

Z D R A V S T V E N O

# VARSTVO

ZDRAV VAR 2009 • LETNIK 48 • ŠTEVILKA 2

## IZVIRNA ZNANSTVENA ČLANKA

*Marija Petek Šter, Igor Švab*

**Kako raziskovati multimorbidnost v družinski medicini?(51)**

*Jana Svetičič Marinko, Milena Junger, Irena Veninšek Perpa*

**Pregled ureditve igrišč vrtcev v ljubljanski zdravstveni regiji (62)**

## PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI

*Jerneja Farkaš-Lainščak, Živa Novak-Antolič, Cirila Hlastan-Ribič, Lijana Zaletel-Kragelj*  
**Javnozdravstveni vidiki preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino (68)**

*Vesna Cvitković Špik, Irena Grmek Košnik, Slavica Lorenčič Robnik,  
Tjaša Žohar Čretnik, Ljudmila Sarjanović, Martina Kavčič, Tatjana Harlander,  
Iztok Štrumbelj, Viktorija Tomič, Irena Piltaver Vajdec, Jerneja Fišer, Jana Kolman,  
Manica Mueller Premru*

**Genetska opredelitev za meticilin občutljivih in proti meticilinu odpornih sevov  
*Staphylococcus aureus*, izoliranih iz hemokultur v slovenskih bolnišnicah, s  
tipizacijo *spa* (78)**

*Dorjan Marušič, Andrej Marušič, Sanja Temnik*

**Psihokardiologija:  
zdravo srce, zdrava duša (in obratno) (85)**



**Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije**  
Institute of Public Health of the Republic of Slovenia

**Glavni urednik/Editor-in-Chief:**  
Igor Švab

**Odgovorna urednica/Responsible Editor:**  
Marija Seljak

**Izvršna urednica/Executive Editor:**  
Petruša Miholič

**Izdajatelj/Publisher:**  
Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije

**Uredniški odbor/Editorial Board:**  
Tit Albreht, Marjan Bilban, Ivan Eržen, Janko Kersnik, Vesna Kerstin Petrič, Niek Klazinga, Mitja Kos, Alenka Kraigher, Boris Kramberger, Richard Madeley, Jan de Maeseneer, Rado Pišot, Helena Ribič, Eva Stergar, Mirjana Ule, Lijana Zaletel-Kragelj

**Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:**  
Jože Faganel

**Lektor za angleščino/Reader for English:**  
Maja Dolanc

**UDK gesla in ključne besede/UDC and Key words:**  
Petruša Miholič

**Naslov uredništva/Address of the Editorial Office:**  
Zdravstveno varstvo - Slovenian Journal of Public Health, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, p.p. 260,

**Elektronski naslov uredništva/E-mail Address:**  
Zdrav.Var@ivz-rs.si

**Domača stran na internetu/Internet Home Page:**  
<http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=1093>

**Transakcijski račun/Current Account:**  
01100-6030926242, UJP

Zdravstveno varstvo izhaja praviloma štirikrat letno v nakladi 500 izvodov. Naročnino zaračunavamo z računom za predplačilo v začetku leta. Upoštevamo le pisne odpovedi do 1. decembra za naslednje leto. Vsako spremembo naslova sporočite uredništvu pravočasno.

Revija Zdravstveno varstvo je pri Ministrstvu za kulturo RS vpisana v razvid medijev pod zaporedno številko 608.

Naročnina z DDV/Subscription Rates with taxes included:  
delovne organizacije/institutions: 37,56 EUR  
študenti/students: 18,78 EUR  
tujina/for abroad: 50 EUR

Gradivo navaja predvsem poglede avtorjev za katere ni nujno, da se ujemajo z načelnimi stališči stroke oziroma uredniškega odbora.

Naklada: 500  
Likovna oprema ovitka: Jurij Kocbek  
Tisk: Tiskarna knjigoveznica Radovljica

Revijo Zdravstveno varstvo je na podlagi javnega razpisa finančno podprla Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

# KAKO RAZISKOVATI MULTIMORBIDNOST V DRUŽINSKI MEDICINI? HOW TO RESEARCH MULTIMORBIDITY IN GENERAL PRACTICE?

Marija Petek Šter<sup>1</sup>, Igor Švab<sup>1</sup>

Prispelo: 8. 10. 2008 - Sprejeto: 19. 12. 2008

Izvirni znanstveni članek  
UDK 614.2

## Izvleček

**Izhodišča:** Multimorbidni bolniki predstavljajo prej pravilo kot izjemo v družinski medicini. V Sloveniji se z raziskovanjem multimorbidnosti še nismo veliko ukvarjali. Namen sistematičnega pregleda literature je bil ugotoviti, kako se raziskuje multimorbidnost in na katera vprašanja raziskovalci še niso zadovoljivo odgovorili.

**Metode:** Iz baze Medline smo s pomočjo ključnih besed »multimorbidity, comorbidity, chronic diseases« in »general practice, family medicine, family practice, family physician, primary health care« izbrali vse do sredine avgusta 2008 objavljene izvirne znanstvene članke v angleškem jeziku, ki so vključevali populacijo, starejšo od 19 let. Ocenili smo ustreznost tako zbranih raziskav in v nadaljnjo analizo vključili raziskave, ki so obravnavale problem multimorbidnosti v družinski medicini.

**Rezultati:** Raziskovanje multimorbidnosti se je začelo v devetdesetih letih preteklega stoletja, v zadnjih letih pa število objavljenih raziskav narašča. Metodološko gre večinoma za kvantitativne neintervencijske raziskave, ki ugotavljajo pogostost in resnost problema ter vpliv multimorbidnosti na kakovost življenja bolnikov ter posledice za zdravstveno službo. Kvalitativna raziskovalna metodologija je bila uporabljena le v eni raziskavi, ki je želela osvetliti pogled multimorbidnih bolnikov na jemanje zdravil.

**Zaključek:** Potreba po kompleksni in v bolnika usmerjeni obravnavi zahteva raziskave, s katerimi bi ugotavljali učinkovitost različnih pristopov k obravnavi različnih skupin komorbidnih bolnikov. Pri načrtovanju ustreznih pristopov bi morali upoštevati stališča bolnikov in zdravnikov, ki bi jih lahko pridobili le s pomočjo kvalitativne raziskovalne metodologije.

**Ključne besede:** multimorbidnost, kronične bolezni, družinska medicina, metode, celosten pristop

Original scientific article  
UDC 614.2

## Abstract

**Background:** Multimorbidity in family medicine is the rule rather than the exception, yet in Slovenia this health problem has not yet been adequately studied. The aim of this systematic literature review was to determine how the issue of multimorbidity has been explored and to identify questions that still need to be addressed.

**Methods:** We consulted Medline for the original English-language scientific articles dealing with the population aged 19 and older, published until mid-August 2008. Key words »multimorbidity, comorbidity, chronic diseases« and »general practice, family medicine, family practice, family physician, primary health care«, were used. We evaluated the appropriateness of the collected studies, and incorporated papers on multimorbidity in family medicine into our further analysis.

**Results:** Research in multimorbidity began in the 1990s, and the number of published studies has been increasing recently. Investigators mostly use quantitative non-interventional studies to determine the extent and importance

<sup>1</sup>Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana  
Kontaktni naslov: e-pošta: marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

*of multimorbidity and its impact on the quality of life and health care. Qualitative methodology was only used in one research project investigating the attitude of multimorbid patients towards drug use.*

**Conclusions:** *In order to meet the need for a holistic and patient-centred care, further research on the effectiveness of different approaches to different groups of comorbid patients will be required. The planning of appropriate effective approaches will have to take into consideration physicians' and patients' beliefs and attitudes, which need to be assessed by qualitative methods.*

**Key words:** multimorbidity, chronic diseases, family medicine, methods, holistic approach

## 1 Uvod

Multimorbidnost pomeni sočasno prisotnost dveh ali več kroničnih bolezni (1). Pogostost problema narašča s staranjem prebivalstva; najpogostejša skupina bolnikov, ki ima več sočasnih kroničnih bolezni, so osebe, starejše od 65 let (2). Zaradi sočasno prisotnih več kroničnih stanj in njihovega prepletajočega se učinka, se pri multimorbidnih bolnikih srečujemo s potrebo po drugačni klinični obravnavi, prilagojeni organizaciji dela, ki zahteva več časa, z večjimi stroški zdravljenja, neučinkovitostjo kliničnih smernic in s slabšimi izidi zdravljenja ter pogostejšo prisotnostjo duševnih motenj (3).

Multimorbidni bolniki predstavljajo prej pravilo kot izjemo v družinski medicini in predstavljajo skupino bolnikov, ki zahteva drugačen pristop (2). Dosedanja obravnava bolnikov na sekundarni, pa tudi na primarni ravni je še vedno pogosto usmerjena v obravnavo ene bolezni neodvisno od prisotnosti sočasno prisotnih bolezni. Neupoštevanje komorbidnosti je lahko vzrok za neustrezno obravnavo in slabši izid zdravljenja.

Obravnava bolnika z več kroničnimi stanji zahteva nenehno tehtanje med koristjo in tveganji, ki jih določen ukrep prinese, ob upoštevanju želje bolnika, ki mora pri odločitvi o postopkih zdravljenja aktivno sodelovati. Zdravnik družinske medicine, ki bolnika obravnava celostno in z bolnikom oblikuje dolgotrajen in zaupen odnos, ima ključno vlogo pri obravnavi multimorbidnih bolnikov. Uspeh obravnave bolnikov pa je odvisen tudi od usklajenosti obravnave bolnika med zdravnikom družinske medicine in kliničnimi specialisti, kar zahteva dobro sodelovanje med obojimi in upošteva bolnika kot aktivnega partnerja pri sprejemanju odločitev.

V Sloveniji smo se v zadnjih letih začeli zavedati pomena poznavanja značilnosti in pristopov k obravnavi multimorbidnih bolnikov. Leta 2005 je bila tema učnih delavnic za mentorje v družinski medicini »sočasne bolezni in stanja«, ob tej priložnosti je izšel tudi zbornik preglednih prispevkov, ki so obravnavali omenjeno področje (4), pred kratkim je bil v Medicinskih razgledih objavljen pregledni prispevek o obravnavi

bolnikov s sočasnimi boleznimi v družinski medicini (5), originalnih znanstvenih prispevkov, ki bi obravnavali problematiko multimorbidnih bolnikov v družinski medicini, pa v Sloveniji do sedaj ni bilo. Namen sistematičnega pregleda literature je ugotoviti, kako se raziskuje multimorbidnost. Iz pregledane literature želimo ugotoviti, katera področja multimorbidnosti se raziskujejo in katere raziskovalne metode se pri tem uporabljajo.

## 2 METODE

### 2.1 Vir podatkov

Iz baze Medline smo s pomočjo ključnih besed »multimorbidity, comorbidity, chronic diseases« in »general practice, family medicine, family practice, family physician, primary health care« izbrali vse izvirne znanstvene raziskave v angleškem jeziku, ki so vključevale populacijo, starejšo od 19 let, in so bile objavljene do 17.8.2008 z dostopnim izvlečkom v bazi Medline. Vključili smo tudi študije, ki so predstavljale ključne reference pri izbranih raziskavah in jih nismo zajeli s pomočjo kombinacije iskalnih ključnih besed.

### 2.2 Izbor študije

Po izboru je en raziskovalec pregledal vse zadetke. V prvem koraku je na osnovi neustreznega naslova izločil vse neprimerne raziskave. Za vse raziskave, ki so se zdele na osnovi naslova primerne, je eden od raziskovalcev pregledal izvleček. Če je izvleček ustrezal osnovnim zahtevam za vključitev (originalnost, ustrezna populacija bolnikov, ustrezna definicija multimorbidnosti), je pridobil originalen članek in v primeru, da je bil ustrezen, tega v neodvisno presojo poslal še drugemu raziskovalcu. Vključeni so bili članki, za katere sta oba raziskovalca menila, da so primerni za vključitev v raziskavo na osnovi sledečih meril: originalnost, ustreznost populacije bolnikov ter ustreznost definicije multimorbidnosti. Definicije meril ustreznosti so sledeče:

- originalnost: originalna znanstvena raziskava;
- populacija bolnikov: bolniki, ki obiskujejo družinskega (splošnega) zdravnika;
- definicija multimorbidnosti: sočasna prisotnost vsaj dveh kroničnih bolezni, podatek je pridobljen iz zdravstvene dokumentacije.

### 2.3 Vključitvena merila

V nadaljnjo analizo smo vključili originalne znanstvene raziskave, ki so obravnavale različne vidike multimorbidnosti v družinski medicini ter so ustrezali zgoraj navedenim iskalnim merilom ter merilom za vključitev.

### 2.4 Izključitvena merila

V pregled literature nismo vključili raziskav, ki so bile opravljene na populaciji bolnikov, ki ni značilna za obiskovalce ambulant družinske medicine (populacija, mlajša od 19 let, bolniki, obravnavani na bolnišničnih oddelkih ali v domovih za upokojence), ter raziskave, kjer je definicija multimorbidnosti temeljila na poročanju bolnikov o prisotnosti sočasnih kroničnih bolezni in to ni bilo podkrepljeno s podatki iz medicinske dokumentacije, kliničnega pregleda ali uporabo standardiziranih vprašalnikov za potrditev opisovanih kroničnih bolezni. Izključili smo tudi raziskave, ki so obravnavale povezavo med dvema posamičnima kroničnima boleznima (npr. povezava med sladkorno boleznijo in dislipidemijo) ter raziskave, ki so obravnavale učinek določenega zdravila v primeru sočasne prisotnosti dveh ali več kliničnih stanj (npr. učinek antidepresiva pri zdravljenju depresije pri bolniku s shizofrenijo).

### 2.5 Delitev raziskav glede na uporabljeno metodologijo

Na osnovi pregledane literature smo izbrane raziskave glede na uporabljeno raziskovalno metodologijo razdelili na dve kategoriji: kvalitativne in kvantitativne raziskave. Kvalitativne raziskave lahko glede na uporabljeno metodologijo razdelimo na (6) :

- intervju (strukturiran, semistrukturiran, poglobljen, fokusne skupine);
- vprašalnik z odprtimi vprašanji;
- opazovanje;
- doseganje konsenza (delfska študija, tehnike nominalne skupine, eksploracijske skupine);
- ostalo (analiza dokumentov, antropološke metode, akcijsko raziskovanje).

Kvantitativne raziskave pa smo razdelili na (7):

- intervencijske, ki smo jih naprej razdelili na nekontrolirane (raziskave brez kontrolne skupine

s spremljanjem učinka intervencije) in kontrolirane. kontrolirane raziskave smo razdelili na randomizirane raziskave in nerandomizirane raziskave (raziskave s kontrolno skupino in spremljanjem učinka intervencije);

- observacijske (neintervencijske) pa smo razdelili na deskriptivne (npr. presečne) in analitične, ki smo jih razdelili na kohortne in raziskave s primerom in kontrolo.

Glede na vir uporabljenih podatkov pa smo raziskave razdelili na raziskave, ki so temeljile na:

- rutinsko zbranih podatkih;
- vnaprej pripravljenih vprašalnikov z vprašanji zaprtega tipa, ki so jih izpolnjevali zdravniki;
- podatkih, pridobljenih s pomočjo vprašalnikov z vprašanji zaprtega tipa, ki so jih izpolnjevali bolniki;
- podatkih, pridobljenih s pomočjo intervjuja ali z vprašalnikom z vprašanji odprtega tipa ali opazovanjem;
- analizo hipotetičnih primerov (vinjet).

### 2.6 Opredeljevanje tem in delitev raziskav po temah

Na osnovi pregleda literature je eden od raziskovalcev opredelil teme, ki se pojavljajo na temo multimorbidnosti. Opredeljene teme je v pregled in validacijo posredoval drugemu raziskovalcu. Drugi raziskovalec je teme pregledal in validiral. Nato je eden od raziskovalcev raziskave razdelil na tematska področja, drugi raziskovalec pa je ocenil ustreznost te razdelitve. V primeru različnega mnenja med raziskovalcema, sta se za delitev po temah odločila s konsenzom.

## 3 REZULTATI

### 3.1 Izbor raziskav

Ob pregledu baze Medline smo glede na osnovno iskalno zahtevo za ključno besedo »multimorbidity (multimorbid)« dobili 15 raziskav, za ključno besedo »comorbidity« 2992 raziskav in za ključno besedo »chronic disease(s)« 16098 raziskav. Če smo iskalni ključni besedi »chronic disease(s)« dodali dodatni pogoja, da gre za raziskave, ki se nanašajo na sočasno prisotnost kroničnih bolezni »comorbidity«, smo dobili 369 raziskav. Ob upoštevanju dodatnega pogoja, da gre za populacijo bolnikov v družinski medicini, smo našli število raziskav, ki jih prikazuje Tabela 1.

Tabela 1. Število raziskav ob uporabljenih kombinacijah iskalnih zahtev.  
Table 1. Number of papers matching the specified keywords.

	»primary health care«	»family practice«	»family physician«	»general practice«	»family medicine«
»multimorbidity« ali »multimorbid«	11	10	11	10	10
»comorbidity«	209	57	32	107	105
»chronic disease(s)« and »comorbidity«	28	8	4	17	12

Na osnovi pregleda naslovov in izvlečkov je eden izmed raziskovalcev izločil vse raziskave, ki niso ustrezale merilom vključitve, ter raziskave, za katere je presodil, da so primerne za vključitev, posredoval še drugemu raziskovalcu. Raziskave je pred vključitvijo neodvisno pregledal še drugi raziskovalec. V primeru različnih stališč o primernosti raziskave sta se raziskovalca odločila z konsenzom.

Na osnovi neodvisnega mnenja vsakega od raziskovalcev smo v raziskavo vključili 54 raziskav, ki so bile po mnenju obeh raziskovalcev primerne za vključitev v raziskavo. V primeru treh raziskav, za katere je eden od raziskovalcev menil, da so primerne za vključitev, drugi pa ne, sta se raziskovalca odločila, da se jih ne vključi v analizo.

Prva raziskava, ki smo jo vključili v pregled, je bila objavljena leta 1993, v zadnjih letih pa število objav s tega področja narašča. V Tabeli 2 je prikazano število objav glede na letnico objave.

### 3.2 Delitev raziskav glede na uporabljeno metodologijo

Med izbranimi raziskavami je bila le v eni raziskavi uporabljena kvalitativna metodologija. Uporabljena metoda je bil semistrukturiran intervju (8).

V preostalih 53 raziskavah so uporabili kvantitativno metodologijo (1,2,9-59).

Razdelitev kvantitativnih raziskav glede na uporabljeno metodologijo prikazuje Tabela 3.

Razdelitev raziskav glede na vir podatkov prikazuje Tabela 4.

Tabela 2. Število objav glede na letnico objave.  
Table 2. No of published papers by year of publication.

