitno pa nobeden ne daje konkretnega odgovora na zastavljeni vprašanji.

3.2 Izdelava izdelkov iz placente, namen, cena in priporočila

Prilava postpartalnih placentalnih kapsul po tradicionalni kitajski metodi je najstarejši in najpogostejši postopek. V tej metodi se posteljica pari z čilijem, ingverjem in limono. Po procesu pare se posteljico dehidrira, zmelje in vdela v kapsule. Glede na velikost posteljice, se lahko proizvede med 80 – 200 kapsul. Odmerjanje v prvih 4-6 tednih je 3-4 kapsule dnevno. Po šestih tednih se jemljejo kapsule po potrebi, kar je običajno 1-2 kapsuli, odvisno glede na proizvodnjo mleka otročnice, razpoloženje, raven energije

itd. Nekateri strokovnjaki priporočajo, da se kapsule naj vzamejo s kozarcem belega vina. V placentalnem centru v Londonu zagotavljajo, da so pri vseh postopkih upoštewane smernice glede higiene hrane in proizvodnje ter standardi za nadzor okužb s patogenimi mikroorganizmi, ki se prenašajo s krvjo (Tabela 1) (9).

Tabela: Cena izdelkov iz posteljice v letu 2018 – London Placenta Centre (9):

Izdelek	Namen	Cena	Priporočila
Inkapsulacija placente po TCM (tradicionalni kitajski metodi)	Zdravljenje in preprečevanje postnatalne depresije, povečanje tvorbe mleka, povečanje energije, odprava utrujenosti.	220 funtov – transport posteljice od doma oz. porodnišnice do centra, izdelava kapsul in dostava na dom.	Kapsul se ne sme jemati ob mrzlici, vročini, gripi, okužbi.
Kapsule iz surove placente	Zdravljenje in preprečevanje postnatalne depresije, povečanje tvorbe mleka, povečanje energije, odprava utrujenosti.	220 funtov – transport posteljice od doma oz. porodnišnice do centra, izdelava kapsul in dostava na dom.	Kapsule s surovo placento morajo biti prvih 6 mesecev shranjene v hladilniku, nato pa v zmrzovalniku.
Inkapsulacija placente s kombinirano metodo	Zdravljenje in preprečevanje postnatalne depresije, povečanje tvorbe mleka, povečanje energije, odprava utrujenosti	240 funtov – transport posteljice od doma oz. porodnišnice do centra, izdelava kapsul in dostava na dom.	
Smothie iz placente	Povečanje energije in vitalnosti, povečanju tvorbe mleka. Naredi se lahko samo doma ali v zasebni bolnišnici.	50 funtov - Majhen košček surove placente se zmiksa z ekološkimi jagodami, bananami in izvirkno vodo, da se zlahka pije.	Postopek ni mogoč, če je bila plodovnica smrdeča ali mekonijška. Posteljica uporabna v prvih 24 urah po porodu.
Placentalna tinktura	Tinktura Placenta za matere je ekstrakt placente, ki se lahko uporablja v obdobjih hormonskega neravnovesja (npr. menopavze), tesnobe in stresa skozi celo življenje, saj traja nedoločen čas.	50 funtov – priprava tinkture in dostava na dom.	Ne sme se dajati otrokom.
Placentalna krema	Za zdravljenje ran, brazgotin (epiz. rane), pri nespecifični srbečici.	40 funtov – stroški izdelave, embalaže in dostave na dom	Sestavine v tej kremi so ognjič, čebelji vosek in eterično olje sivke – pozor na alergije!