Leto objave / Year of publication	Število objav / No. of published papers
Do leta 1996 Until 1996	2
1997-1998	2
1999-2000	2
2000-2001	3
2002-2003	7
2004-2005	16
2006-2007	14
2008 (do 08/08)	8

Tabela 3. *Razdelitev raziskav, ki so uporabljale kvantitativno metodologijo raziskovanja.*  
 Table 3. *Distribution of studies using qualitative methodology*

Tip raziskave / Types of studies	Število raziskav / No.of studies	Reference raziskav / References
<b>Intervencijske raziskave / Interventional research</b>		
Kontrolirane in randomizirane raziskave / Randomized controlled studies	3	18,24,25
Kontrolirane nerandomizirane raziskave / Non-randomized controlled studies	3	17,19,27
Nekontrolirane intervencijske raziskave / Interventional non-controlled studies	0	
<b>Neintervencijske raziskave / Non-interventional research</b>		
Deskriptivne / Descriptive studies	38	1,2,9,10,12,14,15,16,20,21,22,26,28, 29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39, 40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,51,52, 57,59
Analitične – kohortne / Analytical cohort studies	5	11,13,23,50,56
Analitične tipa primer-kontrola / Analytical case-control studies	4	53,54,55,58

Tabela 4. *Raziskave glede na vir podatkov.*  
 Table 4. *Studies by data source.*

Vir podatkov / Data source	Število raziskav / No. of studies	Reference raziskav / References
Rutinsko zbrani podatki / Routine data collection	20	11,21,22,26,30,31,32,35,36,38,39,40,4,48, 49,52,54,55,56,57,59
Vprašalniki za zdravnike / Physician questionnaires	16	1,2,19,20,23,34,37,41,42,44,45,46, 47,50,51,53,
Vprašalniki za bolnike / Patient questionnaires	12	9,10,12,13,14,15,16,17,18,24,25,27,58
Analiza hipotetičnega primera (vinjete) / Analysis of a hypothetical case vignette	3	28,29,33
Vprašalniki odprtega tipa, intervju, opazovanje / Open-ended questionnaires, interview, observation	1	8

\*V isti raziskavi so uporabili različne vire podatkov.

### 3.3 Delitev raziskav po temah

Glede na vsebino smo raziskave razdelili na:

- epidemiološke raziskave, ki so proučevale pogostost multimorbidnosti v družinski medicini;
- raziskave, ki so se ukvarjale z ugotavljanjem ustreznosti različnih lestvic (indeksov) za ocenjevanje komorbidnosti;
- raziskave, ki so ugotavljale, kako prisotnost duševnih motenj vpliva na obravnavo telesnih težav in obratno;
- raziskave, ki so obravnavale kakovost procesa obravnave in izide zdravljenja pri komorbidnih bolnikih;
- raziskave, ki so ugotavljale vpliv komorbidnosti na kakovost življenja;
- raziskave, kjer so ugotavljali stališča zdravnikov do različnih postopkov obravnave bolnikov v primeru spremljajočih bolezni;
- raziskave, ki raziskujejo stališča in pričakovanja komorbidnih bolnikov do zdravljenja in zdravstvene službe;
- raziskave, ki so ugotavljale, kako komorbidni bolniki koristijo zdravstveno službo;
- raziskave, ki ugotavljajo učinek različnih pristopov k oskrbi multimorbidnih bolnikov;
- raziskave, ki se dotikajo problema implementacije kliničnih smernic in rezultatov randomiziranih kontroliranih raziskav pri obravnavi komorbidnih bolnikov.

Tabela 5 prikazuje razdelitev raziskav glede na opredeljene teme. Posamezne raziskave so se lotevale več kot ene od opredeljenih tem in so v tabeli navedene večkrat in označene z zvezdico.

## 4 RAZPRAVLJANJE

Namen sistematičnega pregleda literature je bil ugotoviti, kako je mogoče raziskovati multimorbidnost v družinski medicini. Ugotovili smo, da so bile prve raziskave s tega področja objavljene v zgodnjih devetdesetih letih, v zadnjih letih pa število objav narašča. Po metodologiji gre večinoma za kvantitativne neintervencijske raziskave, ki za vir podatkov uporabljajo rutinsko zbrane podatke ali podatke, pridobljene s pomočjo izpolnjevanja vnaprej pripravljenih obrazcev. Kvalitativna raziskovalna metodologija je bila uporabljena le v eni raziskavi, v kateri so ugotavljali stališča multimorbidnih bolnikov do zdravljenja z zdravili (8). Opredelili smo teme, ki so se jih raziskovalci lotevali pri raziskovanju multimorbidnosti in ugotovili da so bile najštevilčnejše epidemiološke raziskave

(1,2,46-52,55-57,59), sledile pa jim raziskave, ki so proučevale posledice multimorbidnosti za zdravstveno službo (16,31,32,34,35,38-41).

### 4.1 Omejitve raziskave

Ključna omejitev našega pregleda literature je, da smo se pri iskanju literature omejili le na bazo Medline, ki predstavlja največjo in najpomembnejšo zbirko medicinskih člankov, vendar pa ne zajame vseh objavljenih člankov, ki bi bili morebiti pomembni za naš pregled. Tudi znotraj baze Medline ni bilo mogoče vključiti vse relevantne literature, kljub temu, da smo uporabili različne oblike iskalnih zahtev in poleg ključne besede »multimorbidity«, ki je zajela le majhen del ustreznih študij, dodali tudi ključne besede »comorbidity« in »chronic disease(s)« ter uporabili različne izraze za družinsko medicino in družinske zdravnike. Da bi bil pregled čim bolj celovit, smo pregledali tudi citirano literaturo ključnih raziskav in vključevali tudi ključne reference, ki so ustrezale merilom vključitve in jih še nismo zajeli s pomočjo kombinacij iskalnih zahtev.

Omejitev iskanja literature, objavljene le v angleškem jeziku, je naslednja omejitev, ki smo jo postavili tudi zato, da sta lahko oba raziskovalca neodvisno pregledovala članke, kar ne bi bilo mogoče za članke, objavljene v drugih tujih jezikih.

Tretja omejitev pri iskanju pa je bila zahteva, da je bil v bazi Medline na vpogled izvleček raziskave, ki je pomagal pri odločitvi o potencialni primernosti članka in potrebi po pridobitvi članka v polnem obsegu. Na ta način smo morebiti izločili za vključitev primerne raziskave, vendar pa je delež objav brez objavljenega izvlečka majhen in zato verjetnost, da smo izpustili katero od pomembnejših raziskav, majhna.

### 4.2 Metodologija raziskovanja

Ob pregledu uporabljene metodologije smo ugotovili, da je bila kvalitativna metodologija uporabljena le v eni raziskavi. Slabo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili pri multimorbidnih bolnikih predstavlja problem. S pomočjo semistrukturiranega intervjuja so želeli ugotoviti, zakaj multimorbidni bolniki ne sodelujejo pri zdravljenju z zdravili (8).

Med kvantitativnimi raziskavami prevladujejo neintervencijske raziskave (1,2,8-16,20-23,26, 28-59), med njimi so bile najštevilčnejše raziskave z uporabljenim deskriptivno raziskovalno metodologijo, katerih namen je bil zlasti opredelitev pomembnosti problema. V zadnjem času, ko se raziskovalci lotevajo raziskovanja vpliva multimorbidnosti na proces obravnave in izide



Tabela 5. *Razdelitev raziskav glede na opredeljene teme.*  
 Table 5. *Distribution of studies by specified topics.*

Tema / Topic	Število raziskav / No.of studies	Reference raziskav / References
Epidemiološke raziskave / Epidemiological studies	13	1,2,46,47,48,49,50,51,52,55,56,57,59
Indeksi za ocenjevanje komorbidnosti / Comorbidity assessment indices	4	42,43,44,45
Povezava med telesnimi in duševnimi boleznimi / Association between mental and physical disorders	7	9*,17,19,20,53,54,58
Kakovost procesa obravnave in izidi zdravljenja / Quality of health care process and outcome	4	11, 23,26,30
Vpliv komorbidnosti na kakovost življenja / Impact of comorbidity on the quality of life	5	9*, 12,13,14,15
Vpliv komorbidnosti na odločitev zdravnikov za postopek obravnave / Impact of comorbidity on physician's selection of therapy	4	19, 21*, 28,29
Pričakovanja in stališča multimorbidnih bolnikov do zdravljenja / Multimorbid patients' expectations and attitudes towards treatment	1	8
Koriščenje zdravstvene službe / Healthcare service utilization	9	16, 31,32,34,35,38,39,40,41
Učinkovitost različnih pristopov k obravnavi multimorbidnih bolnikov / Effectiveness of different approaches to treatment of multimorbid patients	5	17,18, 24, 25,27
Klinične smernice in rezultati kontroliranih randomiziranih raziskav pri multimorbidnih bolnikih / Clinical guidelines and results of randomized controlled studies of multimorbid patients	3	21*,33,37

\*raziskava se dotika več kot ene opredeljene teme

zdravljenja ter poizkušajo ugotoviti strategijo, ki bi bila uspešna pri obravnavi multimorbidnih bolnikov, se deskriptivnim raziskavam pridružujejo kohortne in intervencijske raziskave. Med intervencijskimi raziskavami, ki so bistveno redkejše (17-19, 24,25,27) in so želele odgovoriti, kako učinkovito pristopiti k multimorbidnim bolnikom, najdemo randomizirane, kontrolirane raziskave ter nerandomizirane raziskave s kontrolno skupino, medtem ko intervencijskih raziskav brez kontrolne skupine ni bilo.

#### 4.3 Uporabljeni viri podatkov

Pri raziskovanju multimorbidnosti so raziskovalci pogosto uporabili rutinsko zbrane podatke, zlasti, ko je šlo za ugotavljanje pogostosti problema, posledice komorbidnosti za zdravstveno službo, ugotavljanje kakovosti procesa oskrbe ter izidov zdravljenja. Uporaba rutinsko zbranih podatkov iz medicinske dokumentacije ima nekaj prednosti (dostopnost podatkov, omogočena je retrospektivna metodologija raziskave, cenovna sprejemljivost, omogočena je vključitev velikega števila različnih bolnikov, ki jih zdravijo različni zdravniki v zdravstvenih organizacijah z različno organizacijo dela, etična nespornost), slabost omenjene metodologije pa je predvsem v neenotni kakovosti podatkov, ki je posledica pomanjkljivega beleženja podatkov (6,60).

Izpolnjevanje vnaprej pripravljenih vprašalnikov s strani zdravnika ali bolnika je lahko dobra metoda zbiranja podatkov, saj omogoča načrtovanje raziskave na način, da zberemo vse za raziskavo potrebne podatke. Pomembno je, da je vprašalnik izpolnjen čim prej po pregledu (izvedbi raziskave), saj s časom upada zanesljivost izpolnjevanja vprašalnika (6).

Intervju med zdravnikom in bolnikom (osebno, po telefonu) je lahko dobra metoda zbiranja podatkov, saj omogoča poglobljeno razlago vprašanja, na katerega želimo odgovor, zahteva pa več časa in običajno ni primerna, kadar želimo zelo velik vzorec. Izvedba intervjuja zahteva usposobljenega izpraševalca ter predpripravo (6).

Analiza hipotetičnega primera (vinjeta) omogoča, da vsi v raziskavo vključeni zdravniki obravnavajo istega hipotetičnega bolnika. Slabost omenjene metodologije pa je, da ugotavljamo znanje in stališča zdravnikov, ne pa njihovega dejanskega ukrepanja v praksi (29).

Semistrukturirani intervju (kvalitativna metodologija) je bil uporabljen, da bi ugotovili pogled multimorbidnih bolnikov na jemanje zdravil. Direktno opazovanje je zanesljiva metoda, ki omogoča prepoznavo problema ter dejavnikov, ki so pomembni za razumevanje problema (6).

#### 4.4 Teme, ki so se jih lotevali raziskovalci

Prve raziskave o pogostosti sočasne prisotnosti kroničnih bolezni v družinski medicini segajo v zgodnja devetdeseta leta prejšnjega stoletja in ugotavljajo, da so multimorbidni bolniki prej pravilo kot izjema v družinski medicini ter identificirajo dejavnike, ki napovedujejo pojav multimorbidnosti (1,2,46-52,55-57,59). Ugotavljali so tudi, kaj pomenijo multimorbidni bolniki za zdravstveno službo z vidika porabljenega časa in stroškov obravnave (16,31,32,34,35,38-41).

Ugotovili so, da se določene bolezni pogosto pojavljajo skupaj. Opazovali so sočasno pojavljanje določenih telesnih bolezni ter pogosto sočasno pojavnost telesnih in duševnih motenj ter z opazovanjem ugotovili, ali je pristop k bolniku s sočasnimi boleznimi v praksi drugačen, kot če gre za bolnika z izoliranim zdravstvenimi problemi (9,17,19,20,53,54,58).

Stališča multimorbidnih bolnikov do zdravljenja je obravnavala le ena raziskava z uporabljenjo kvalitativno metodologijo (8), medtem ko je nekaj raziskav poizkušalo odgovoriti na vprašanje, ali je pristop do bolnika s prisotnimi spremljajočimi boleznimi drugačen, kot če gre za bolnika z izoliranim zdravstvenim problemom (19,21,28,29).

V raziskavah so ugotavljali, kateri od indeksov za oceno teže komorbidnosti je najprimernejši za uporabo v družinski medicini (42-45) ter ugotavljali, kako stopnja komorbidnosti, izmerjena s pomočjo indeksov komorbidnosti ali števila komorbidnih stanj, vpliva na kakovost življenja komorbidnih bolnikov (9,12-15).

Spremljali so komorbidne bolnike in ugotavljali, kako sočasna prisotnost spremljajočih bolezni vpliva na postopke obravnave ter izide zdravljenja (11,23,26,30). Ob ugotovitvah, da je ob upoštevanju meril ustrezne obravnave, ki velja za bolnike z izolirano boleznijo, postopek obravnave pri multimorbidnih bolnikih celo boljši (30) kot pri bolnikih z izoliranim zdravstvenim problemom, ob tem, da je izid zdravljenja slabši (33), so se raziskovalci lotili oblikovanja usmerjenih pristopov k obravnavi multimorbidnih bolnikov (17,18,24,25,27). Iskanje ustreznih pristopov k obravnavi različnih skupin multimorbidnih bolnikov je področje, kjer ostajajo še številna neodgovorjena vprašanja.

#### 4.5 Trendi raziskovanja multimorbidnosti v družinski medicini

V zadnjem času se še vedno pojavljajo raziskave, ki obravnavajo že omenjene teme, vedno več raziskav pa želi odgovoriti na vprašanje, kako pristopiti k obravnavi multimorbidnih bolnikov, da bo izid oskrbe in kakovost življenja multimorbidnih bolnikov čim boljša. Področje

je zelo kompleksno in zahteva opredelitev skupin multimorbidnih bolnikov, definicijo kazalcev kakovosti za obravnavo multimorbidnih bolnikov ter prepoznavo načinov obravnave multimorbidnih bolnikov, ki vodijo k optimalni oskrbi (61).

#### 4.6 Neodgovorjena vprašanja

Področje daje veliko priložnosti za nadaljne raziskovanje. Večina kliničnih raziskav je osredotočena na raziskovanje ene bolezni in pogosto izključuje bolnike, ki so komorbidni (37), čeprav vemo, da predstavljajo multimorbidni bolniki v družinski medicini prej pravilo kot izjemo (2).

Raziskovalci so ugotovili, da uporaba smernic, ki pripomorejo h kakovostni obravnavi bolnika z izolirano boleznijo pri bolniku s sočasno prisotnostjo večjega števila kroničnih bolezni lahko vodi v neustrezno in drago oskrbo (33). Zato je nujno, da tudi za obravnavo teh bolnikov dobimo smernice, kar pa zahteva kakovostne raziskave različnih skupin in vidikov obravnave multimorbidnih bolnikov.

Potreba po kompleksni in v bolnika usmerjeni obravnavi zahteva raziskave, s pomočjo katerih bi ugotovili učinkovitost različnih pristopov k obravnavi komorbidnih bolnikov. Pri načrtovanju ustreznih pristopov k obravnavi komorbidnih bolnikov bi morali upoštevati stališča bolnikov in zdravnikov, ki bi jih lahko pridobili le s pomočjo kvalitativne raziskovalne metodologije.

## 5 ZAKLJUČKI

Število objav na področju multimorbidnosti narašča. Prve raziskave so želele opozoriti na pogostost in resnost problema, vpliv multimorbidnosti na kakovost življenja bolnikov in pomen multimorbidnih bolnikov za zdravstveno službo. Nadaljnje raziskovanje je bilo usmerjeno v ugotavljanje kakovosti oskrbe multimorbidnih bolnikov, sedanje raziskave pa bi rade odgovorile na vprašanje, kako učinkovito pristopiti k obravnavi multimorbidnih bolnikov, da bi dosegli čim boljši izid zdravljenja ter bolnikom omogočili sprejemljivo kakovost življenja.

Področje multimorbidnosti je področje, kjer so nadaljnje raziskave potrebne. Multimorbidni bolniki zahtevajo drugačen pristop od bolnika z izoliranim zdravstvenim problemom, uporaba neprilagojenih kazalcev kakovosti in smernic pa lahko vodi v neustrezno in drago oskrbo. Potrebujemo raziskave, ki bodo definirale različne skupine komorbidnih bolnikov in odgovorile na vprašanja, kako pristopiti k njihovi obravnavi, da bo

izid oskrbe najboljši. Šele ustrezni dokazi o učinkovitih pristopih k obravnavi multimorbidnih bolnikov so lahko osnova za pripravo priporočil in smernic za njihovo obravnavo.

#### Literatura

1. Van den Akken M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 367–75.
2. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Alain V, Lapointe L. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Medicine. *Ann Fam Med* 2005; 223–8.
3. Smith S. Chronic diseases: what happens when they come in multiples? *Br J Gen Pract* 2007; 57: 268–70.
4. Kersnik J, Ilijaž R, editors. Sočasne bolezni in stanja: monografija, (Zbirka PiP). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005:1-346.
5. Petek Šter M, Švab I. Bolnik s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Medicinski razgledi* 2008 (sprejeto v tisk).
6. Wensing M, Grol R. Methods to identify implementation problems. In: Grol R, Wensing M, Eccles M, editors. *Improving Patient Care*. Elsevier Limited, 2005: 109-120.
7. Silagy CA, Haines A. *Evidence Based Practice in Primary care*. BMJ Books, 1998.
8. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ* 2003; 327: 837-41.
9. Hitchcock Noel P, Williams JW, Unutzer J, Worchel J, Lee S, Cornell J et al. Depression and Comorbid Illness in Elderly Primary Care Patients: Impact on Multiple Domains of Health Status and Well-being. *Ann Fam Med* 2004; 2: 555-62.
10. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois MF et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res* 2006; 15: 83-91.
11. Glynn LG, Buckley B, Reddan D, Newell J, Hinde J, Dinneen SF et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: a cohort study. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 488–94.
12. Kadam UT, Croft PR. Clinical comorbidity in osteoarthritis: association with physical function in older patients in family practice. *J Rheumatol* 2007; 34:1899-904.
13. Kadam UT, Croft PR; North Staffordshire GP Consortium Group. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linking study in general practice. *Fam Pract* 2007; 24: 412-9.
14. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois MF, Almirall J. Psychological Distress and Multimorbidity in primary care. *Ann Fam Med* 2006; 4:417-22.
15. Fortin M, Dubois MF, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life: a closer look. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 52. Dosegljivo na: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683600?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683600?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).
16. Hitchcock Noël P, Parchman ML, Williams JW JR, Williams JW, Cornell JE, Shuko L et al. The Challenges of Multimorbidity from the Patients Perspective. *J Gen Intern Med* 2007; 22 (Suppl 3): 419–24.
17. Koike A, Unutzer J, Wells KB. Improving the Care for Depression in Patients with Comorbid Medical Illness. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1738–45.

18. Van der-Feltz-Cornellis CM, Van Oppen P, Ader HJ, Van dyck R. Randomised controlled trial of a collaborative care model with psychiatric consultation for persistent medically unexplained symptoms in general practice. *Psithother Psychosom* 2006; 75: 282-9.
19. Nutting PA, Rost K, Smith J, Werner JJ, Elliot C. Competing Demands From Physical Problems. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1059-64.
20. Goodwin RD, Kroenke K, Hoven CW, Spitzer RL. Major Depression, Physical Illness and Suicidal ideation in Primary care. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 501-5.
21. Ostbye T, Yarnall KSH, Krause KM, Pollack KI, Gradiosn M, Lloyd Michener J. Is There Time for Management of Patients With Chronic Diseases in Primary Care? *Ann Fam Med* 2005; 3: 209-14.
22. Sturm HB, Haaijer-Ruskamp FM, Veeger NJ, Balje-Volkers CP, Swedberg K, van Gilst HW. The relevance of comorbidities for the heart failure treatment in primary care: A European survey. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 31-7.
23. Min LC, Wenger NS, Fung C, Chanj JT, Ganz DA, Higashi T et al. Multimorbidity is associated with better quality of care among vulnerable elders. *Med Care* 2007; 45: 480-8.
24. Harpole LH, Williams JW, Olsen MK, Stechuchak KM, Oddone E, Callahan CM et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27:4-12.
25. Boulton C, Reider L, Frey K, Leff K, Boyd CM, Wolff JL et al. Early effects of »Guided care« on the quality of health care for multimorbid older persons: a cluster –randomised controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:321-7.
26. Halanych JH, Safford MM, Keys WC, Person SD, Shikany JM, Kim YII et al. Burden of Comorbid Medical Conditions on Quality of Diabetes Care. *Diab Care* 2007; 30: 2999-3004.
27. Boyd CM, Shadmi E, Jackson Conwell L, Griswald M, Left B, Brager R et al. A pilot test of the Guided Care on the Quality of Primary Care Experiences for Multimorbid Older Adults. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 536-42.
28. Rynanen OP, Myllkangas M, Kinnunen J, Takala J. Doctors' willingness to refer elderly patients for elective surgery. *Fam Pract* 1997; 14: 216-9.
29. Visser A, Dijkstra GJ, Huisman RM, Gansevoort Rtde Jonge PE, Reineveld SA. Differences between physicians in the likelihood of referral and acceptance of elderly patients for dialysis-influence of age and comorbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3255-61.
30. Higashi T, Wegner N, Adams JL, Fung C, Roland M, Mc Glynn E et al. Relationship between Numbers of Medical Conditions and Quality of Care. *N Engl J Med* 2007; 356: 2496-504.
31. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Folds SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in »Case« management. *Ann Fam Med* 2003; 1: 8-14.
32. Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Scecseny J. Co-and multimorbidity pattern in primary care based on episodes of care. Results from the German CONTENT project. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 14. Dosegljivo na: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18205916>.
33. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried L, Boulton L, Wu AW. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients with Multiple Comorbid Diseases. *JAMA* 2005; 294: 716-24.
34. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SHJL, Van Eijk JTHM, Van Weel C. Consultation rates and the incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 259-62.
35. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, Expenditure and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2269-76.
36. Beasley JW, Hankey TH, Erikson R, Stange KC, Mundt M, Elliott M et al. How Many Problems Do Family Physicians Manage at Each Encounter? A WRen Study. *Ann Fam Med* 2004; 2: 405-10.
37. Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomised Controlled Trials: Do They Have External Validity for patients With Multiple Comorbidities. *Ann Fam Med* 2006; 4:104-8.
38. Condelius A, Edberg AK, Jakobsson U, Hallberg IR. Hospital admission among people 65+ related to multimorbidity, municipal and outpatient care. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46: 41-55.
39. Westers GP, Satariano WA, Schellevis FG, Van den Bos GAM. Pattern of comorbidity and the use of health service in the Dutch population. *Eur J Public Health* 2001; 11: 365-72.
40. Starfield B, Lemke KW, Herbert R, Pavlovich WD, Anderson G. Comorbidity and the Use of Primary Care and Specialistic Care in the Elderly. *Ann Fam Med* 2005; 3: 215-22.
41. Chismolm D, Knapp M, Patrick D, Treglia D, Simon G; the LIDO Group. Depression status, medical comorbidity and resource cost. *Br J Psychiatry* 2003; 183:121-31.
42. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 603-8.
43. Kadam UT, Schellevis FG, van der Windt DA, de Vet HC, Bouter LM, Croft PR. Morbidity severity classification routine consultation from English and Dutch general practice indicated physical health status. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 386-393.
44. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Barbisoni P, Sabatini T, Ranieli P et al. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age and Aging* 2002; 31: 277-285.
45. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcome* 2005; 3: 74.
46. Saltman DC, Sayer GP, Whicker SD. Co-morbidity in general practice. *Postgrad Med J* 2005; 81: 474-80.
47. Marengoni A, Windblat B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Among the Elderly Population in Sweden. *Am J Pub Health* 2008; 98: 1198-1200.
48. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Miller GC, Knox SA. Prevalence and Pattern of Multimorbidity in Australia. *Med J Aust* 2008; 189: 72-7.
49. Droomers M, Westert GP. Do Lower socioeconomic groups use more health service, because they suffer from more illness? *Eur J Pub Health* 2004; 14: 311-3.
50. Van den Akken M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Van der Aa M, Knottnerus JA. Psychosocial patients characteristics and GP-registered chronic morbidity. A prospective study. *Journal of Psychosomatic Research* 2001; 50: 95-102.
51. Smith SM, Ferreda A, Odowd T. Multimorbidity in younger deprived patients: an exploratory study of research and service in general practice. *BMC Fam Pract* 2008; 9:6. Dosegljivo na: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226249?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226249?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum).
52. Droomers M, Westert GP. Do lower socioeconomic groups use more health service, because they suffer from more illnesses? *Eur J Public Health* 2004; 14: 311-3.
53. Carney C, Jones L, Woolson RF. Medical Comorbidity in Women and Men with Schizophrenia. A population-Based Controlled Study. *J Gen Intern Med* 2006; 21:1133-37.

54. Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med* 2006; 68: 684-91.
55. Van der Akken M, Buntinx F, Metsemakers JF, Knottnerus JA. Marginal impact of psychosocial factors on multimorbidity: results on explorative nested case-control study. *Soc Sci Med* 2000; 50:1679-93.
56. Menotti A, Mulden I, Nissinen A, Gianpaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male population and their impact on 10 years all-cause of mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001;54:680-6.
57. Shellevis FG, Van der Velden J, Van de Lisdonk E, Avn Eijk JT, Van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 469-73.
58. Hartman RC, Lucassen PLBJ, Van de Lisdonk EH, Bor HHJ, Van Weel C. Chronic functional somatic symptoms: a single syndrome? *Br J Gen Pract* 2004; 54:922-7.
59. Frisher M, Collins J, Millson D, Cromo I, Croft P. Prevalence of comorbid psychiatric illness and substance misuse in primary care in England and Wales. *J Epidemiol Health Care* 2004; 58: 1036-41.
60. Powell AE, Davies HTO, Thomson RG. Using routine comparative data to assess the quality of health care: understanding and avoiding common pitfalls. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 122-8.
61. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, Van den Akken M. Multimorbidities's many challenges. *BMJ* 2007; 334: 1016-17.

# PREGLED UREDITVE IGRIŠČ VRTCEV V LJUBLJANSKI ZDRAVSTVENI REGIJI

## A SURVEY OF NURSERY SCHOOL PLAYGROUNDS IN THE LJUBLJANA HEALTHCARE REGION

Jana Svetičič Marinko<sup>1</sup>, Milena Junger<sup>1</sup>, Irena Veninšek Perpar<sup>1</sup>

Prispelo: 7. 10. 2008 - Sprejeto: 5. 2. 2009

Izvirni znanstveni članek  
UDK 614.2:373.23/.24

### Izvleček

**Izhodišča:** Vrtec je okolje, kjer sta zdravje in varnost pomembni vrednoti. Sestavni del objekta vrtca so igrišča, ki so namenjena igranju in druženju otrok. Urejenost igrišč je zelo pomembna z vidika zdravja, dobrega počutja in varnosti otrok. Pravilnik o normativih in minimalnih tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca Uradni list RS št.73/2000 in Uradni list RS št.75/2005 v nekaterih segmentih opredeljuje varnost igrišč, v drugih pa zgolj urejenost igrišč. Zavod za zdravstveno varstvo vrtcem v svoji regiji svetuje tudi pri odpravljanju neskladnosti z določili navedenega pravilnika, zato je potrebno, da pozna stanje igrišč vrtcev v svoji regiji.

**Metode:** Vprašalnik je bil pripravljen na podlagi navedenega pravilnika. Vzorec je zajel 66 naključno izbranih vrtcev in enot vrtcev iz ljubljanske zdravstvene regije. Anketiranje in pregled vseh igrišč v vzorcu je potekalo na terenu, kasneje tudi v obliki telefonskih razgovorov.

**Rezultati:** Analiza podatkov je med drugim pokazala, da imajo v preiskovanem vzorcu vrtci v 97 % ograjena igrišča. Vendar pa vse ograje niso ustrezne (dovolj visoke, neplezalne), enako velja tudi za vrata v ograjah, ki v dveh tretjinah niso ustrezna (z avtomatskim zapiranjem). Le v dobri tretjini vrtcev, ki imajo na igrišču stopnice, so te vidno označene.

**Zaključek:** Z raziskavo je bilo v preiskovanem vzorcu ugotovljeno stanje na področju urejenosti igrišč. Z vrtci smo se pogovorili o ugotovljenih pomanjkljivostih, skupaj smo skušali najti rešitve za njihovo odpravo, v dveh primerih smo za reševanje finančne problematike pisno pozvali na občine ustanoviteljice.

**Ključne besede:** urejenost, igrišča, vrtci

Original scientific article  
UDC 614.2:373.23/.24

### Abstract

**Background:** Health and safety are two important attributes of nursery schools. Playgrounds are an integral part of the nursery school complex. It is very important that playgrounds constitute an environment that ensures health, safety and welfare of children. Some sections of "Technical norms and minimum requirements for nursery schools" (Official Gazette of the Republic of Slovenia No. 73/2000 and No. 75/2005) deal with playground safety policies, and some other with playground site, layout and equipment. The Institute of Public Health advises nursery schools in the region on how to fulfill these regulations, and those responsible for advising should be fully informed about the situation concerning local nursery school playgrounds.

**Methods:** The questionnaire asked questions related to playground regulations. The sample studied consisted of 66 randomly selected nursery schools from the Ljubljana healthcare region. Survey with inspection of all playgrounds in the sample was carried out in the field and, at a later stage, via telephone.

**Results:** The collected data showed that 97% of the nursery schools surveyed had fenced playgrounds, yet not all fences complied with safety regulations: some were too low and did not prevent climbing, and two-thirds had no self-closing gates and were therefore not suitable for playgrounds. Only one third of stairs in playgrounds were visibly marked.

<sup>1</sup>Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana, Zaloška 29, 1000 Ljubljana  
Kontaktni naslov: e-pošta: jana.marinko@zzv-lj.si

**Conclusion:** *The study assessed the appropriateness and safety of playgrounds in the sample. The shortcomings were discussed with the nursery school management in order to find viable solutions to the problems. In two cases the local community was asked for financial support.*

**Keywords:** set-up, playgrounds, nursery school

## Uvod

### Otrok in igra

Vsak otrok potrebuje igro ne glede na to, kje živi in kakšnega spola je. Igra je otrokovo življenje in pomembna osnova nadaljnega razvoja (1).

Zlasti predšolski otroci pa ne vidijo sveta, v katerem živijo, kot odrasli. Stvari vidijo, kot jih sami doživljajo, ne kakšne dejansko so. Svet odraslih je v njihovih predstavah drugačen (1). To je pomembno tudi z vidika varnosti otrok pred poškodbami. Otroci namreč niso sposobni tako kot odrasli oceniti, katere situacije jih ogrožajo in katere ne. Zato nekaterih situacij, ki so objektivno ogrožujoče, kot take ne zaznavajo. In obratno – nekatere situacije doživljajo kot izrazito stresne, čeprav gledano skozi oči odraslega niso. Primer: otroka ne bo strah vrtoglave vožnje s kolesom po sredini ceste, bal pa se bo teme, novih ljudi (2). Poleg hitrega duševnega razvoja so predšolski otroci tudi zaradi hitrega telesnega razvoja izpostavljeni velikemu tveganju za poškodbe. Tveganje otrok, da se poškodujejo ali umrejo v nezgodah, je na žalost veliko večje od tveganja odraslih. Tveganje, da se otrok poškoduje, pa ni odvisno samo od njegovega razvoja in zrelosti, temveč tudi od sposobnosti staršev in vzgojiteljev, da pravilno ocenijo in spoznajo razvojne sposobnosti otroka, in od njihovega poznavanja tveganih situacij (3,4,5). Moderni pogled na poškodbe pa krivdo za poškodbe in zastrupitve pripisuje tudi dejavnikom okolja. Tako se je prvotno ukrepanje s spreminjanjem vedenja ljudi usmerilo še na spreminjanje fizičnega in socialnoekonomskega okolja, v katerem se poškodbe zgodijo (6). Zato je varno okolje, v katerem se otroci igrajo, tako pomembno. Večino nezgod lahko predvidimo in s pravilnim ravnanjem ali spremembami v okolju preprečimo (4).

### Prostor za igro

Otrok za igro potrebuje ustrezen in primeren igralni prostor. Otrok, zaprt v majhnem in omejenem prostoru, ima malo možnosti za dejavno in ustvarjalno igro. Potrebuje prostor za spontano telesno – gibalno preizkušanje in utrjevanje (7). Na otroških igriščih naj bi otroci varno uživali v gibalnih dejavnostih, kot so naravne oblike gibanja: plezanje, skakanje, gibanje v vesah, oporah itd., ter v socialnih igrah, kot so igre v mivki, lovljenje, skrivanje itd. (8).

Zato so igrišča sestavni del vrtcev in predstavljajo zunanji funkcionalni prostor. Pomembno je, da so igrišča varna, saj je le varno fizično okolje igrišča tisto, v katerem so možnosti za poškodbe ali zastrupitve minimalne, in kjer ni dejavnikov iz okolja, ki bi negativno vplivali na zdravje otrok. Osnovne pogoje za to nudijo varna gradnja objektov, varna igrala ter ustreznost razporeditev igral, ki so prilagojena potrebam in zmožnostim otrok.

Po podatkih CPSC (U.S.Consumer Product Safety Commission) se v ZDA letno na domačih ali javnih otroških igriščih poškoduje okoli 205.000 predšolskih in osnovnošolskih otrok. Registrirane so samo tiste poškodbe, ki so zahtevale zdravniško pomoč. Po kraju nastanka nesreč so te nastajale takole: 45 % na igriščih v šoli, 31 % na igriščih javnih parkov, 10 % na igriščih v vrtcih, 3 % na igriščih domačega varstva, 2 % na igriščih gostinskih in podobnih objektov, 9 % na drugih javnih igriščih (9,10).

V Sloveniji je bila v letu 1999 opravljena raziskava o poškodbah otrok v dveh ljubljanskih vrtcih in njihovih enotah, ki je zajela 2967 otrok. Raziskavo je vodila asist. mag. Mateja Rok Simon z Inštituta za varovanje zdravja. Vzrok za poškodbe na igriščih vrtcev so bili najpogosteje udarci ob igrala in padci z igral ter neprimerno urejeno igrišče. Podatki omenjene raziskave kažejo, da je na igrišču večje tveganje za nastanek težkih poškodb kot v igralnici (11).

Urejenost in v glavnem tudi varnost igrišč vrtcev je v Sloveniji določena s Pravilnikom o normativih in minimalnih tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca (12,13). Ustreznost, predvsem pa varnost igral je načeloma urejena z Zakonom o splošni varnosti proizvodov Ur.l.RS št.101/2003 (14).

Zunanja igrala pa morajo biti skladna s standardi, ki jih na področju zunanjih igral predstavljata skupini standardov SIST EN 1176 in SIST EN 1177 (15, 16).

V raziskavi, ki je bila izvedena v sodelovanju med Fakulteto za šport Univerze v Ljubljani in Zvezo za šport otrok in mladine Slovenije, so postavili ekspertni sistem za ocenjevanje kakovosti otroških igrišč. Otroško igrišče so ocenjevali na treh osnovnih področjih: varnost, uporabnost in udobnost. Največji delež h končni oceni je prispevala varnost, to je 60 odstotkov, sledila sta uporabnost s 25 % in udobnost s 15 %. Analizirali so 901 igrala na 128 igriščih v Sloveniji. Povprečna ocena igrišča po teh merilih je znašala 57,6 točke od

100 možnih. Ugotovljali so, da so najvarnejša otroška igrišča (upoštevajoč velikost in vrste podlag, varnost igral, rokovanje, možnost udarcev in prisotnost table za uporabo igrala) za starostno skupino 7-11 let, saj je njihova ocena dosegla 63 %, slabša so igrišča za skupino 4-6 let in najslabša za starostno skupino 0-3 let. Med drugim navajajo naslednje predloge za izboljšanje stanja igrišč: naj država zakonsko predpiše rok, v katerem bi morali zamenjati vsa dotrajana igrala na vseh igriščih (ne glede na lastnino) v skladu z evropskimi standardi za otroška igrišča in naj se sistematično začne spremljati in ocenjevati stanje igrišč (po vzoru turističnih ocen kot npr. zvezdice za hotele) (8).

Tudi mag. Maja Simoneti v raziskavi z naslovom »Otroška igrišča v Ljubljani« ugotavlja, da varnost na naših igriščih ni posebno dobra. Navaja, da je vidik varnosti potrebno razumeti vsaj na treh ravneh: kot fizično varnost igral, kot varnost igralnega prostora in kot varnost ureditve. Varnost igral zagotavljajo standardi in normativi. Varnost igralnega prostora pa je stvar načrtovalske zasnove in razporeditve igralnih programov ter predvsem ureditve vseh potrebnih zaščitnih ukrepov na robovih, stikih z drugimi dejavnostmi. Pomembno je, da se prepreči prenos igre na območja zunaj igrišča, kjer na otroke preži nevarnost, zato je ograjevanje potrebno. Ograje pa morajo biti funkcionalne in oblikovno usklajene z okoljem. Ograjevanje pa je tudi eden od elementov zaščite pred uničenjem. V raziskavi tudi ugotavlja, da je vandalizem - problem uničevanja opreme in brezobzirne rabe parkovne opreme in igral, danes vsesplošno prisoten. To že pomembno vpliva na odnos odgovornih do ureditev. Z raziskavo sporoča, da se ne sme dovoliti, da bi pod vtisom nastajajoče škode urejali manj kakovostna in skromneje opremljena igralna okolja (1).