3.3 Placentofagija – pregled strokovne literature

Placentofagija ali postpartalno zaužitje posteljice, je razširjen med sesalci; vendar nobena sodobna človeška kultura ne vključuje zaužitja placente kot del svojih tradicij (7). Domneva se, da sesalci pojedjo svojo placento, da obvarujejo mladiče in zakrijejo sledi pred plenilci (2, 5, 7, 8). S obsežnim pregledom strokovne literature so znanstveniki ugotovili, da mnogi posamezniki brez znanstvenih dokazov spodbujajo placentofagijo, zlasti v obliki inkapsulizacije, saj naj bi to prinašalo določene fizične (povečanje tvorbe mleka, zmanjševanje bolečine, preprečevanje poporodnih krvavitev, povečan vnos beljakovin, železa, vitaminov in mineralov) in psihosocialne koristi (preprečevanje poporodne otožnosti in depresije, boljša povezanost matere in otroka, izboljšanje razpoloženja). V študiji, ki so jo objavili Farr in sod. so ugotovili, da ni nobenih znanstvenih dokazov o klinični koristi placentofagije med ljudmi in, da po inkapsulaciji placente v kapsulah ne ostane zadostna količina hranilnih snovi in hormonov, ki bi lahko bila koristna za mater po porodu. V nasprotju s prepričanjem o kliničnih koristih, povezanih s človeško placentofagijo, so centri za nadzor in preprečevanje boleznih nedavno izdali opozorilo zaradi primera, v katerem je novorojenček razvil ponavljajočo se sepso s streptokokom grupe B po materi, ki je zaužila kontaminirane kapsule placente, ki so vsebovale *Streptococcus agalactiae* (7).

Young in sod. so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (n = 27), v kateri so sodelovale udeleženske, ki so jemale svojo predelano, inkapsulirano placento (n = 12) in tiste, ki so jemale pripravljen placebo (n = 15). S pomočjo validiranih lestvic dobrega počutja so ugotavljali razpoloženje med obema skupinama in psihometrične podatke. Analize so pokazale, da ni statistično pomembnih razlik povezanih z materinim razpoloženjem in utrujenostjo med skupino, ki je jemala preparate lastne placente in skupino s placebom. Ta ugotovitve je lahko posebej pomembna pri ženskah, ki razmišljajo o materni placentofagiji kot "naravni" oziroma nefarmakološkem načinu preprečevanja ali zdravljenja poporodne depresije (17).

Chang in sod. so v študiji ugotavljali sestavo človeške placente. Ocenjevali so nivo ogljikovih hidratov, sladkorja, beljakovin, maščob, holesterola, vitaminov in težkih kovin. Uporabili so placente zdravih nosečnic, po enoplodni nosečnosti. Ugotovili, da vsebuje placenta znatno količino holesterola, beljakovin, železa in selena, ne pa zaznavne ravni kadmija, arzena ali živega srebra (18).

Schwering in sod. so ugotavljali količino biološko aktivnih spojin v inkapsuliranem placentalnem tkivu in ali proces encapsulacije vpliva na koncentracije teh spojin. Analizirali so 10 placent zdravih nosečnic in sicer takoj po porodu. Placentalno tkivo je bilo oprano in takoj zamrznjeno pri -80 ° C ali predelano za inkapsulacijo v 48 urah z: paro (30 min, 75

° C), ali dehidracijo (18-24 ure, 60 ° C), sledilo je mletje tkiva in vnos v želatinaste kapsule. Vsebnost beljakovin, železa in kortizola so analizirali in jih primerjali med zamrznjeno in predelano placento s pomočjo standardnih testov. Starost matere ob porodu je bila 34,5 + 1,6 leta, gestacijska starost 39,14 + 0,06 tedna, porodna teža novorojenčka 3291 + 139 g, placentna teža 623 + 35 g. V inkapsuliranih vzorcih so bile beljakovine in kortizol bistveno višji (p <0,05), medtem ko se vsebnost železa ni spremenila. Povečana vsebnost kortizola (5,5-krat) in beljakovin (2-kratna) je verjetno posledica izgube vode med inkapsulacijo. Ugotovili so pomembno korelacijo med dehidriranim placentalnim železom in materinim hemoglobinom (R2 = 0,321, p <0,05). Nivo kortizola v kapsulah je povezan s starostjo matere (p <0,05). Ugotovitve študije kažejo, da inkapsulacija ohranja kortizol in celotne beljakovine, vendar pa naj to ne bi predstavljalo ustrezne biološke aktivnosti ali klinične koristi. Vsebnost železa je bila enaka pri obdelanih in zamrznjenih vzorcih, vendar priporočena dnevna poraba kapsul ne ustreza priporočenim dnevnim odmerkom. To je lahko pomembna ugotovitev za ženske, ki imajo pomanjkanje železa po porodu in katerih edini vir dodatnega železa je enkapsulirana placenta, saj ta nujno ne predstavlja zadostnega vira dodatnega železa v primerih pomanjkanja (19).

Young in sod. so v placenti, obdelani z inkapsulacijo ugotavljali prisotnost in koncentracijo 17 hormonov. Analizirali so 28 vzorcev človeške placente, predelane z inkapsulacijo. V teh vzorcih so določili koncentracije 16 steroidov in melatonina. Ugotovili so, da so koncentracije številnih hormonov relativno nizke. Koncentracija le nekaj hormonov bi lahko imela fiziološke učinke (20).

Young in sod. so še z eno študijo dokazali, da človeška posteljica, obdelana za enkapsulacijo, vsebuje skromne koncentracije 14 mineralov in elementov. Na podlagi priporočenega dnevnega vnosa hranil – RDA za doječe matere, bi dnevno zaužitje enkapsulirane placente v povprečju zagotavljalo 24% RDA za železo, 7,1% RDA za selen, 1,5% RDA za cink in 1,4% RDA za baker. Povprečne koncentracije potencialno škodljivih elementov (arzenik, kadmij, svinec, živo srebro, uran) so bile precej pod pragom toksičnosti. Ti rezultati kažejo, da lahko priporočeni dnevni vnos inkapsulirane placente povzroči le skromen vir nekaterih mikrohranil in minimalen vir toksičnih učinkov težkih kovin (21).

V študiji, ki so jo opravili na Kliniki v Jeni so ugotovili, da pripravki iz placente kljub predelavi vsebujejo številne hormone: oksitocin, placentalni laktogen, gestagene, estrogene, vendar se njihova koncentracija tekom procesa inkapsulacije spreminja, prav tako ni poznana njihova biološka aktivnost v telesu (22).

4. RAZPRAVA

Kljub življenjsko pomembnim in raznolikim nalogam, ki jih ima placenta tekom nosečnosti, je vedenje o njeni sestavi malo poznano (18). Številni avtorji študij sklepajo, da je placentofagija postala popularna zaradi trenutne mode in ideje, da bi bil človeški proces rojevanja bolj naraven (3). Placentofagija (zaužitje posteljice) v preteklosti ni bila običajna praksa pri ljudeh (3, 7, 23). V zadnjih nekaj desetletjih pa si je pridobila pozornost, saj se zanjo odloča vedno več žensk, zlasti izobražene belke iz ameriškega srednjega razreda. Predvidene koristi placentofagije vključujejo lajšanje bolečin, povečano proizvodnjo materinega mleka in zmanjšano tveganje za nastanek poporodne depresije; vendar pa pri teh trditvah ni dovolj dokazov (7, 23). Placentofagija se običajno obravnava kot osebna izbira ženske, kar ima za posledico malo strogih znanstvenih raziskav na to temo (23). Centri za nadzor in preprečevanje bolezni priporočajo, da se je treba izogniti vnosu kapsul s placento, in sicer zaradi neustreznega uničenja patogenih mikroorganizmov med procesom inkapsulacije. Vsako ženo, ki izraža zanimanje za placentofagijo, je potrebno obvestiti in poučiti na podlagi znanstvenih dokazov o tveganjih takega početja in odsotnosti kliničnih koristi (3, 7, 23). To je strokovna odgovornost tako zdravnikov, kakor tudi babic, ki bi morali to prakso zaenkrat zavračati. Zdravstvene organizacije pa bi morale razviti jasne klinične smernice za izvajanje znanstvenega in strokovnega pristopa k človeški placentofagiji (23).