Na Zavodu za zdravstveno varstvo Ljubljana smo pripravili program Zdravje v vrtcu, katerega namen je razviti in okrepiti zmožnosti vrtcev za oblikovanje okolij, ki postavljajo zdravje in varnost kot pomembno vrednoto in si prizadevajo ustvariti pogoje za ohranitev in krepitev zdravja. V okviru programa vrtcem tudi svetujemo in odgovarjamo na različna strokovna vprašanja. Zato je potrebno, da poznamo stanje na različnih področjih dela in življenja v vrtcih. Tako smo v okviru omenjenega programa opravili preglede igrišč vrtcev v ljubljanski zdravstveni regiji, da bi ugotovili stanje na področju urejenosti oziroma varnosti igrišč v vrtcih, se z vrtci pogovorili o morebitnih pomanjkljivostih in skupaj z njimi poiskali rešitve. Pregledovali smo skladnost s Pravilnikom o normativih in minimalnih tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca (12,13), ki je podrejeni predpis Zakona o vrtcih (17).

## Metodologija

Vzorec je zajemal 66 igrišč naključno izbranih vrtcev in enot vrtcev iz ljubljanske zdravstvene regije. Vzorec je bil heterogen glede velikosti, lokacije in tudi ustanoviteljev vrtcev, saj so bili zajeti vrtci iz Mestne občine Ljubljana, kot tudi vrtci iz drugih občin v ljubljanski zdravstveni regiji, zasebni in javni vrtci. Anketiranje in pregled vseh igrišč v vzorcu je potekalo na terenu, kasneje tudi v obliki telefonskih razgovorov. Kontaktne osebe v vrtcih so bili vodstvo vrtcev in vodje zdravstveno - higienskega režima v vrtcih.

Vprašalnik smo pripravili na podlagi Pravilnika o normativih in minimalnih tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca (12,13). Preverjanje skladnosti igral in igrišč z ustreznimi standardi ni bila predmet raziskave. Anketiranje in pregled igrišč v vzorcu je bilo opravljeno pred 04.04.2008, ko so bile sprejete spremembe in dopolniteve pravilnika (12,13). Zato v raziskavi nista bila upoštevana dva segmenta, in sicer določila glede ocene varnosti igral za igrala, ki niso v skladu oziroma se skladnosti z navedenimi standardi ne da izkazati, ter določila glede zagotavljanja sence v določenih urah. Vprašalnik je zajemal podatke o ograjenosti igrišč (ali so igrišča ograjena, višina in oblika ograje, avtomatsko zapiranje vrat ograje), podatke o legi igrišča (sončna/senčna, zagotovljenost naravne/umetne sence) in velikosti igrišč (ali meri igrišče najmanj 15 kvadratnih metrov na otroka), površinah igrišč (ali je del površin utrjenih in nedrsečih – asfalt, umetna masa...). V skladu z omenjenim pravilnikom smo preverili tudi stopnice na igrišču (ali so vidno označene, ali so zavarovane z ograjo) in opremljenost igrišč (sanitarije za otroke na igrišču, pitna voda na igrišču). Vprašali smo tudi, če so na igrišču glede igral upoštevani standardi s področja opreme, namestitve in vzdrževanja igral.

Zbrali smo tudi podatke o tem, s kakšnimi težavami se vrtci srečujejo pri urejanju igrišč, opravili smo številna svetovanja in v nekaterih primerih posredovali pri ustanoviteljih glede vlaganj v sanacijo trenutnega stanja igrišč.

## Rezultati

V vzorcu je 66 vrtcev. Iz Tabele 1 je razvidno, da ima 97,0 % vrtcev v vzorcu igrišče ograjeno z ograjo. Med ograjenimi igrišči je 96,9 % ograj visokih najmanj 1,2 m, kolikor določa pravilnik (12,13), 3,1 % ograj pa je nižjih od predpisane višine. Med ograjenimi igrišči je 87,5 % ograj, po katerih otroci ne morejo plezati, 12,5 % ograj pa ne zadošča pravilniku (12,13).

Med pregledanimi vrtci jih 27,3 % meji na nevarno območje (voda, cesta...). Od teh je 50,0 % takih, ki



imajo ograjo na vrhu obrnjeno navznoter, kot določa pravilnik (12,13), 50,0 % pa takih, ki ograje nimajo v skladu s pravilnikom (12,13).

Glede vrat v ograji pravilnik (12,13) določa, da se morajo avtomatsko zapirati, in da mora biti kljuka takšna, da otrok ne more sam odpreti vrat z notranje strani. Temu pogoju ustreza 33,9 % igrišč v vzorcu.

Pravilnik (12,13) določa, da mora igrišče imeti sončno lego, temu pogoju ustreza 98,5 % igrišč. Zagotovljena naj bi bila naravna in umetna senca, temu pogoju ustreza 95,5 % igrišč v preiskovanem vzorcu.

97,0 % vrtcev v vzorcu je tudi preverilo stanje glede strupenih rastlin na njihovih igriščih.

Glede prostih površin pravilnik (12,13) določa, da mora biti del teh utrjenih in ne drsečih. Ta pogoj izpolnjuje 84,9 % vrtcev v vzorcu.

Na igriščih ima 37,9 % vrtcev stopnice. Pravilnik (12,13) določa, da morajo biti stopnice vidno označene. Temu ustreza 36,0 % vrtcev. 48,0 % vrtcev, ki imajo stopnice na igrišče, imajo le-teh več kot tri. V tem primeru pravilnik (12,13) določa, da morajo imeti stopnice varovalno ograjo. Temu ustreza 66,7 % vrtcev.

Po pravilniku (12,13) mora biti na igrišče napeljana pitna voda, kar izpolnjuje 59,1 % vrtcev. Dostop do sanitarij mora biti neposredno z igrišča ali pa morajo biti sanitarije na igrišču. Temu ustreza 53,0 % vrtcev. Igrišče naj bo veliko najmanj 15 m<sup>2</sup> na otroka, tako velika igrišča ima 63,1 % vrtcev. Igrala nameščena na igrišču, morajo biti v skladu s slovenskimi standardi s področja opreme igrišč, namestitve in vzdrževanja igral. Le 34,8 % vrtcev ima na igrišča nameščena igrala po standardih, 65,2 % vrtcev pa ne.

Zanimalo nas je tudi, ali imajo vrtci pogodbe s pristojnimi podjetji za pregled ustreznosti igral, na kar je pritrdilno odgovorilo 87,5 % vrtcev.

## Razpravljanje

Vzorec je zajemal 66 igrišč naključno izbranih vrtcev in enot vrtcev iz ljubljanske zdravstvene regije. V regiji pa je 72 vrtcev, če ne štejemo še enot. Zato je s tega vidika vzorec pomanjkljiv. Vendar pa je vzorec heterogen glede velikosti, lokacije in tudi ustanoviteljev vrtcev, saj so bili zajeti vrtci iz Mestne občine Ljubljana, kot tudi vrtci iz drugih občin v ljubljanski zdravstveni regiji, zasebni in javni vrtci.

Anketo smo pripravili na podlagi posameznih segmentov Pravilnika o normativih in minimalnih tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca, predvsem tistih, ki se neposredno ali posredno dotikajo varnosti igrišča (ograjnost igrišča, primerne ograje, označenost stopnic, ...). Varnost igral in s tem tudi igrišča, pa določajo standardi s področja opreme

igrišč, namestitve in vzdrževanja igral. Preverjanje skladnosti igral in igrišč z ustreznimi standardi ni bilo predmet raziskave. Vrte smo zgolj vprašali, ali imajo na igrišču nameščena igrala po standardih. Na to je le dobra tretjina vrtcev odgovorila pritrdilno, in to tisti, ki imajo na igrišča nameščena zgolj nova igrala. Vendar po izjavi Slavka Rudolfa z Biotehniške fakultete z vidika varnosti igrišča še ne pomeni, da igrišča, ki imajo nameščena nova igrala, omogočajo varno igro, saj je težišče zagotavljanja varnosti na pravilni postavitvi igral, ureditvi površin v neposredni in širši okolici igral, pregledih in vzdrževanju.

Poleg tega je bila raziskava opravljena pred sprejetjem sprememb in dopolnitev omenjenega pravilnika, ki v 8. členu navaja, da morajo biti igrala v skladu s slovenskimi nacionalnimi standardi s področja opreme igrišč, namestitve in vzdrževanja igral. V spremembah in dopolnitvah pravilnika pa je dopolnjeno, da se mora za igrala, ki niso v skladu s standardi oziroma se skladnosti z navedenimi standardi ne da izkazati, se mora njihova varnost izkazati z oceno varnosti, ki jo opravi pooblaščen institucija. V naši raziskavi smo vrte sicer vprašali, ali imajo pogodbe s pristojnimi podjetji za pregled ustreznosti igral, na kar nam je pritrdilno odgovorilo 87,5 % vrtcev. Po izjavi Slavka Rudolfa z Biotehniške fakultete pa so ti pregledi pogosto opravljeni brez ustrezne usposobljenosti izvajalcev, brez metodologije, brez definirane vsebine in brez izražene odgovornosti.

Drugi segment, ki ga nismo upoštevali, ker je bila raziskava opravljena pred sprejetjem sprememb in dopolnitev pravilnika, je dopolnitev 10. člena. Ta navaja, da mora biti zagotovljena senca na igrišču, na kar nam je pritrdilno odgovorilo 95,5 % vrtcev. Dopolnitev pravilnika v tem členu pa navaja, da je v topli polovici leta potrebno v času od 10. do 16. ure zagotoviti primerno osenčenost. To je pomembno z vidika varnosti pred sončnimi opeklinami, vendar to zaradi že omenjenega razloga ni bil predmet naše raziskave.

Vrtci tudi navajajo različne težave, s katerimi se srečujejo pri urejanju igrišč. Ograje, ki naj bi bile v primeru, da vrtec meji na nevarno območje, na vrhu obrnjene navznoter, da jih otroci ne bi mogli preplezati, imajo nekateri vrtci obrnjene na vrhu navzven z igrišča. Namreč velik problem je vandalizem in v vrtcih se na ta način zaščitijo pred zunanjimi obiskovalci igrišč. Problem vandalizma ugotavlja tudi mag. M. Simoneti v raziskavi (3). Kjer je vandalizem velik problem, delavci vrtcev izvajajo jutranje ogleda igrišč, da odstranijo odpadke, preden otroci pridejo na igrišče. Poslužujejo se tudi varnostne službe. V nekaterih vrtcih v mestu pa se srečujejo s problemom mačk, ki se sprehajajo

Tabela 1. Anketirani segmenti pravilnika (12,13) in deleži igrišč v vzorcu, ki so oziroma niso v anketiranih segmentih skladni s pravilnikom (12,13).

Table 1. Survey segments of Regulations (12,13), and the proportion of playgrounds in the sample complying/not complying with the regulations.

Anketirani segmenti Pravilnika / Sections of Regulations in the questionnaire	Da / Yes (%)	Ne / No (%)
Igrišče, ograjeno z ograjo / Fenced playground	97,0	3,0
Višina ograje najmanj 1,2 m / Fence at least 1.2 m high	96,9	3,1
Ograja takšna, da otroci ne morejo plezati po njej / Fence preventing children from climbing over	87,5	12,5
Vrtec meji na nevarno območje (voda, cesta, ...) / Nursery school bordering a hazardous area (water, street)	27,3	72,7
Če vrtec meji na nevarno območje, je ograja na vrhu obrnjena navznoter / Nursery school bordering a hazardous area has an inwardly slanting fence	50,0	50,0
Avtomatsko zapiranje vrat ograje / Self-closing gate of the fence	33,9	66,1
Sončna lega igrišča / Sunny playground	98,5	1,5
Zagotovljena senca / Shade provided	95,5	4,5
Vrtec preveril, da na igrišču ni posajenih strupenih rastlin ali grmov / Nursery school management has ensured that the playground is free of poisonous plants and shrubs.	97,0	3,0
Del površin igrišča utrjenih in neдрsečih / Solid and non-slip surfaces are provided on some playground sections	84,9	15,1
Na igrišče napeljane stopnice / Stairs to the playground	37,9	62,1
Na igrišče napeljane stopnice so vidno označene / Stairs to the playground are visibly marked	36,0	64,0
Na igrišče napeljane stopnice, stopnic je več kot tri / More than three stairs leading to the playground	48,0	52,0
Več kot tri stopnice imajo varovalno ograjo / More than three stairs protected by a fence	66,7	33,3
Na igrišče napeljana pitna voda / Drinking water available on the playground	59,1	40,9
Na igrišču sanitarije za otroke oziroma so sanitarije v stavbi vrtca in so neposredno povezane z igriščem / Children's toilet block available on the playground area; or toilets in the nursery school facilities, connected directly to the playground	53,0	47,0
Igrišče meri najmanj 15 kvadratnih metrov na otroka / A playground area of at least 15 sqm per child is provided	63,1	36,9
Na igrišču so glede igral upoštevani standardi / Playground equipment complies with the current regulations	34,8	65,2
Vrtci imajo pogodbe s pristojnimi podjetji za pregled ustreznosti igral / Playground equipment safety inspections are carried out by contracted licensed agencies	87,5	12,5

po igriščih. O tem so spregovorili z lastniki okoliških stanovanj, vendar problem ostaja nerešen.

Na vprašanje ali so pregledali, če so na igrišču posajene strupene rastline in grmi, so vrtci večinoma odgovorili pritrdilno. Nekateri so rastline, ki so na seznamu strupenih rastlin, odstranili. Pripomoček, s pomočjo katerega bi vrtci preverili, ali katera od strupenih rastlin raste na njihovem zemljišču, naj bi bil elaborat mag. Andreja Seliškarja z naslovom »Seznam potencialno prisotnih strupenih rastlin na zelenicah ljubljanskih vrtcev« (18). Nekateri vrtci pa imajo na igriščih še vedno zasajene strupene rastline, kot so ciprese, tise ... Mnogim se je glede na dolg spisek takšnih rastlin zdelo absurdno, da morajo vse strupene rastline odstraniti z igrišča. To utemeljujejo z razlago, da če se otroci ne srečujejo s strupenimi rastlinami, ne morejo vedeti, kaj je prav in kaj ne. Zaradi različnih stališč vrtcev do problematike strupenih rastlin podatek, da je 98 % vrtcev preverilo, ali imajo na igrišču posajene strupene rastline in grme, ne pomeni, da je 98 % igrišč dejansko brez takšnih rastlin.

Določilom pravilnika (12,13), naj bo igrišče veliko najmanj 15 m<sup>2</sup> na otroka, ne ustreza 36,9 % vrtcev. Vendar pravilnik dopušča tudi, da izjemoma igrišče meri manj, če so v neposredni bližini zelene površine, ki jih je mogoče uporabiti za igro in do njih vodi varna pot. Z vidika varnosti so »bližnje zelene površine« lahko sporne, ker običajno niso tako pregledane glede odpadkov (steklo, igle, ...), kot to določa pravilnik (12,13) za igrišče vrtca. Vendar se nekateri vrtci poslužujejo takega reševanja prostorske stiske, drugi pa rešujejo problem premajhnih igrišč z izmenično igro manjših skupin otrok na igriščih. Nekateri vrtci v centru Ljubljane imajo v planu povečati površino igrišč, vendar pa jih pri tem ovira dejstvo, da so igrišča v denacionalizacijskem postopku, zato sprememb še ni možno izvesti.

V razgovorih z vodstvi vrtcev smo se ob problematiki igrišč dotaknili tudi drugih morebitnih problemov in jih skušali sprotno reševati. Na nekatere občine ustanoviteljice smo se obrnili pisno in jih skušali spodbuditi k dejavnemu sodelovanju pri reševanju predvsem finančne problematike.

## Zaključek

Z raziskavo je bilo v preiskovanem vzorcu ugotovljeno stanje na področju urejenosti igrišč oziroma skladnosti igrišč s posameznimi segmenti pravilnika (12,13). Z analizo podatkov in iz razgovorov z vodstvi vrtcev smo ugotovili, da imajo v preiskovanem vzorcu vrtci v 97 % ograjena igrišča. Vendar pa vse ograje niso ustrezne (dovolj visoke, neplezalne), enako velja tudi

za vrata v ograjah, ki v dveh tretjinah niso ustrezna (z avtomatskim zapiranjem). Le dobra tretjina vrtcev, ki imajo na igrišču stopnice, imajo vidno označene. Z vrtci smo se pogovorili o omenjenih in drugih ugotovljenih pomanjkljivostih, skupaj smo skušali najti rešitve za njihovo odpravo. V dveh primerih smo se glede reševanja finančne problematike pisno obrnili na občine ustanoviteljice.

## Zahvala

Sanitarnima inženirkama Bredi Kralj in Mojci Matjažič se zahvaljujemo za pomoč pri anketiranju, referentu Roku Zaletelu pa za vnos podatkov.

## Literatura

1. Simoneti M. Otroška igrišča v Ljubljani. Pridobljeno 09.04.2008 s spletne strani: [http://www.zveza-zpmljubljana.si/frami/KOI/raziskava\\_igrisca\\_MOL\\_2006\\_m.pdf](http://www.zveza-zpmljubljana.si/frami/KOI/raziskava_igrisca_MOL_2006_m.pdf).
2. Jeriček H. Ko učenca stresa stres in kaj lahko pri tem stori učitelj: priročnik za učitelje in svetovalne delavce. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2007.
3. Rok Simon M. Poškodbe in zastrupitve pri predšolskih otrocih v Sloveniji. Zdrav Var 1999; 38: 86-90.
4. Rok Simon M. Zaradi česa v Sloveniji umirajo predšolski otroci?. Zdrav vrtec 1998; 4: 31-5.
5. Rok Simon M. Svetovanje o preprečevanju poškodb predšolskih otrok v zdravstvenem varstvu na primarni ravni. Slov Pediatr 2002; 9: 44-50.
6. Rok Simon M. Epidemiološki podatki o poškodbah, zastrupitvah in drugih nujnih stanjih. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi nasveti. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije, 2006: 8-19.
7. Ramšak A. Humano igrišče ali projekt otroku prijaznega igrišča. Zdrav Var 1999; 38(3/4): 139-41.
8. Čuk I. Stanje slovenskih igrišč in igral. Pridobljeno 12.03.2008 s spletne strani: [http://www.sist.si/slo/22/Sporocila\\_07/0707/Sporocila-stanje.pdf](http://www.sist.si/slo/22/Sporocila_07/0707/Sporocila-stanje.pdf).
9. Rudolf S. Varnost zunanjih igral v vrtcih. Pridobljeno 12.03.2008 s spletne strani: [http://les.bf.uni-lj.si/fileadmin/datoteka-asistentov/s\\_rudolf/igrala/varnost-zunanjih-igral-v-vrtcihee.pdf](http://les.bf.uni-lj.si/fileadmin/datoteka-asistentov/s_rudolf/igrala/varnost-zunanjih-igral-v-vrtcihee.pdf).
10. Rudolf S. Nesreče na otroških igriščih. Pridobljeno 26.09.2007 s spletne strani: <http://www.google.com/search?q=nesre%EB8E+na+otro%EB9kih+igri%EB9E8ih&btnG=Google&domains=ht tp%3A%2F%2F192.168.252.147%3A8080>.
11. Rok Simon M. Poškodbe otrok v dveh ljubljanskih vrtcih v letu 1999. Zdrav Var 2002; 41(9/10): 309-14.
12. Anon. Pravilnik o normativih in tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca. Ur.l. RS 2000; 73: 9062-70.
13. Anon. Pravilnik o normativih in tehničnih pogojih za prostor in opremo vrtca. Ur.l. RS 2005:75.
14. Anon. Zakon o splošni varnosti proizvodov (ZSVP). Ur.l. RS 2003; 101.
15. Standardi za igrala. Pridobljeno december 2006 s spletne strani: <http://www.sist.si/>.
16. Rudolf S. Zunanja igrala in standardi. Sporocila; julij/avgust 2006:11-12.
17. Anon. Zakon o vrtcih. Ur.l. RS 2005; 100.
18. Seliškar A. Seznam potencialno prisotnih strupenih rastlin na zelenicah ljubljanskih vrtcev. Pridobljeno februar 2008 s spletne strani: [http://www.ljubljana.si/file631020/strupene\\_rastline\\_na\\_zelenicah.pdf](http://www.ljubljana.si/file631020/strupene_rastline_na_zelenicah.pdf).

# JAVNOZDRAVSTVENI VIDIKI PREPREČEVANJA NAPAK NEURALNE CEVI S FOLNO KISLINO

## PUBLIC HEALTH PERSPECTIVES OF THE PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS WITH FOLIC ACID

Jerneja Farkaš-Lainščak<sup>1</sup>, Živa Novak-Antolič<sup>2</sup>, Cirila Hlastan-Ribič<sup>1,3</sup>, Lijana Zaletel-Kragelj<sup>1</sup>

Prispelo: 20. 8. 2008 - Sprejeto: 11. 1. 2009

Pregledni znanstveni članek  
UDK 618:614

### Izvleček

*Napake nevrnalne cevi so heterogena in kompleksna skupina napak centralnega živčnega sistema. Z uživanjem zadostnih odmerkov folne kisline pred zanositvijo in med nosečnostjo lahko preprečimo 60-70 % primarnih in 72 % ponovnih napak nevrnalne cevi. Za učinkovito zmanjšanje pogostosti napak nevrnalne cevi so potrebne sočasne dejavnosti na vseh ravneh preventive. Lahko spodbujamo zdravo prehranjevanje, spodbujamo uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino, dodajanje folne kisline nekaterim živilom, zgodnje odkrivanje in zdravljenje. Dodajanje folne kisline nekaterim živilom se je izkazalo tudi kot potencialno koristen ukrep pri preprečevanju nekaterih oblik kroničnih nenalezljivih bolezni, vendar ostajajo pri tem nekatere nerešene strokovne in etične dileme.*

**Ključne besede:** folna kislina, napake nevrnalne cevi, preprečevanje

Review article  
UDC 618:614

### Abstract

*Neural tube defects are a group of heterogenous and complex congenital anomalies of the central nervous system. Adequate intake of folic acid prior to conception and during early pregnancy prevents 60 % - 70 % of primary and 72 % of recurrent neural tube defects. To effectively reduce the prevalence of neural tube defects, numerous activities at all levels of prevention have to be conducted simultaneously. These include: promoting healthy diet, taking folic acid supplements, fortifying staple foods with folic acid, and introducing prenatal screening and treatment. Folic acid fortification of staple foods has proved potentially effective in preventing some chronic noncommunicable diseases. Nonetheless, some ethical dilemmas and professional problems remain unsolved.*

**Key words:** folic acid, neural tube defects, prevention

### 1 Uvod

Napake nevrnalne cevi so heterogena in kompleksna skupina napak centralnega živčnega sistema. So med najpogostejšimi prirojenimi napakami, pogostost napak nevrnalne cevi v državah Evropske unije znaša okrog 10/10.000 rojstev (1). Splošno je sprejeto, da so napake nevrnalne cevi posledica motenj v zapiranju nevrnalne cevi, čeprav so v literaturi opisani tudi primeri ponovnega odprtja že zaprte nevrnalne cevi (2, 3). Poznavanje morfoloških in molekularnih zakonitosti razvoja nevrnalne cevi izhaja iz vrste različnih poskusov

na piščančjih in mišjih zarodkih (4, 5), zato številna vprašanja mehanizmov zapiranja nevrnalne cevi pri človeku še vedno ostajajo neodgovorjena (3). Pri človeku naj bi zapiranje nevrnalne cevi potekalo na več mestih hkrati in se normalno zaključilo v 28 dneh po zanositvi. Na tistem mestu, kjer je zapiranje moteno, pride do nastanka napake nevrnalne cevi. Če se pojavijo nepravilnosti v zapiranju sprednjega dela nevrnalne cevi, lahko nastanejo anencefalija, akranija ali encefalokela. Pri motnjah v zapiranju zadnjega dela nevrnalne cevi se pojavijo spina bifida *occulta*, meningokela in mielomeningokela. Spina bifida *occulta* je najblažja

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Zdravstveni dom Ljubljana, CINDI Slovenija, Ulica stare pravde 2, 1000 Ljubljana

Kontaktni naslov: e-pošta: jerneja.farkas@mf.uni-lj.si

oblika napake nevralne cevi in pogosto ostane neprepoznana. V raziskave so zato večinoma vključeni posamezniki z meningokelo ali mielomeningokelo, ki ju s skupnim izrazom imenujemo spina bifida *cystica*. V strokovni literaturi se za spino bifido *cystico* pogosto uporablja kar izraz spina bifida (6, 7). Izmed vseh napak nevralne cevi se tako najpogosteje pojavljata spina bifida (50 %) in anencefalija (38 %) (8, 9).

Vse prirojene napake, še posebej pa napake nevralne cevi, so pomembni vzroki perinatalne umrljivosti (10). Novorojenčki z anencefalijo se največkrat rodijo mrtvi ali umrejo kmalu po rojstvu, tisti s spino bifido pa imajo ob celoviti in intenzivni medicinski oskrbi takoj po rojstvu veliko možnosti za preživetje. Zdravstvene težave novorojenčkov, ki preživijo, se nadaljujejo v odraslo obdobje in so pogosto posledica same napake nevralne cevi ali njene operativne poprave (paraliza, hidrocefalus, siringomielija, endokrine motnje, inkontinenca za vodo in blato, deformacije spodnjih okončin in hrbtenice, težave pri učenju, motena rast ipd.). Ti posamezniki imajo skozi vse življenje zmanjšano funkcionalno zmožnost. Zaradi slabe samopodobe in občutka odvisnosti od drugih se lahko pojavijo tudi duševne motnje (11, 12). Kinsman in sodelavci so v 10-letnem obdobju spremljali tiste odrasle posameznike, ki so se rodili s spino bifido. Ugotovili so, da je za 47 % njihovih hospitalizacij vzrok zdravstvena težava, povezana z napako nevralne cevi (13).

Stroški oskrbe posameznika z napako nevralne cevi so visoki. V Združenih državah Amerike (ZDA) so izračunali, da znašajo vseživljenjski stroški za posameznika, rojenega s spino bifido, okrog 636.000 ameriških dolarjev. Med stroške so uvrstili neposredne in posredne stroške zdravstvene oskrbe ter oskrbe v vzgojno-izobraževalnih zavodih (14). Z ekonometričnimi metodami pa ne moremo oceniti t.i. neotipljivih stroškov, ki jih posameznik z napako nevralne cevi in njegova družina plačujejo v smislu psihičnih obremenitev in motenega normalnega življenja (11, 12).

Pomemben vzrok za nastanek napak nevralne cevi je pomanjkanje folne kisline v obdobju pred zanositvijo in med nosečnostjo. Folna kislina je dobila svoje ime iz latinske besede »folium«, *list*. Pravilno poimenovanje bi tako moralo biti folijska kislina, vendar se je pri nas zakoreninil izraz folna. Uvrščamo jo v skupino vitaminov B. Ker je naše telo ne more sintetizirati samo, jo moramo vnesti s hrano. V hrani se nahaja v obliki folatov, ki so zelo občutljivi na svetlobo in toploto. Med pripravo hrane se velik del folatov uniči, hkrati pa se folati slabo absorbirajo iz črevesja. Nekatere

snovi v živilih (npr. inhibitorji encimov, ki preprečujejo odcepitev poliglutamatov) zmanjšujejo izkoristljivost folatov iz mešane hrane. Ocenjuje se, da je povprečna biorazpoložljivost folne kisline iz mešane hrane tako le 50 % (15). Glavni viri folatov so zelenolistna zelenjava, stročnice, žita in sadje, nekaj jih najdemo tudi v jetrih in jajcih. Folna kislina je bila prvič umetno sintetizirana leta 1945 in od takrat se kot dopolnilo ali v zdravilih uporablja izključno v sintetični obliki. Sodeluje pri tvorbi in obnovi rdečih in belih krvnih celic, potrebna je za normalno delovanje prebavnega trakta in živčnega sistema. Zaradi vloge pri delitvi celic se potrebe po folni kislini v obdobju nosečnosti dodatno povečajo (16). S prispevkom želimo predstaviti preprečevanje napak nevralne cevi s folno kislino z javnozdravstvenega vidika. Opisane so možnosti uživanja folne kisline, izkušnje iz držav, ki so zakonsko uvedle dodajanje folne kisline nekaterim živilom ter prednosti in slabosti, ki jih tak ukrep predstavlja za prebivalstvo. V kratkem so predstavljene tudi druge možnosti preprečevanja napak nevralne cevi in stanje v Sloveniji.

## 2 Vzroki za nastanek napak nevralne cevi

Številne epidemiološke raziskave so pokazale, da imajo pomembno vlogo pri nastanku napak nevralne cevi genetski in okoljski dejavniki. Raziskovalci so opazovali krajevno in časovno variabilnost v pojavljanju napak nevralne cevi ter variabilnost v pojavljanju glede na raso, etnično pripadnost in socialnoekonomski položaj (17). Ugotovili so, da imajo ženske s sladkorno boleznijo, vnetimi črevesnimi boleznimi in ženske, ki jemljejo nekatera zdravila (valproat, karbamazepin, folatne antagoniste), večje tveganje za pojav napak nevralne cevi pri plodu (18, 19). Proučevali so tudi vlogo debelosti in hipertermije v zgodnji nosečnosti ter vpliv izpostavljenosti staršev raznim dejavnikom tveganja v delovnem in domačem okolju (20-22). Sredi 70. let prejšnjega stoletja so poskušali vsem izsledkom najti skupni izvor v prehrani. V različnih zemljepisnih področjih in časovnih obdobjih je prehrana lahko zelo različna, saj nanjo vpliva kultura, tradicija in socialnoekonomski položaj. Posebej pomembno vlogo ima ustrezna prehrana v obdobju nosečnosti, ko poteka intenzivna delitev celic in razvoj ploda. Raziskave, ki so sledile, so zato poskušale še natančneje opredeliti, katerim hranilnim snovem lahko pripišemo največjo vlogo pri nastanku napak nevralne cevi.

Leta 1976 so Smithells in sodelavci pri ženskah, ki so rodile novorojenčke z napako nevralne cevi,

izmerili nizke serumske vrednosti mikronutrientov, vključno z nekaterimi vitamini (23). Ta ugotovitev jih je napeljala k snovanju kontrolirane randomizirane raziskave o uživanju vitaminov v obdobju načrtovanja nosečnosti. Zaradi etičnih zadržkov so lahko izvedli le nerandomizirano raziskavo, v kateri so 973 ženskam, ki so že imele plod ali novorojenčka z napako nevralne cevi in so načrtovale nosečnost, ponudili multivitaminski dodatek z vsebnostjo 360µg folne kisline. Za uživanje multivitaminskega dodatka se je odločilo 454 (46,7 %) žensk in pri njih so ugotovili 86 % manjše tveganje za ponoven pojav napake nevralne cevi pri plodu (24). Ker je bila raziskava nerandomizirana, rezultati niso vodili do javnozdravstvenih ukrepov na področju uživanja folne kisline. Prva randomizirana raziskava je bila izvedena leta 1991 pod pokroviteljstvom Britanskega sveta za raziskave v medicini (British Medical Research Council). Vključenih je bilo 1817 žensk, ki so že imele plod ali novorojenčka z napako nevralne cevi, razvrščene pa so bile v štiri skupine. V prvi skupini so ženske uživale 4000µg folne kisline, v drugi sedem različnih vitaminov (brez folne kisline), v tretji sedem vitaminov in folno kislino, četrta skupina pa je bila kontrolna. Pri 1195 nosečnostih, za katere so bili na voljo vsi potrebni podatki, so ugotovili 27 napak nevralne cevi. Pri ženskah, ki so uživale folno kislino je bilo tveganje za ponoven pojav napake nevralne cevi pri plodu za 72 % manjše (relativno tveganje (RT) 0,28, 95 % interval zaupanja (IZ) 0,12-0,71). Uživanje ostalih vitaminov ni imelo značilnega učinka (25). Naslednje leto sta Czeizel in Dudás objavila rezultate randomizirane madžarske raziskave, v kateri so 4753 žensk razdelili v dve skupini. Prva skupina žensk je dnevno uživala multivitaminski dodatek z vsebnostjo 800µg folne kisline, druga skupina pa dodatek, ki je vseboval elemente v sledovih in vitamin C. Ženske so pričele z uživanjem dodatkov vsaj en mesec pred načrtovano zanositvijo, končale pa najmanj po dveh izostalih menstruacijah. Podatki o celotnem poteku nosečnosti so bili zbrani za 2104 žensk, ki so uživale multivitaminski dodatek in za 2052 žensk, ki so uživale dodatek z elementi v sledovih in vitaminom C. Napake nevralne cevi so se značilno pogosteje pojavile pri plodovih žensk, ki so uživale dodatek z elementi v sledovih in vitaminom C (22,9/1000 vs. 13,3/1000,  $p=0,02$ ) (26).

Šele objava izsledkov teh dveh raziskav (25, 26) je sprožila intenzivnejša prizadevanja na področju javnozdravstvenega obvladovanja napak nevralne cevi, saj je postalo jasno, da lahko 60-70 % primarnih in 72 % ponovnih napak nevralne cevi uspešno preprečimo z uživanjem folne kisline pred zanositvijo

in med nosečnostjo. Kljub letom intenzivnega epidemiološkega, kliničnega in eksperimentalnega raziskovanja ostaja etiologija preostalih 30 % napak nevralne cevi kompleksna in slabo poznana. Raziskovalci poročajo o povezanosti napak nevralne cevi z nekaterimi kromosomskimi (avtosomne trisomije) in genskimi okvarami (cerebrokostomandibularni sindrom, Fraserjev sindrom, Meckel-Gruberjev sindrom, Waardenburgov sindrom) (27). V svetu potekajo številne raziskave genov, ki kodirajo encime za različne metabolične poti (npr. gen za 5,10-metilen tetrahidrofolat reduktazo, metilen tetrahidrofolat dehidrogenazo, metionin sintazo, cistationin  $\beta$ -sintazo in druge), in raziskave, usmerjene v poglobljeno proučevanje metabolizma folatov, vloge folne kisline v sintezi nukleotidov in metilacijskih reakcijah v celičnih kompartmentih (28, 29).

### 3 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino

Države po svetu so različno pristopile k preprečevanju napak nevralne cevi s folno kislino. V nadaljevanju bosta predstavljeni državi, ki sta prvi sprejeli zakonske podlage za dodajanje folne kisline nekaterim živilom, nato pa dejavnosti v evropskih državah in Sloveniji.

#### 3.1 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Združenih državah Amerike in Kanadi

Leta 1992 je Javnozdravstvena služba ZDA (US Public Health Service) izdala priporočila, v katerih je svetovala ženskam v rodnem obdobju, da dnevno zaužijejo 400µg folne kisline (30). V ZDA so tudi ocenili, da je okrog 50 % vseh nosečnosti nenačrtovanih, pri čemer obstaja velika verjetnost, da se nevralna cev ploda razvije, preden ženska spozna, da je noseča (31). Zato so priporočila namenili vsem ženskam v rodnem obdobju in ne le določeni starostni skupini žensk znotraj tega obdobja. Leta 1998 je ameriški Medicinski inštitut (Institute of Medicine) izdal enaka priporočila glede dnevnega vnosa folne kisline za vse ženske v rodnem obdobju, pri čemer so zadosten vnos folne kisline poskušali doseči preko povečanja uživanja sadja in zelenjave, vitaminskih dodatkov s folno kislino (multivitaminske tablete) in živil, ki jim je dodana folna kislina (32). Tega leta so namreč v ZDA pričeli z dodajanjem folne kisline nekaterim živilom (moka, kosmiči, testenine), in sicer v odmerku 140µg folne kisline/100g moke in kosmičev ter 200-270µg folne kisline/100g testenin (33). Po uvedbi dodajanja

folne kisline nekaterim živilom je povprečna serumska koncentracija folatov pri Američanih narasla, pogostost napak nevralne cevi pa je bila leta 2000 za 27 % nižja kot v obdobju pred tem ukrepom (34). Po podatkih ameriškega Centra za nadzor bolezni (Center for Disease Control and Prevention) je pred uvedbo dodajanja folne kisline nekaterim živilom (1995-1996) znašala pogostost napak nevralne cevi (spina bifida in anencefalija) 1,06/1000 rojstev, po ukrepu (1999-2000) pa 0,76/1000 rojstev (vključeni so bili mrtvorojeni in živorojeni novorojenčki ter umrli plodovi v starosti 20 tednov ali več) (35).

V Kanadi so med letoma 1993 in 1997 razna strokovna združenja z vrsto promocijskih dejavnosti opozarjala na pomen zadostnega vnosa folne kisline pred in med nosečnostjo, vendar do pomembnega zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi ni prišlo (36). Leta 1997 so pričeli dodajati folno kislino nekaterim živilom, predvsem zaradi možnosti izvoza teh živil v ZDA. V novembru leta 1998 pa so tudi v Kanadi sprejeli zakonske podlage za dodajanje folne kisline moki, kosmičem in testeninam (150µg folne kisline/100g moke in kosmičev ter 200-270µg folne kisline/100g testenin) z namenom, da bi za 30-70 % povečali povprečni vnos folne kisline pri ženskah v rodnem obdobju (36). De Wals in sodelavci so ugotovili, da je v Kanadi prišlo do večjega zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi po uvedbi dodajanja folne kisline nekaterim živilom, kot so ga beležili v ZDA. Pogostost napak nevralne cevi se je po uveljavitvi dodajanja folne kisline nekaterim živilom zmanjšala z 1,58/1000 rojstev (1993-1997) na 0,86/1000 rojstev (2000-2003), kar pomeni 46 % zmanjšanje pogostosti. Še bolj navdušujoče je bilo dejstvo, da so regionalne razlike v pogostosti napak nevralne cevi skoraj izginile (33).