Na Japonskem ponuja eno izmed podjetij za napitke iz prašičjih placent (za 148 USD ponuja). Predhodno le tem s posebnim postopkom izločijo kri, da preprečijo neprijeten vonj. Vse placent naj bi bile testirane na vsebnost težkih kovin in prisotnost patogenih mikroorganizmov (10). Številni ponudniki ponujajo unikatni nakit iz popkovnice in placent. Cene teh storitev niso nizke. Prav tako je potrebno ženske opozoriti na ponudnike inkapsulacije placent na spletnih straneh iz katerih ni razvidna identifikacija ljudi, ki opravljajo te stopke, niti njihova formalna izobrazba (9). V primerjavi z ugotovljenimi učinki so preparati precej dragi in vprašljive proizvodnje. Možna tveganja vključujejo okužbo, tromboembolijo estrogenov v placentalnem tkivu in akumulacijo toksinov v okolju. Ponudniki zdravstvenih storitev bi se morali zavedati obstoja teh praks, da bi ženskam znali pomagati pri odločanju na podlagi relevantnih informacij in z dokazi podprtih znanjem (3, 24).

Primer dobre prakse je porodnišnica v Atlanti (ZDA), kjer imajo na letni ravni približno 6500 porodov. Vse več žensk tam izraža potrebo po pokopu placent ali placentofagiji. Omenjena porodnišnica je predstavila svoj koncept prilagajanja glede na nastajajoče potrebe. Da bi pomagali zdravstvenemu osebju na etičnem, pravnem in varnem načinu shranjevanja in priprave placent, so pričeli z izobraževanjem zdravstvenega osebja o pomeni rituala

placentnega zakopavanja in bolnišničnih smernic o načinu in pogojih pakiranja posteljice. V ta namen bodo oblikovali posebne pakete za placent, ki bodo omogočali varen transport domov, o tem pa poučili tudi zdravstveno osebje. Predvidevajo, da se bodo z izobraževanjem o ritualih v zvezi s posteljico medicinske sestre in babice počutile bolj samozavestne in pravno varne pri ravnanju s placento (25).

Tudi v Sloveniji bi se morali zavedati te naraščajoče potrebe, še posebej zaradi porodov na domu, pri katerih nimamo vpogleda, niti kontrole kaj se dogaja s placentami po porodu, kdo jih inkapsulizira in pod kakšnimi pogoji. Zavzemati se je potrebno za enotno poporodno prakso. Dovoljenje nekaterih manjših porodnišnic za odnašanje placent v domače okolja vzbuja pri uporabnikih zdravstvenih storitev dvom v verodostojnost informacij osebja tistih porodnišnic, kjer tega zaradi zavedanja o pravno – formalnih predpisih in trenutno veljavne zakonodaje ne počnejo. Prav tako se je potrebno zavedati, da vsako leto prihaja v našo državo vedno več priseljencev iz tujih držav, katere vera in kultura sta lahko povsem drugačni. Idealni način osveščanja žensk je v Šolah za starše in Dispanzerjih za žene.