### **3.2 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Evropi**

V Evropi so Busby in sodelavci iz delovne skupine EUROCAT Folic Acid Working Group v letih 1980 - 2001 pri 8913 plodovih ali novorojenčkih zabeležili napako nevralne cevi s pomočjo 31 registrov za prirojene napake iz 16 evropskih držav (3298 živorojenih novorojenčkov, 844 mrtvorojenih novorojenčkov in 4771 prekinitve nosečnosti po prenatalni diagnozi napake nevralne cevi). V državah Evropske unije, razen na Irskem in v Veliki Britaniji, se pogostost napak nevralne cevi vse od 80. let prejšnjega stoletja giblje okrog 10/10.000 rojstev. Na Irskem in v Veliki Britaniji je bila na začetku 80. let prejšnjega stoletja pogostost napak nevralne cevi visoka (45/10.000 rojstev),

vendar je še pred pričetkom promocijskih dejavnosti o pomenu uživanja folne kisline upadla na 15/10.000 rojstev, nato pa sledila trendom ostalih evropskih držav (1). Prve evropske države, ki so oblikovale vladno politiko zmanjševanja pogostosti napak nevralne cevi s pripravo priporočil o uživanju vitaminskih dodatkov s folno kislino, so bile Velika Britanija, Irska in Nizozemska. V drugi polovici 90. let 20. stoletja so jim sledile Švica, Danska, Norveška, Portugalska, Francija in Španija. Malta in Finska sta svoji politiki temeljili izključno na promociji uživanja sadja in zelenjave. Avstrija, Belgija, Nemčija, Italija in Slovenija na tem področju nimajo sprejete vladne politike, so pa v teh državah strokovna združenja izdala priporočila glede vnosa folne kisline (37, 38). Kljub vladnim politikam, izdanim priporočilom in promocijskim dejavnostim, se pogostost napak nevralne cevi v evropskih državah ni bistveno spremenila (1, 37, 38). Ker je na Irskem dovoljeno dodajati folno kislino nekaterim živilom, ni pa zakonsko obvezno, so Hoey in sodelavci leta 2005 izvedli presečno pregledno raziskavo, v kateri je 441 naključno izbranih preiskovancev, starih od 18 do 92 let, izpolnjevalo vprašalnik o življenjskem slogu, nato pa so jim odvzeli kri za določitev koncentracije folatov in homocisteina. Ugotovili so, da tudi prostovoljno dodajanje folne kisline nekaterim živilom (proizvajalec se odloči sam, upošteva pa priporočene odmerke) pomembno vpliva na dvig koncentracije folatov in zmanjšanje koncentracije homocisteina v krvi (39), kar je okrepilo razmišljanja o možnosti dodajanja folne kisline nekaterim živilom tudi v drugih evropskih državah (1, 37, 38).

### **3.3 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Sloveniji**

V Sloveniji je bilo v letih 1987 - 1995 zabeleženih 204.996 rojstev, med katerimi je bilo 116 novorojenčkov z napako nevralne cevi (prekinitve nosečnosti zaradi diagnoze napake nevralne cevi v zgodnji nosečnosti so pri tem izključene). Pojavnost napak nevralne cevi v teh letih je tako znašala 0,56/1000 rojstev (40). Po podatkih Perinatalnega informacijskega sistema je bilo v obdobju od leta 1996 do 1998 rojenih 28 novorojenčkov z napako nevralne cevi (3 anencefalije, 7 encefalokel, 17 spin bifid in 1 iniencefalija). Pet novorojenčkov je bilo mrtvorojenih, od 23 živorojenih pa jih je 6 umrlo po porodu (41). Od prvih priporočil v Sloveniji, ki izvirajo iz leta 1995, nastala pa so v sodelovanju s farmacevtsko družbo Merck, se ženskam v rodnem obdobju priporoča uživanje folne kisline v odmerku 400µg dnevno, ki se naj prične pred zanositvijo in traja do 8. tedna nosečnosti. Za ženske

z visokim tveganjem za pojav napak nevralne cevi pri plodu pa se priporoča dnevni odmerek 4000 $\mu$ g in jemanje do poroda. V to skupino štejemo tiste ženske, ki imajo družinsko anamnezo pojava napake nevralne cevi, ki so že rodile otroka z napako nevralne cevi, ženske, ki imajo sladkorno bolezen, metabolični sindrom, epilepsijo ali dedne motnje v metabolizmu folatov (42).

Leta 1999 je bila med nekaterimi slovenskimi ginekologi in nosečnicami/otročnicami opravljena raziskava, s katero sta Završnik in Novak-Antolič želeli ugotoviti, kakšno je dejansko stanje na področju poznavanja preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino. V njej sta 218 ginekologom poslali anketni list z 9 vprašanji o delovanju in odmerjanju folne kisline. Odzvalo se je 153 ginekologov (70-odstotna odzivnost). V isti raziskavi sta anketirali 500 naključno izbranih nosečnic/otročnic, ki so ležale na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Večina ginekologov se je s folno kislino seznanila iz strokovnih publikacij, člankov ali predavanj. Pravilen odmerek za preprečevanje primarnih napak nevralne cevi je poznalo 65 % ginekologov, ki so odgovorili na anketo. Skoraj vsi ginekologi (91 %) so poročali, da seznanijo svoje bodoče nosečnice o pomenu jemanja folne kisline, vendar pride na posvet pred zanositvijo le 19% bodočih nosečnic. Kar 67 % jih pride po zanositvi, tako da lahko ginekologi svetujejo jemanje folne kisline šele ob prvem pregledu v nosečnosti. O seznanjenosti s folno kislino je poročalo 79 % v raziskavo vključenih nosečnic/otročnic, le 7 % pa jih je poznalo preprečevanje napak nevralne cevi s folno kislino. Najpogosteje so dobile informacijo o folni kislini od zdravnika, pogosto pa tudi iz medijev. Le 27 % tistih, ki so jemale folno kislino, jo je pričelo uživati pred zanositvijo in kar 73 % šele, ko so izvedele za nosečnost. Pokazalo se je tudi, da je jemanje folne kisline pogostejše v skupini starejših nosečnic (41). Na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino potrebujemo v Sloveniji novejša izsledka. S tem namenom trenutno potekata raziskavi o vnosu folne kisline v različnih populacijskih skupinah in o opredelitvi izida nosečnosti in obolenosti otrok pri ženskah z ugotovljeno napako nevralne cevi.

## **4 Možnosti za preprečevanje napak nevralne cevi po ravneh preventive**

Dejavnosti na področju preprečevanja in obvladovanja napak nevralne cevi lahko potekajo na vseh ravneh

preventive, pri čemer pa se pojavljajo nekatere strokovne in etične dileme.

### **4.1 Primarno-primarna raven preventive**

Ukrepi na primarno-primarni ravni so splošni in namenjeni celotnemu prebivalstvu. Gre za nemedicinske ukrepe ohranjanja in krepitev zdravja, ki vključujejo spodbujanje zdravega življenjskega sloga (43). V primeru preprečevanja napak nevralne cevi je v ospredju spodbujanje zdravega načina prehranjevanja, s poudarkom na zadostnem uživanju živil, bogatih s folati. Slabost splošnih ukrepov je, da pogosto ne dosežejo vseh skupin prebivalstva v enaki meri, za njihovo udeleževanje pa je potrebna sprememba vedenja (37, 38).

### **4.2 Primarna raven preventive**

Ukrepi na primarni ravni preventive so specifični, da bi pred natančno določenimi boleznimi obvarovali ogroženo skupino prebivalstva (43). Pri preprečevanju napak nevralne cevi sta na primarno raven preventive tako uvrščeni dve vrsti ukrepov, ki sta prvenstveno namenjeni ženskam v rodnem obdobju: 1. ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino pred in med nosečnostjo in 2. dodajanje folne kisline nekaterim živilom.

#### **4.2.1 Uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino**

Ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in predstavitev tveganj, ki jih pomanjkanje folne kisline predstavlja za plod, je ključni del celostne obravnave žensk v rodnem obdobju. Pomembno vlogo pri tem ima ozaveščanje o pomenu načrtovanja nosečnosti, saj jemanje folne kisline v obdobju zanositve in prvih tednih nosečnosti največ prispeva k zmanjšanju tveganja za pojav primarnih in ponovnih napak nevralne cevi (44). V preteklosti so bila tovrstna svetovanja umeščena v zdravstvene ustanove, zdravniki ali drugo zdravstveno osebje pa so jih izvajali v različnem obsegu. Novejša raziskave so pokazale, da promocijske dejavnosti o pomenu uživanja dodatkov s folno kislino s svojo umeščenostjo v razna okolja (zdravstvene ustanove, srednje šole, fakultete, študentske domove, delovne organizacije) in ustrezno medijsko podporo (časopisi in revije, radijske in televizijske promocijske akcije, zloženke, plakati, spletne strani in klepetalnice) vzbudijo zanimanje širše javnosti za problematiko napak nevralne cevi (45). Slaba stran promocijskih dejavnosti pa je, da pogosto ne dosežejo najbolj ogroženih skupin prebivalstva in



nimajo dolgotrajnejšega preventivnega učinka (37, 38). Ključno vlogo pri odločanju žensk v rodnem obdobju za uživanje zdrave prehrane in vitaminskih dodatkov s folno kislino predstavljajo poleg ravni izobrazbe tudi stroški hrane in prehranskih dopolnil, saj lahko pri upoštevanju priporočenega obdobja uživanja za nekatere ženske predstavljajo pomembno finančno breme. K reševanju tega problema vodi medsektorsko sodelovanje in dviganje zavesti, da številne resorne politike s svojimi odločitvami vplivajo na ohranjanje in krepitev zdravja celotnega prebivalstva.

#### 4.2.2 Dodajanje folne kisline nekaterim živilom

Drugi ukrep, ki ga pri preprečevanju napak nevralne cevi uvrščamo na primarno raven preventive, je dodajanje folne kisline nekaterim živilom. Za zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi so dodajanje folne kisline nekaterim živilom najprej uvedle ZDA in Kanada, nato so se intenzivne razprave o uvedbi tega ukrepa pričele v Avstraliji, Čilu in Južni Afriki (46, 47). Do leta 2003 se je 38 držav na svetu odločilo, da bo pričelo dodajati folno kislino v moko, vendar med njimi ni bilo držav članic Evropske unije (48). Evropske države so zadržanost do tega ukrepa utemeljevale z možnostjo pojavljanja nekaterih neželenih učinkov in politiko preprečevanja napak nevralne cevi usmerile v pripravo priporočil o zadostnem vnosu folne kisline, ki so vključevala uživanje zdrave prehrane in vitaminskih dodatkov s folno kislino (1, 38). Kljub priporočilom in izvajanju promocijskih dejavnosti, se pogostost napak nevralne cevi v Evropi ni zmanjšala. Evropski raziskovalci so razloge za to iskali v velikem številu nenačrtovanih nosečnosti, v tem, da promocijska sporočila ne dosežejo vseh skupin prebivalstva v enaki meri in ne vodijo v vedenjske spremembe (1, 37, 38). Posledično se je pričela krepiti zavest o dodajanju folne kisline nekaterim živilom, zato so na Madžarskem in Irskem dovolili dodajati folno kislino v moko (38, 40, 48, 49). V prvi polovici leta 2007 so se tudi v Veliki Britaniji med zdravstvenimi in prehranskimi strokovnjaki pričele razprave o sprejetju predloga dodajanja folne kisline v moko (50). V zadnjem času se v Evropi vse bolj krepijo razmišljanja o vpeljavi dodajanja folne kisline skupaj z vitaminom B12 v nekatera živila (48), Evropska komisija pa naj bi pripravila priporočila o referenčnih vrednostih za vitamine in minerale, ki se živilom lahko dodajajo (51).

#### 4.3 Sekundarna in terciarna raven preventive

Na teh dveh ravneh preventive potekajo dejavnosti zgodnjega odkrivanja napak nevralne cevi in njihovega

zdravljenja. V Sloveniji poteka na primarni specialistični ravni v sklopu pregleda morfolologije ploda med 20. in 22. tednom nosečnosti tudi pregled glave in hrbtenice v sagitalnem in koronarnih presekih od vratnega do križnega dela. Namen tega pregleda je izključiti nepravilnosti v zapiranju nevralne cevi ter nepravilnosti v njeni obliki. Specialisti ginekologije in porodništva iz primarne ravni napotijo nosečnico z odkritimi nepravilnostmi nevralne cevi ali sumom nanje na sekundarno specialistično raven za nadaljnjo opredelitev vrste nepravilnosti oziroma drugo mnenje. Pridobitev tretjega mnenja poteka na terciarni specialistični ravni. Tam se izvajajo ustrezne genetske in biokemične diagnostične preiskave, ki omogočajo genetsko svetovanje in interdisciplinarno (ginekologi, pediatri, kirurgi, genetiki) opredelitev napovedi ter ukrepov (52). Bodoče starše je nato potrebno seznaniti z možnimi izidi za otroka. Informirana starša se odločita, ali želita nadaljevati ali prekiniti nosečnost. Kadar je nosečnost višja od 10 tednov, o tem odloča Komisija za prekinitev nosečnosti. Slednja pridobi mnenje od Komisije za strokovno-etična vprašanja Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra, ki pa za Komisijo za prekinitev nosečnosti ni obvezujoče. Po rojstvu novorojenčka z napako nevralne cevi se glede na njeno obliko in otrokovo stanje pediatri in kirurgi odločajo za najprimernejši način zdravljenja ter rehabilitacije.

## 5 Razpravljanje

Najosnovnejša ukrepa preprečevanja napak nevralne cevi sta spodbujanje zdravega načina prehranjevanja in ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino pred in med nosečnostjo. Pomembno vlogo pri tem ima tudi spodbujanje načrtovanja nosečnosti, saj uživanje folne kisline v obdobju zanositve in prvih tednih nosečnosti največ prispeva k zmanjšanju tveganja za pojav primarnih in ponovnih napak nevralne cevi (44).

Drugi ukrep, ki ga pri preprečevanju napak nevralne cevi uvrščamo na primarno raven preventive, je dodajanje folne kisline nekaterim živilom. Razprave o prednostih in slabostih dodajanja folne kisline nekaterim živilom (moka, testenine, kruh, kosmiči, mleko in mlečni izdelki) še vedno potekajo. Zagovorniki tega ukrepa poudarjajo, da lahko na ta način povečamo vnos folne kisline, ne da bi pri tem zahtevali vedenjske spremembe posameznikov (53). Hkrati zmanjšamo možnost nezadostnega vnosa folne kisline pri ženskah, ki ne načrtujejo nosečnosti in zmanjšamo razlike v vnosu

folne kisline, ki nastanejo zaradi socialnoekonomskih neenakosti v dostopnosti do vitaminskih dodatkov s folno kislino (1, 37, 38). Dodatna prednost dodajanja folne kisline nekaterim živilom naj bi bila v zmanjšanju koncentracije homocisteina v serumu, za katerega je bilo že leta 1969 ugotovljeno, da sodeluje v procesu ateroskleroze (54). Kasneje so bile opravljene številne raziskave, ki so poskušale dokazati povezanost med koncentracijo homocisteina in različnimi oblikami bolezni srca in žilja (55, 56). Rezultati raziskav si nasprotujejo, zato raziskovalci menijo, da folna kislina različno vpliva na posamezne oblike bolezni srca in žilja in da je njena vloga pomembnejša v primarni preventivi teh bolezni (57, 58). Wang in sodelavci so v svoji meta analizi pokazali, da dodajanje folne kisline nekaterim živilom zmanjša tveganje za možgansko kap za 18 % (RT 0,82, 95 % IZ 0,68-1,00) in zaključili, da ima ta ukrep pomembno vlogo v primarni preventivi možganske kapi (57). Do enakih zaključkov so prišli tudi Yang in sodelavci, ki so primerjali umrljivost zaradi možganske kapi pred in po uvedbi dodajanja folne kisline nekaterim živilom v ZDA in Kanadi z umrljivostjo zaradi možganske kapi v Angliji in Walesu, kjer tega ukrepa niso sprejeli (59). Dhonukshe-Rutten in sodelavci so v 15 evropskih državah ugotavljali povezanost vitaminskega statusa prebivalstva z boleznimi srca in žilja. Pri prebivalcih, starih od 18 do 65 let, so pregledali podatke o vnosu folne kisline, folatov in vitamina B12. Ugotovili so, da najmanj folatov in folne kisline zaužijejo prebivalci Nizozemske, Danske, Norveške in Švedske, pri katerih so tudi izmerili višje koncentracije homocisteina. Zaključili so, da je potrebno za izboljšanje vitaminskega statusa prebivalstva in posledično za zmanjšanje tveganja za zbolevanje za boleznimi srca in žilja povečati promocijske dejavnosti o pomenu zdrave prehrane, multivitaminskih dodatkov in možnosti dodajanja folne kisline izbranim živilom (60). V prospektivni kohortni raziskavi *Nurses' Health Study*, ki je potekala med leti 1980 in 1994 in vključila 88.756 žensk, so ugotovili, da dolgoletno uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino lahko zmanjša tveganje za raka na debelem črevesu in danki (61). Dvojno slepa, s placebom kontrolirana, randomizirana klinična raziskava Colea in sodelavcev, v kateri je sodelovalo 1021 bolnikov z adenomom na debelem črevesu in danki, pa je pokazala, da uživanje 1mg folne kisline dnevno ne zmanjšuje tveganja za ponovni pojav benignih in malignih sprememb na debelem črevesu in danki (62). Najverjetneje je vloga folne kisline tudi v tem primeru večja v primarni preventivi. Nilsen in sodelavci so na vzorcu 280.127 nosečnic, nosečih z enojčki, pokazali,

da je uživanje multivitaminskih dodatkov s folno kislino povezano z manjšim tveganjem za prezgodnjo ločitev pravilno ležeče posteljice (razmerje obetov (RO) 0,68, 95 % IZ 0,56-0,83) (63). Wen in sodelavci pa so pri nosečnicah (N=2951), ki so uživale multivitaminske dodatke z različno vsebnostjo folne kisline, ugotovili, da le-to zmanjšuje tveganje za pojav preeklampsije (RO= 0,37, 95 % IZ 0,18-0,75) (64).

Ukrep, ki je bil prvenstveno uveden z namenom preprečevanja napak nevralne cevi, se je kasneje izkazal kot potencialno koristen pri preprečevanju nekaterih oblik kroničnih nenalezljivih bolezni in nekaterih drugih zdravstvenih dogodkov. Zagovorniki dodajanja folne kisline nekaterim živilom se zato zavzemajo za povečanje odmerka folne kisline v teh živilih (65). Naslednji argument, ki govori v prid dodajanja folne kisline nekaterim živilom, je stroškovna učinkovitost tega ukrepa. V ZDA so izračunali, da dodajanje folne kisline nekaterim živilom stane 1 ameriški cent/osebo/leto ali 1000 ameriških dolarjev/preprečeno napako nevralne cevi. V državah, ki imajo veliko pogostost napak nevralne cevi, naj bi bila stroškovna učinkovitost tovrstnega ukrepa še bolj upravičena (66).

Vendar se evropske države v preteklosti predvsem zaradi možnosti pojavljanja negativnih zdravstvenih posledic pri bolnikih z megaloblastno anemijo zaradi pomanjkanja vitamina B12 (40) niso odločale za zakonsko opredeljeno uvedbo dodajanja folne kisline nekaterim živilom. Nasprotniki nadaljnje obogatitve so bili mnenja, da bi s tem ukrepom lahko zabrisali hematološke znake megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja vitamina B12 in omogočili napredovanje nevroloških okvar (67). Wyckoff in Ganji sta ugotovila, da so osebe z nizko koncentracijo vitamina B12 v obdobju po začetku dodajanja folne kisline nekaterim živilom v ZDA, 3-krat pogosteje brez makrocitoze v krvni sliki v primerjavi z obdobjem pred tem ukrepom. Menita, da se pri diagnosticiranju megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja vitamina B12 zdravniki v ZDA nikakor ne smejo zanašati le na krvno sliko, ampak morajo aktivno iskati druge klinične znake (68).