Nekatere ženske ne verjamejo v obrede in verovanja svojih prednikov, saj so se na nek način modernizirale. Ženske, ki želijo izvesti svoje tradicionalne poporodne obrede, so lahko zavrjene s strani zdravstvenih delavcev, ki nimajo ustreznega kulturnega znanja. Čeprav po svetu obstaja vrsta različnih kultur in s tem povezanih poporodnih obredov, bi se medicinske sestre in babice lahko naučile prepoznati najpogostejše poporodne prakse. S poznavanjem le teh bi se vsekakor izognile neprijetnim konfliktom in zagotavljale učinkovitejšo poporodno oskrbo (3). Bogatejše kot je znanje babic in medicinskih sester o pomenih, verovanjih in poporodnih obredih žensk, boljše bodo lahko razumele potrebe teh žensk in si zagotovile njihovo sodelovanje. Babice in medicinske sestre bi morale spodbujati pozitivne kulturne navade, hkrati pa ženske pripraviti do poslušanja o sodobnih metodah poporodne nege ter jih odvrniti od početij, ki predstavljajo nevarnost za žensko ali otroka (3, 26).

Vedeti moramo, da kar nekaj znanstvenih študij, ki so raziskovale zaužitje in enkapsulacijo posteljice, ni dokončno podprlo učinkov te prakse, niti niso popolnoma ovrgle možnosti koristi zaužitja posteljice. Na voljo je le malo raziskav, ki podpirajo ali nasprotujejo tradiciji inkapsulacije placent. Obstajajo številne predlagane koristi in omejena tveganja, če je posteljica pravilno shranjena in jo zaužije samo mati. Literatura celo navaja koristnost plodovih jajčnih ovojev za zdravljenje kroničnih ran in opeklin (27).

V prihodnosti bi morale biti ženske smiselno vključene v raziskovalne procese glede posteljice. Ni prav, da se brez njihovega vključevanja in dovoljenja posteljica tretira kot zdravstveni odpadki. Zagotovo pa ima vsaka ženska pravico svojo placent videti in se je dotakniti.

5. ZAKLJUČEK

Rituali in običaji so sestavni del nosečnosti in poroda. Vrzeli v znanju povečujejo etične in klinične težave pri obravnavi žensk, ki si želijo placento odnesti domov. Naloga zdravstvenih delavcev je, da placento spoštujejo in spodbujajo ohranjanje pozitivnih kulturnih navad. Pri obredih, ki lahko povzročajo škodo materi ali otroku, je potreben individualen pristop. Zdravstveni delavci se pogosto ne zavedajo, da placenta v prvi vrsti pripada materi in otroku, hkrati pa nimajo ustreznega znanja, da bi razumeli pomen obredov, povezanih z odstranjevanjem placente. Razumevanje čaščenja placente lahko pripomore k pozitivni porodni izkušnji, le-ta pa mora biti v prvi vrsti varna tako za mater kot tudi otroka.

Literatura:

- Holborn K. Placenta Traditions and Beliefs. Lismore: Placenta Wisdom; 2015
- Higham B. Waste product or tasty treat? Pract Midwife. 2009; 12 (10): 33-5.
- Petročnik P. Kulturne razlike v ravnanju s placento po porodu [Thesis]. Ljubljana: P. Petročnik; 2012.
- Leonard K. Can You Take Your Placenta Home? It's Complicated. U.S.News; 2016.
- Burns E. Birthing Rituals. Pregnancy birth & beyond; 2018.
- CUBANDHEALTH. PLACENTAL HISTOTHERAPY CENTER; 2017.
- Farr A, Chervenak FA, McCullough LB, Baergen RN, Grünebaum A. Human placentophagy: a review. Science Direct: American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2018.
- Abrams L. Why Some Mothers Choose to Eat Their Placentas. The Atlantic; 2013.
- London Placenta Centre. Placenta storage and collection FAQs. London Placenta Centre; 2018.
- Quigley R. Just What the World Needs: Edible Placenta Jelly and Beverages. The Mary Sue; 2010.
- Nahtigal R, Mivšek AP, Njenjić G, Prelec A, Skoberne M, Velepčič M. Kodeks etike za babice. Ljubljana: Sekcija medicinskih sestee – babic Slovenije; 2011. p. 2.
- Knapp van Bogaert D, Ogunbanjo GA. Post-birth Rituals: Ethics and the Law. SA Fam Pract; 2008.
- Popovič Frangež M. Posteljica – vir življenja ali biološki odpadke? Pod srcem; 2017.
- Rožman R. Peč se je podrla! Kultura rojstva na slovenskem podeželju v 20. stoletju. Ljubljana: Slovensko etnološko društvo; 2004. p. 107-8.
- Dietrich A, Pivec G. Vročitev posteljice (placente) porodnici po porodu na njeno željo oziroma zahtevo. Univerzitetni klinični center Maribor: Kadrovsko – pravna služba. Interni dopis št. 193-PS; 2010.
- Korošec D. Ko pacient od zdravnika zahteva, da mu izroči amputirano nogo. Shematski pravni in etični pogled. Revija ISIS; 2014. p.14 – 6.
- Young SM, Gryder LK, Cross C, Zava D, Kimball DW, Benyshek DC. Placentophagy's effects on mood, bonding, and fatigue: A pilot trial, part 2. Science Direct: Women and birth; 2017
- Chang S, Lodico L, Williams Z. Nutritional composition and heavy metal content of the human placenta. Science Direct: Placenta; 2017.
- Schwering T, Hoffman MC, Laudenslager ML, Kramer A, Hankins C, Powell TL. 926: Placentophagy: comparison of plausible biologically active compounds that might support this practice. Science Direct: American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2017.
- Young SM, Gryder LK, Cross C, Zava D, Kimball DW, Benyshek DC. Presence and concentration of 17 hormones in human placenta processed for encapsulation and consumption. Science Direct: Women and birth; 2016. .
- Young SM, Gryder LK, David WB, Teng Y, Gerstenberger S, Benyshek DC. Human placenta processed for encapsulation contains modest concentrations of 14 trace minerals and elements. Science direct: Nutrition Research; 2016.
- Johnson S, Pastushek J et al. A scientific approach to placenta remedies: What hormones are found in placenta tissue? Experiment; 2018.
- Shaikh FH, Bilquees S. Placentophagia: Revolution in Postpartum Medicine, or Just a Trend? Science Direct: Journal of Obstetrics and Gynecology Canada; 2018.
- Hart Hayes E. Consumption of the Placenta in the Postpartum Period. Science Direct: American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2016.
- Scott GM, Rappa V, Brereton K, Turner PK. Adapting Nursing Care to Alternative Uses of the Placenta. Science Direct: Journal of Obstetrics, Gynecologic & Neonatal Nursing; 2015.
- Geçkil E, Sahin T, Ege E (2009). Traditional postpartum practices of women and infants and the factors influencing such practices in south eastern Turkey. Midwifery 25 (1): 6271.
- Marselas K. Cool research: Pressure sore closed with frozen placenta. McKnight's long – term care news; 2018.

Izdelki za intimno nego

Linija izdelkov za intimno nego blagovne znamke Terme Dobrna z dodano zdravilno termalno vodo iz vrelca Term Dobrna.

Smo partner ženski skozi vsa njena življenjska obdobja. V ta namen smo se ob vzpodbudi Združenja ginekologov in porodničarjev, odločili za nov korak, s katerim bomo še dodatno pripomogli k boljšemu zdravstvenemu blagostanju uporabnic in uporabnikov zdravstvenih storitev oz. produktov. Izdelali smo linijo izdelkov za intimno nego z dodano zdravilno termalno vodo iz vrelca Term Dobrna, blagovne znamke Terme Dobrna.

Izdelki so na voljo v Termah Dobrna, izbranih lekarnah in specializiranih trgovinah.

Priporoča Združenje porodničarjev in ginekologov Slovenije.



Vlažilna krema za intimno uporabo

Tekoča krema z dodano zdravilno termalno vodo iz vrelca Term Dobrna je vlažilni kozmetični izdelek za intimno uporabo. Z njeno pomočjo lahko izboljšamo kakovost spolnega odnosa in lajšamo težave zaradi izsušene nožnične sluznice.