Zaključimo lahko, da so potrebne dodatne raziskave, s katerimi bi določili optimalno območje vrednosti vnosa folne kisline, kar bi imelo ugodne učinke na zdravje prebivalstva kot celote. S tem namenom je bil v ZDA vzpostavljen Nacionalni svet za folno kislino (National Council on Folic Acid), ki krepi zavest o pomenu folne kisline za zdravje celotnega prebivalstva med laično in strokovno javnostjo (37). Ameriški strokovnjaki menijo, da bodo cilji strategije Svetovne zdravstvene

organizacije (SZO) za ameriško regijo »*Healthy People 2010*«  
glede uživanja folne kisline dosegljivi le ob sočasnih dejavnostih na vseh ravneh preventive. Ti cilji so: zmanjšati pogostost napak nevralne cevi za 50 % in doseči, da bi 80 % žensk v starostnem obdobju od 15 do 44 let vsakodnevno zaužilo 400 µg folne kisline (69). Tudi v Evropi raziskovalci menijo, da so za zmanjšanje bremena napak nevralne cevi potrebne sočasne dejavnosti na področju spodbujanja zdravega prehranjevanja, spodbujanja uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in dodajanja folne kisline nekaterim živilom (37, 38, 48).

Če želimo v Sloveniji slediti evropskim in svetovnim trendom, moramo vzpostaviti strokovno telo, ki bo sestavljeno iz zdravnikov klinikov (specialisti ginekologije in porodništva, splošne oziroma družinske medicine, nevrologije, nevrokirurgije, interne medicine), zdravnikov, usmerjenih v preventivno delovanje (specialisti javnega zdravja, epidemiologije), drugih zdravstvenih delavcev (diplomirane babice in medicinske sestre), farmacevtov, strokovnjakov s področja prehrane in pedagoških delavcev. Po zgledu Nacionalnega sveta za folno kislino iz ZDA, ki je interinstitucionalno in interdisciplinarno sestavljen, bi se naloge strokovnega telesa osredinile na ovrednotenje bremena napak nevralne cevi, oceno vnosa folne kisline pri posameznih skupinah prebivalstva, pripravo usklajenih promocijskih dejavnosti in drugih ukrepov na vseh ravneh preventive, ki bi zajeli čim večje skupine prebivalstva.

## 6 Zaključek

Z ustreznimi ukrepi lahko napake nevralne cevi uspešno preprečujemo, kar se je že pokazalo v državah, ki so celostno pristopile k reševanju tega problema (33-35). Za ženske v rodnem obdobju je potrebno načrtovati ciljne promocijske dejavnosti, da bo več nosečnosti načrtovanih in da se bo izboljšala ozaveščenost glede pomena uživanja uravnotežene prehrane ter folne kisline v priporočenem dnevnom odmerku v času pred in med nosečnostjo. Z javnozdravstvenega vidika je najuspešnejše vzporedno izvajanje treh ukrepov: spodbujanje zdravega prehranjevanja, ozaveščanja o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in dodajanja folne kisline nekaterim živilom. Izkazalo se je, da imajo ti ukrepi potencialno koristne učinke na zdravje prebivalstva (57, 59, 61). Po trenutno dosegljivih podatkih se zdi, da je uživanje folne kisline učinkovito zlasti v primarni preventivi nekaterih kroničnih nenalezljivih bolezni, vendar ostajajo pri tem še nerešene strokovne in etične dileme (58).

## Literatura

1. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B, a EUROCAT Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330: 574-5.
2. Campbell LR, Sohal GS. The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube. *J Child Neurol* 1990; 5: 336-40.
3. O'Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology* 2002; 65: 162-70.
4. Copp AJ, Bernfield M. Etiology and pathogenesis of human neural tube defects: insights from mouse models. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 624-31.
5. Greene ND, Copp AJ. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135: 31-41.
6. Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 247-53.
7. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-19.
8. EUROCAT - WHO collaborating centre for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. Report 2004/05. Newtownabbey: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2005. Pridobljeno 16.4.2008 s spletne strani: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Annual-Report-2005-for-WHO.pdf>.
9. Davies BR, Duran M. Malformations of the cranium, vertebral column, and related central nervous system: morphologic heterogeneity may indicate biological diversity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 563-71.
10. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol* 2004; 9: 289-302.
11. Zurmohle UM, Homman T, Schroeter C, Rothgerber H, Hommel G, Ermert JA. Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol* 1998; 13: 64-70.
12. Schoenmakers MA, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Gooskens RH, Helders PJ. Determinants of functional independence and quality of life in children with spina bifida. *Clin Rehabil* 2005; 6: 677-8.
13. Kinsman SL, Doehring MC. The cost of preventable conditions in adults with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 17-20.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Folic acid. What are the costs linked with NTD's? Pridobljeno 4.8.2008 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/faqs.htm#cost>.
15. Referenčne vrednosti za vnos hranil. Nemško prehransko društvo, Avstrijsko prehransko društvo, Švicarsko društvo za raziskovanje prehrane, Švicarsko združenje za prehrano. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, 2004: 99-103.
16. Rondanelli M, Opizzi A, Berzero M. Focus on folic acid benefits. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 273-7.
17. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88: 1674-80.
18. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM* 2004; 97: 651-3.
19. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153-61.
20. Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 100-5.

21. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 815-9.
22. Shaw GM, Nelson V, Olshan AF. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 328-33.
23. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944-50.
24. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027-31.
25. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
26. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
27. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006; 46: 55-67.
28. Morrison K, Papapetrou C, Hol FA. Susceptibility to spina bifida: an association study of five candidate genes. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 379-96.
29. O'Leary VB, Mills JL, Pangilinan F, Kirke PN, Cox C, Conley M, et al. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 220-7.
30. US Public Health Service. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-7.
31. Forrest JD. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1485-9.
32. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 1998. Pridobljeno 5.5.2008 s spletne strani: <http://www.iom.edu/CMS/3788/4015.aspx>.
33. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry B, Sibbald B, et al. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-42.
34. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race-ethnicity: 1995-2000. *Pediatrics* 2005; 116: 580-6.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 362-5.
36. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trends in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 919-23.
37. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330: 571-6.
38. Busby A, Albramsky L, Dolk H, Armstrong B, Addor MC, Anneren G, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol* 2005; 3: 393-402.
39. Hoey L, McNulty H, Askin N, Dunne A, Ward M, Pentieva K, et al. Effect of a voluntary food fortification policy on folate, related B vitamin status, and homocysteine in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1405-13.
40. Pušenjak S, Salobir-Gajšek U, Novak-Antolič Ž, Tul Nataša. Preprečevanje nepravilnosti v razvoju nevrnalne cevi pri plodu. *Zdrav Vars* 1998; 11: 521-22.
41. Završnik S, Novak-Antolič Ž. Dodajanje folne kisline preprečuje napake v zapiranju nevrnalne cevi. Stanje v Sloveniji. In: Novak-Antolič Ž, ed. *Prezgodnji porod in nedonošenček*. Zbornik prispevkov 8. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo 2001. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino, 2001: 177-84.
42. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Preconceptional vitamin/folic acid supplementation: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003-26.
43. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2007.
44. Morin P, De Wals P, Noiseux M, Niyonsenga T, Tribble D, Tremblay C. Pregnancy planning and folic acid supplement use: results from a survey in Quebec. *Prev Med* 2002; 35: 143-9.
45. Chan A, Pickering J, Haan E, Netting M, Burford A, Johnson A, et al. Folate before pregnancy: the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J Aust* 2001; 174: 631-6.
46. Cornel MC, Erickson JD. Comparison of national policies on periconceptional use of folic acid to prevent spina bifida and anencephaly (SBA). *Teratology* 1997; 55: 134-7.
47. Lawrence M. Mandatory fortification with folic acid. What would Hippocrates say? *Aust Fam Physician* 2007; 36: 69-73.
48. Czernichow S, Noisette N, Blacher J, Galan P, Mennen L, Hercberg S, et al. Case for folic acid and vitamin B12 fortification in Europe. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 156-62.
49. Meijer WM, de Walle HE. Differences in folic acid policy and the prevalence of neural tube defects in Europe: recommendations for food fortification in a EUROCAT report. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2561-4.
50. V Veliki Britaniji razmišljajo o dodajanju folne kisline v moko. Pridobljeno 16.4.2008 s spletne strani: <http://lifestyle.ena.com/prikaziCL.asp?CIID=11267>.
51. European Commission Health and Consumer protection Directorate-General. Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs. Brussels: European Communities, 2006.
52. Papp Z. Quality assurance in obstetric and gynecological ultrasound in Hungary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 305-6.
53. Boushey CJ, Edmonds JW, Welshimer KJ. Estimates of the effects of folic acid fortification and folic acid bioavailability for women. *Nutrition* 2001; 17: 873-9.
54. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
55. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333: 1114-7.
56. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720-6.
57. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-82.
58. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 189-93.

59. Yang QH, Carter HK, Mulinare J, Berry RJ, Friedman JM, Erickson JD. Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1409-16.
60. Dhonukshe-Rutten RA, de Vries JH, de Bree A, van der Put N, van Staveren WA, de Groot LC. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur J Clin Nutr* 2007; doi:10.1038/sj.ejcn.1602897.
61. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 7: 517-24.
62. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas. A randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-9.
63. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 867-74.
64. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 45.e1-7.
65. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
66. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350: 101-3.
67. Yetley EA, Rader JI. Modeling the level of fortification and post-fortification assessments: US experience. *Nutr Rev* 2004; 62: 50-9.
68. Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B12 concentrations without macrocytosis is higher in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1187-92.
69. Healthy People 2010. Pridobljeno 16.5.2008 s spletne strani: <http://www.healthypeople.gov/Document/tableofcontents.htm#under>.

# GENETSKA OPREDELITEV ZA METICILIN OBČUTLJIVIH IN PROTI METICILINU ODPORNIH SEVOV *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, IZOLIRANIH IZ HEMOKULTUR V SLOVENSКИH BOLNIŠNICAH, S TIPIZACIJO SPA

## GENETIC CHARACTERIZATION OF METHICILLIN-SUSCEPTIBLE AND METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS ISOLATED FROM BLOODSTREAM INFECTIONS IN SLOVENE HOSPITALS USING SPA TYPING

Vesna Cvitković Špik<sup>1</sup>, Irena Grmek Košnik<sup>2</sup>, Slavica Lorenčič Robnik<sup>3</sup>, Tjaša Žohar Čretnik<sup>4</sup>, Ljudmila Sarjanović<sup>5</sup>, Martina Kavčič<sup>6</sup>, Tatjana Harlander<sup>7</sup>, Iztok Štrumbelj<sup>8</sup>, Viktorija Tomič<sup>9</sup>, Irena Piltaver Vajdec<sup>10</sup>, Jerneja Fišer<sup>11</sup>, Jana Kolman<sup>12</sup>, Manica Mueller Premru<sup>1</sup>

Prispelo: 10. 9. 2008 - Sprejeto: 29. 12. 2008

Pregledni znanstveni članek  
UDK 616.9

### Izvleček

*Staphylococcus aureus* je drugi najpogostejši bakterijski povzročitelj invazivnih okužb v Sloveniji. S tipizacijo izolatov za meticilin občutljivih *S. aureus* (MSSA) in proti meticilinu odpornih *S. aureus* (MRSA) iz hemokultur bolnikov z bakteriemijo iz vse Slovenije v 6- mesečnem obdobju smo poskušali ugotoviti, katerim spa tipom pripadajo invazivni izolati MSSA in MRSA v Sloveniji, kakšna je genetska raznolikost MSSA in MRSA ter preveriti uporabnost tipizacije spa za epidemiološke raziskave *S. aureus* v Sloveniji.

Od 1. septembra 2006 do 28. februarja 2007 smo v 11 slovenskih laboratorijih, ki izvajajo mikrobiološko diagnostiko za 15 bolnišnic, zbirali zaporedno izolirane primoizolate MSSA (največ pet) in zaporedno izolirane primoizolate MRSA (največ pet) iz hemokultur bolnikov. Izolate *S. aureus* smo tipizirali s tipizacijo spa, to je z določanjem nukleotidnega zaporedja polimorfnega X dela gena spa, ki kodira protein A.

Od 58 zbranih izolatov *S. aureus* iz vse Slovenije smo uspeli tipizirati 54 izolatov. Prevladujoči spa tipi med izolati MSSA so bili t091, t015 in t005, med izolati MRSA pa t041.

Ugotovili smo, da spa tipi, ki prevladujejo med invazivnimi izolati *S. aureus* pri nas, prevladujejo tudi v sosednjih državah. Tipizacija *S. aureus* z metodo spa je pokazala veliko genetsko raznolikost invazivnih sevov MSSA in manjšo raznolikost invazivnih sevov MRSA. Tipizacija spa je uporabna tipizacijska metoda za lokalno epidemiologijo MSSA v kratkem in daljšem časovnem obdobju.

**Ključne besede:** *Staphylococcus aureus*, bakteriemija, hemokulture, molekularna tipizacija, tipizacija spa

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4001 Kranj

<sup>3</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

<sup>4</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

<sup>5</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Vipavska 13, 5000 Nova Gorica

<sup>6</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Verdijeva 11, 6000 Koper

<sup>7</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Novo Mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

<sup>8</sup> Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

<sup>9</sup> Bolnišnica Golnik, Klinični odderek za pljučne bolezni in alergijo-KOPA, Golnik 36, 4204 Golnik

<sup>10</sup> Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

<sup>11</sup> Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Novi Gorici

<sup>12</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Kontaktni naslov: e-pošta: vesna.cvitkovic-spik@mf.uni-lj.si

## Abstract

*Staphylococcus aureus* is the second leading cause of invasive bacterial infections in Slovenia. The aims of this 6-month study were to identify the most prevalent *spa* types among invasive isolates of methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in Slovene hospitals, to determine genetic diversity of MSSA and MRSA, and to test the applicability of *spa* typing to epidemiological studies of *S. aureus* in Slovenia. Over a period of six months (1 September 2006 – 28 February 2007), up to five successive methicillin-susceptible (MSSA) blood culture isolates and a maximum of five successive methicillin-resistant (MRSA) blood culture isolates per hospital were obtained from different patients with bacteremia. The isolates were characterized by *spa* typing based on sequencing of polymorphic region X of the *S. aureus* protein A gene.

Among the 58 isolates collected 54 were successfully *spa* typed. The predominant *spa* types among MSSA isolates were t091, t015, t005, and among MRSA, t041.

The predominant *spa* types among invasive *S. aureus* strains isolated in Slovenia predominated also in the neighbouring countries. The study showed high genetic diversity of invasive MSSA isolates and lower genetic diversity of invasive MRSA isolates in Slovenia. *Spa* typing is a good typing method for short- and long-term epidemiological studies of MSSA on a local scale.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, bacteremia, blood cultures, molecular typing, *spa* typing

## Uvod

*Staphylococcus aureus* je drugi najpogostejši povzročitelj invazivnih okužb v Sloveniji in tudi drugod po Evropi (1). Med invazivnimi izolati *S. aureus* iz hemokultur prevladujejo pri nas izolati *S. aureus*, ki so za meticilin občutljivi (MSSA). Prevalenca proti meticilinu odpornih *S. aureus* (MRSA) iz hemokultur je namreč v Sloveniji v primerjavi z nekaterimi sosednjimi državami dokaj nizka. V zadnjih letih smo zaznali uspešno znižanje z 21 % leta 2000, na 7 % leta 2006 (1). Okužbe z MRSA podaljšajo bolnišnično zdravljenje in so vzrok višje umrljivosti (2).

Molekularno tipizacijo uporabljamo za nadzor epidemičnih sevov *S. aureus*, predvsem za odkrivanje bolj virulentnih klonov MSSA, poti širjenja MRSA med posameznimi bolniki in med različnimi kliničnimi oddelki. Z njo lahko potrdimo ali izključimo genetsko sorodnost med izolati *S. aureus* in s tem ločimo med epidemičnimi in endemičnimi ter sporadičnimi sevi. Trenutno imamo za tipizacijo *S. aureus* na voljo več molekularnih tipizacijskih metod. Izbira metode ali kombinacije metod je odvisna od namena, za katerega potrebujemo tipizacijo (3).

Najpogostejši namen tipizacije *S. aureus* je nadzor nad epidemičnimi sevi bolnišnično pridobljenih MRSA. Tu je potrebno ločiti med genetsko zelo podobnimi sevi *S. aureus*, zato se uporabljajo tipizacijske metode z visoko močjo ločljivosti. Tipizacijska metoda analize kromosomske DNK s pulzno elektroforezo (PFGE) je še vedno najpogosteje uporabljena tipizacijska

metoda za raziskave lokalne epidemiologije *S. aureus* v kratkem časovnem obdobju in velja zaradi visoke moči ločevanja med sevi za zlati standard (4). Ima pa PFGE slabosti kot so: slabša ponovljivost, ločevanje le med omejenim številom izolatov, slaba primerljivost rezultatov med različnimi laboratoriji. Torej PFGE ni primerna metoda za epidemiologijo na širšem geografskem področju in v daljšem časovnem obdobju (5).

Drugi najpogostejši namen tipizacije je nadzor nad okužbami z invazivnimi MSSA, tretji namen pa nadzor nad okužbami z zelo virulentnimi, v domačem okolju pridobljenimi sevi MRSA (CA-MRSA- community-acquired MRSA) (6), ki izdelujejo toksin Panton-Valentine levkocidin (PVL) (7, 8). Zaradi prednosti v primerjavi s PFGE (3) se v zadnjem času za tipizacijo *S. aureus* vedno bolj uveljavljajo metode, ki temeljijo na določanju nukleotidnega zaporedja, med katerimi je tudi tipizacija *spa*. S to metodo tipiziramo seve glede na razlike v nukleotidnem zaporedju polimorfnega dela X gena *spa*, ki kodira protein A (*Staphylococcus aureus* protein A) (9, 10). Glavne prednosti tipizacije *spa* v primerjavi s PFGE so: hitra pridobitev rezultatov, nedvoumni in dobro ponovljivi številčni rezultati, možnost dodajanja rezultatov v spletne baze podatkov, ki so dostopne vsem, enostavno elektronsko izmenjevanje rezultatov znotraj laboratorijev in med njimi, enostavna uporaba standardizirane nomenklature in uporaba podatkov za preproste filogenetske analize (11). Sevi CA-MRSA se pojavljajo sporadično ali v izbruhih in se genetsko

precej razlikujejo od bolnišničnih klonov MRSA, zato za tipizacijo ni potrebna tako visoka moč ločljivosti in lahko uporabimo tipizacijo *spa*.

Kljub naštetim prednostim v primerjavi z metodo PFGE pa ima tipizacija *spa* premajhno moč ločevanja med izolati, če želimo dokazovati prenos MRSA med bolniki na oddelkih ali med bolnišnicami, kjer v visokem deležu prevladujejo sevi epidemične MRSA posameznega *spa* tipa (11). To je tudi glavni razlog, ki ga navaja Faria s sod., ko svetuje kombinacijo tipizacije *spa* in PFGE kot najboljšo izbiro za tipizacijo *S. aureus* (12).