Naročilo izdelkov:

Recepcija Medicinskega centra
(hotel Vita, II. nadstropje)

☎ 03 78 08 140, 080 22 10

(int. tel. 140 – za hotelske goste)

✉ zdravstvo@terme-dobrna.si

Obratovalni čas:

od ponedeljka do petka: 7.00 – 20.00,
v soboto: 7.00 – 19.00

DOBRNA MEDICAL⁺
DIAGNOSTIČNO REHABILITACIJSKI CENTER



Termalni gel za sproščanje

Aktivni gel z dodano zdravilno termalno vodo iz vrelca Term Dobrna in naravnimi eteričnimi olji izboljšuje obrambni mehanizem kože, spodbuja njeno prekrvitev in delovanje. Visoko hranljiva maščobna olja kožo hranijo, varujejo in ohranjajo njen svež in mladosten videz, spodbujajo sposobnost obnavljanja kože, izboljšujejo njeno strukturo in blagodejno vplivajo na vezno tkivo kože.



Tekoče milo za intimno nego

Tekoče milo z dodano zdravilno termalno vodo iz vrelca Term Dobrna je zaradi blagodejnega delovanja na osnovi rastlinskih izvlečkov odlično sredstvo za dnevno umivanje, nego in zaščito intimnih delov telesa.



ZDRAVJE S TRADICIJO

TERME DOBRNA - ŽE OD 1403

Terme Dobrna so sodobno in dinamično zdraviliško-turistično središče. Zdravilišče združuje tako naravne danosti, kot sodobno medicinsko znanost, kar ga uvršča v sam vrh slovenskega turizma. Več kot 610-letna tradicija, izkušnje in skrb za kakovost vašega zdravja so Terme Dobrna pripeljale do odločitve, da odprejo prenovljen in izpopolnjen medicinski center Dobrna Medical.

Za vas bodo poskrbeli priznani vrhunski zdravniki in medicinsko osebje s podporo certificiranih fizioterapevtov, ki vam bodo z individualno, diskretno in strokovno obravnavo pomagali do najboljših rezultatov v ginekologiji, urologiji, onkologiji, nevrokirurgiji, nevrologiji, dermatologiji, rehabilitaciji, fizioterapiji in estetiki.

Tradicionalne medicinske postopke so nadgradili s sodobno tehnologijo in novim znanjem ter v povezavi z naravnimi danostmi termalne vode in peloidov našli nove možnosti zdravljenja.

SPECIALISTIČNE AMBULANTE:

- Ambulanta za zdravljenje neplodnosti
- Ginekološka ambulanta
- Urološka ambulanta
- Nevrološka ambulanta
- Nevrokirurška ambulanta
- Psihoterapevtska ambulanta - posvetovalnica
- Specialistični kardiološki pregledi in diagnostika
- Ortopedska ambulanta
- Ambulanta za zdravljenje urinske inkontinence
- Ambulanta za plastično kirurgijo in estetsko zobozdravstvo
- Okulistična ambulanta
- Ultrazvočna diagnostika
- Ambulanta za klinično logopedijo

V Dobrna Medical so se osredotočili na preventivne zdravstvene programe za podjetja, ki želijo svojim zaposlenim zagotoviti dolgoročno uspešnejše in produktivnejše delo in spodbujajo zdrav način življenja, kar je v današnjem načinu življenja še posebej pomembno.

- Programi za podjetja
- Detox program - čiščenje telesa na naravni način
- Managerski program za ženske
- Managerski program za moške

DOBRNA MEDICAL
DIAGNOSTIČNO REHABILITACIJSKI CENTER



TERME DOBRNA
HOTELS, SPA & MEDICAL CENTRE
SINCE 1403

Brezplačna številka: 080 22 10
info@terme-dobrna.si, www.terme-dobrna.si