Za ugotavljanje evolucijske sorodnosti *S. aureus*, pri čemer se ločuje med posameznimi sevi oz. kloni na osnovi razlik v nukleotidnem zaporedju, ki so posledica zelo redkih mutacij, torej v daljšem časovnem obdobju, pa je najprimernejša večgenska sekvenčna tipizacija- MLST (multilocus - sequence typing). MLST temelji na sekveniranju delov sedmih genov, pomembnih za esencialne metabolične funkcije bakterij (nevtralni geni, ki niso pod selekcijskim pritiskom) (13). Njena prednost v primerjavi z drugimi tipizacijskimi metodami je ta, da zanesljivo in z zelo dobro ponovljivostjo prepozna sorodnosti med kloni *S. aureus* tekom dolgih obdobj in na geografsko oddaljenih področjih, slabost pa je visoka cena in zahtevnost izvedbe (3).

S sekvenčnim tipom (ST), ki ga določimo z metodo MLST, *spa* tipom, ki ga določimo s tipizacijo *spa* in s tipom genskega elementa *SCCmec* (*SCCmec* I-V), so enoznačno definirani posamezni glavni epidemični kloni MRSA, ki trenutno krožijo po svetu (14).

V naši raziskavi smo s tipizacijo izolatov *S. aureus* iz hemokultur bolnikov z bakteriemijo iz cele Slovenije v 6-mesečnem obdobju poskušali ugotoviti, katerim *spa* tipom pripadajo invazivni izolati MSSA in MRSA v Sloveniji, kakšna je genetska raznolikost MSSA in MRSA ter preveriti uporabnost tipizacije *spa* za epidemiološke raziskave *S. aureus* v Sloveniji.

## Metode

V obdobju od 1. septembra 2006 do 28. februarja 2007 smo v 11 slovenskih laboratorijih, ki so vključeni v mrežo EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), zbirali zaporedno izolirane primoizolate MSSA (največ pet) in zaporedno izolirane primoizolate MRSA (največ pet) iz hemokultur bolnikov v 15 vključenih bolnišnicah. Zbrali smo 58 primoizolatov iz 12 bolnišnic, od tega je bilo 48 izolatov MSSA in 10 izolatov MRSA (Tabela 1). Tri

bolnišnice izolatov *S. aureus* iz hemokultur v tem obdobju niso imele.

Izolate *S. aureus* smo tipizirali z metodo tipizacije *spa*. Metoda temelji na sekveniranju in analizi kromatograma nukleotidnega zaporedja polimorfnege dela X gena *spa* za protein A. Ta polimorfni del je sestavljen iz različnega števila različnih ponavljajočih se, največkrat 24 baznih parov dolgih zaporedij.

Bakterijsko DNK smo iz 24-urne bakterijske kulture izolirali z reagentom Insta Gene Matrix (Bio-Rad, Hercules, CA). Polimorfno zaporedje X smo pomnoževali z oligonukleotidnima začetnikoma *spa*-1113f (5'TAA AGA CGA TCC TTC GGT GAG C'3) in *spa*-1514r (5'CAG CAG TAG TGC CGT TTG CTT'3), kot je opisal Harmsen s sod. (11). Produktom smo določili nukleotidno zaporedje po protokolu, ki ga opisuje Strommengerjeva s sod. (15) z reagenti BigDye Terminator v3.1 MasterMix (Applied Biosystems, Foster City, CA) in aparatom ABI 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA). *Spa* tip smo določili s pomočjo programa za tipizacijo *spa*, Ridom StaphType (Ridom GmbH, Wurzburg, Germany), ki z analizo kromatograma prepozna posamezna ponavljajoča se zaporedja ter glede na njihovo razporeditev in število določi, kateremu *spa* tipu ustrezajo (11). Kromatogram nukleotidnega zaporedja smo po končani analizi poslali preko spleta na strežnik <http://www.ridom.de/spaserver/>, s čimer smo ponovno preverili kakovost kromatograma in shranili podatek o izolaciji seva z določenim *spa* tipom v podatkovno bazo. Glede na to, da za tipizacijo *S. aureus* vedno več in pogosteje uporabljamo tipizacijo *spa*, stalno odkrivamo tudi nove *spa* tipe in podatkovna baza na strežniku <http://www.ridom.de/spaserver/> se stalno povečuje. Ta baza hrani tudi podatke o frekvenci in geografski lokaciji posameznih *spa* tipov.

## Rezultati

Od 58 zbranih izolatov *S. aureus*, med katerimi je bilo 48 MSSA in 10 MRSA, smo s tipizacijo *spa* uspeli tipizirati 54 (93 %) izolatov. Treh izolatov MSSA in enega MRSA nismo uspeli tipizirati.

Tipizirani izolati so spadali v 32 različnih *spa* tipov, od tega 45 izolatov MSSA v 29 in devet izolatov MRSA v tri različne *spa* tipe.

Med MSSA je prevladoval *spa* tip t091. Temu je pripadalo 9 izolatov, našli pa smo ga v obdobju trajanja študije v sedmih bolnišnicah. Drugi najpogostejši je bil *spa* tip t015, ki mu je pripadalo pet izolatov v treh bolnišnicah. Tretji najpogostejši je bil *spa* tip t005, ki



Tabela 1. Zbrani invazivni izolati MSSA in MRSA po laboratorijih in bolnišnicah in njihovi tipi *spa*.Table 1. Invasive MSSA and MRSA isolates collected in laboratories from different hospitals and their *spa* types.

Laboratorij / Laboratory	Bolnišnica / Hospital	Število izolatov MSSA in MRSA / No. of MSSA and MRSA isolates	<i>Spa</i> tip / <i>Spa</i> type
1	SI 001 A	MSSA (5)	t091, t116, t331, t761, t1469
		MRSA (5)	t041, t041, t041, t041, t041
2	SI 002 A	MSSA (3)	t015, t073, t757
3	SI 003 A	MSSA (5)	t091, t091, t015, t056, t156
		MRSA (1)	t003
4	SI 004 A	MSSA (4)	t091, t015, t015, t2830
	SI 004 C	MSSA (1)	t012
5	SI 005 A	MSSA (5)	t091, t116, t084, t846, t1132
		MRSA (1)	t041
6	SI 006 A	MSSA (1)	NT
7	SI 007 A	MSSA (5)	t091, t643, t102, NT, NT
		MRSA (1)	t041
8	SI 008 A	MSSA (5)	t005, t334, t382, t550, t541
		MRSA (2)	t001, NT
9	SI 009 A	MSSA (5)	t091, t091, t122, t2471, t2829
10	SI 010 A	MSSA (4)	t015, t026, t435, t548
11	SI 011 A	MSSA (5)	t091, t005, t005, t026, t474

MSSA: za meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus*; MRSA: proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus*;  
NT- neuspešna tipizacija

so ga imeli trije izolati v treh bolnišnicah. Sledila sta *spa* tipa t026 in t116, ki sta jima pripadala po dva izolata. Kar 24 *spa* tipov je bilo sporadičnih oz. so jim pripadali posamezni izolati MSSA. Med njimi sta bila dva nova oziroma prvič vnešena v podatkovno bazo v strežniku Ridom spaserver, *spa* tipa t2829 in t2830 (Tabela 1, 2).

Pri MRSA je prevladoval *spa* tip t041, ki mu je pripadalo sedem izolatov iz treh bolnišnic. V *spa* tipa t001 in t003 je bil uvrščen po en izolat MRSA iz posameznih bolnišnic (Tabela 1, 2).

## Razpravljanje

Ugotovili smo, da je genetska heterogenost *S. aureus* velika, saj je 54 tipiziranih izolatov spadalo v kar 32 *spa* tipov. K veliki genetski heterogenosti so najbolj prispevali MSSA, saj je 45 tipiziranih izolatov spadalo v 29 različnih *spa* tipov. Pri MRSA je bila heterogenost majhna, saj je devet izolatov spadalo le v tri *spa* tipe.

Tipizirati nam ni uspelo štirih izolatov, od tega treh izolatov MSSA in enega izolata MRSA. Pri izolatu

Tabela 2. Število tipiziranih izolatov MSSA in MRSA, tipi *spa* in njihova frekvenca.Table 2. The number of *spa* typed isolates of MSSA and MRSA, *spa* types and their frequency.

Skupina	Število tipiziranih izolatov	Število <i>spa</i> tipov	Najpogostejši tipi <i>spa</i> (št. izolatov)
MSSA	45	29	t091 (9) t015 (5) t005 (3) t026 (2) t116 (2) sporadični (24)
MRSA	9	3	t041 (7) t001 (1) t003 (1)
Skupaj	54	32	32/ 54

MSSA nam z uporabljenima oligonukleotidnima začetnikoma ni uspelo pomnožiti polimorfne delca X gena *spa*, o čemer poročajo pri približno 1 % izolatov *Staphylococcus aureus* tudi Faria s sod. (12) in Strommengerjeva s sod. (15). Pri ostalih treh neuspešno tipiziranih izolatih pa nam ni uspelo pridobiti dovolj kakovostnega nukleotidnega zaporedja za vnos v Ridom spaserver, ki ima zelo stroge zahteve glede kakovosti nukleotidnega zaporedja, s čimer se zagotavlja kakovost baze podatkov (11).

Prevladujoči *spa* tip t091 smo določili pri devetih izolatih MSSA bolnikov z bakteriemijo in je predstavljal 16,7 % vseh tipiziranih izolatov. Bolniki s tem *spa* tipom so bili iz sedmih bolnišnic, kar kaže na razširjenost po celi Sloveniji. *Spa* tip t091, ki z metodo MLST spada v sekvenčni tip (sequence type) ST-7, je precej razširjen po Evropi, vključno v naših sosednjih državah Avstriji in Italiji (16). Glede na podatkovno bazo v Ridom spaserver, kjer so vnešeni *spa* tipi *S. aureus* iz različnih kužnin iz večinoma evropskih držav, je od vseh 4231 dosedaj vnešenih *spa* tipov ta *spa* tip na 15. mestu najpogosteje izoliranih *spa* tipov (16). Frekvenca vnosa tega *spa* tipa v Ridom spaserver je 1,06 % vseh *spa* tipov (16).

Drugi najpogostejši *spa* tip med izolati MSSA je bil t015, ki mu je pripadalo pet izolatov v treh bolnišnicah, kar je 9,3 % vseh izolatov *S. aureus* tipiziranih v naši raziskavi. Tudi ta *spa* tip (ST-45) je zelo razširjen po Evropi in je hkrati tudi 10. najpogosteje izolirani *spa* tip (frekvenca v Ridom spaserver je 1,30 %). Prisoten je v vseh naših sosednjih državah (16).

*Spa* tip t005 (ST-22, 23, 60), ki so mu pripadali trije izolati MSSA iz treh bolnišnic (5,6 % vseh *S. aureus*), so po podatkih Ridom spaserver izolirali med našimi sosednjimi državami samo v Italiji (16). Ta *spa* tip ima frekvenco izolacije v Evropi 0,76 %.

Štiriindvajset izolatov MSSA (53 %) pa je spadalo v sporadične *spa* tipe. Med njimi smo dokazali dva nova, še neopisana *spa* tipa in ju dodali v podatkovno bazo Ridom spaserver kot t2829 in t2830. Heterogenost sevov MSSA izoliranih iz hemokultur v Sloveniji je primerljiva z rezultati tipizacije *spa* MSSA iz objav (15).

Med izolati MRSA je prevladoval *spa* tip t041, ki mu je pripadalo sedem izolatov iz treh bolnišnic. V eni bolnišnici smo dokazali izolat MRSA *spa* tipa t003, v eni pa izolat *spa* tipa t001. Vsi ti trije *spa* tipi spadajo, glede na podatkovno bazo Ridom spaserver, v klonalni kompleks CC5, kar pomeni, da imajo skupnega prednika (14).

*Spa* tip t001 so pri izolatih MRSA iz različnih kužnin iz Slovenije iz obdobja 1981-1998 dokazali že Cookson in sod. (3). Z MLST so določili, da spada v ST-228 in z določanjem tipa genskega elementa *SCCmec*, da je nosilec *SCCmec* I. V ta klon (ST-228-MRSA-I), znan kot južnonemški epidemični klon MRSA, so uvrščeni tudi *spa* tipi t041, t023, t188, t201 (5). V Evropi je zelo razširjen, tudi v vseh naših sosednjih državah (16). *Spa* tip t001 je osmi najpogosteje izolirani *spa* tip v Evropi (frekvenca izolacije v podatkovni bazi Ridom spaserver je 1,94 %), *spa* tip t041 pa je nekoliko manj pogost (frekvenca izolacije med vsemi *S. aureus* je 0,78 %) (16).

Cookson in sod. (3) *spa* tipa t003 med slovenskimi izolati niso našli, zato bi lahko le ugibali, v kateri klon sodi (Rhine Hesse MRSA, EMRSA-3 ali klon New York). Glede na Ridom spaser je t003 najpogosteje izoliran *spa* tip s frekvenco izolacije 13,45 % (16). V naši okolici je opisan tudi v Avstriji in na Hrvaškem. Tudi v raziskavi Strommengerjeve s sod. je spadalo med 1176 tipiziranimi izolati MRSA več kot 50 % v samo dva *spa* tipa, t032 in t003 (15), kar je posledica klonalnega širjenja MRSA. V naši študiji zaradi premajhnega vzorca tipiziranih izolatov MRSA ne moremo sklepati o genetski heterogenosti MRSA v celi Sloveniji v daljšem obdobju. Obstajajo lahko namreč še drugi *spa* tipi MRSA in je zato dejanska heterogenost višja, kot jo prikazujejo naši rezultati. Možno je, vendar redko, da spadajo v isti *spa* tip izolati MRSA in tudi MSSA. Tak je npr. t008, kamor spadajo MSSA in MRSA sevi (15). V naši raziskavi tega nismo opazili. V raziskavi Strommengerjeve s sod. je bilo med 221 *spa* tipi pri 1459 izolatih *S. aureus* takih *spa* tipov 28 (15).

## Zaključek

V Sloveniji so prevladovali med izolati MSSA iz hemokultur v obdobju 6 mesecev *spa* tipi t091, t015 in t005, ki so med najpogostejšimi *spa* tipi tudi v naših sosednjih državah in drugod po Evropi. Med izolati MSSA smo dokazali dva nova *spa* tipa, t2829 in t2830.

Med 9 izolati MRSA iz hemokultur v istem časovnem obdobju smo v več bolnišnicah dokazali *spa* tip t041 (v sedmih primerih), ki je med najpogostejšimi MRSA *spa* tipi tudi v drugih evropskih državah.

Velika genetska heterogenost MSSA, ki smo jo dobili v tej raziskavi, in podatki iz literature kažejo, da je tipizacija *spa* primerna za lokalno epidemiologijo MSSA v kratkem in daljšem časovnem obdobju in tudi za epidemiologijo MSSA na širšem geografskem področju. Ta metoda namreč omogoča nedvoumno primerjanje in sledenje posameznih *spa* tipov tudi izven naših meja z izolati *S. aureus* v drugih evropskih državah in drugod.

Uporabnosti metode tipizacije *spa* za lokalno epidemiologijo MRSA v kratkem časovnem obdobju pa nismo uspeli preveriti, ker je bil vzorec premajhen.

## Literatura

1. Anon. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2006. Pridobljeno 21.08.2008 s spletne strani: [http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring\\_reports/](http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/).
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.
3. Cookson BD, Robinson DA, Monk AB, Murchan S, Deplano A, de Ryck R, Struelens MJ, Scheel C, Fussing V, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Cuny C, Witte W, Tassios PT, Legakis NJ, van Leeuwen W, van Belkum A, Vindel A, Garaizar J, Haeggman S, Olsson-Liljequist B, Ransjö U, Müller-Premru M, Hryniewicz W, Rossney A, O'Connell B, Short BD, Thomas J, O'Hanlon S, Enright MC. Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1830-7.
4. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE et al. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1574-85.
5. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friederich AW, Bruggeman CA, Stobbering EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 222-35.
6. Grmek-Košnik I, Dermota U, Juteršek B. Proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* domačega okolja (CA-MRSA) (Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). *Zdrav Vestn* 2005; 74: 159-65.
7. Müller-Premru M, Strommenger B, Alikadic N, Witte W, Friedrich AW, Seme K, Švent Kučina N, Smrke D, Špič V, Gubina M. New strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Pantone-Valentine leukocidin causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 848-50.
8. Berglund C, Prevost G, Laventie BJ, Keller D, Söderquist B. The genes for Pantone Valentine leukocidin (PVL) are conserved in diverse lines of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Microbes Infect* 2008; 10: 878-84.
9. Frenay HME, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandembroucke-Grauls CM, Verhoef J et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1996; 15: 60-4.
10. Shopsis B, Gomez M, Montgomery SO, Smith DH, Waddington M, Dodge DE et al. Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3556-63.
11. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothgaenger J, Claus H, Turnwald D, Vogel U. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5442-8.
12. Faria NA, Carrico JA, Oliveira DC, Ramirez M, de Lencastre H. Analysis of typing methods for epidemiological surveillance of both methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 136-44.
13. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1008-15.
14. Enright MC, Robinson DA, Rundle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7687- 92.
15. Strommenger B, Bräulke C, Heuck D, Schmidt C, Pasemann B, Nübel U, Witte W. *spa* typing of *Staphylococcus aureus* as a frontline tool in epidemiological typing. J Clin Microbiol 2008; 46:574-81.
16. Ridom *spa*server Database. Pridobljeno 25.08.2008. s spletne strani: <http://www.ridom.de/spaserver/>.

# PSIHOKARDIOLOGIJA: ZDRAVO SRCE, ZDRAVA DUŠA (IN OBRATNO) PSYCHOCARDIOLOGY: A HEALTHY HEART, HEALTHY SOUL (AND VICE VERSA)

Dorjan Marušič<sup>1</sup>, Andrej Marušič<sup>1</sup>†, Sanja Temnik<sup>1</sup>

Prispelo: 10. 11. 2008 - Sprejeto: 7. 1. 2009

Pregledni znanstveni članek  
UDK 616.89:616.1

## Izvleček

*Psihokardiologija je veda, ki raziskuje psihološke dejavnike, povezane z razvojem in prisotnostjo koronarne bolezni. Znano je, da je zdravje eno samo. Telesne motnje neizogibno vplivajo na naše duševno počutje in obratno. Psihološki dejavniki, denimo določene osebnostne lastnosti, prisotnost duševne motnje ali izpostavljenost dolgotrajnemu stresu, pomembno prispevajo k razvoju in poteku kardiovaskularnih težav ter negativno vplivajo na učinkovitost zdravljenja. V našem preglednem članku predstavljamo najpomembnejša psihokardiološka spoznanja od začetkov te vede do današnjih dni, vključno s smernicami za psihokardiologijo 21. stoletja.*

**Ključne besede:** psihokardiologija, koronarna bolezen, duševno zdravje, dejavniki tveganja, dejavniki zaščite

Original scientific article  
UDC 615.82/.84

## Abstract

*Psychocardiology is a scientific discipline that investigates psychological factors associated with the development of coronary heart disease. It is well known that there is only one health. Somatic disorders inevitably influence our mental well-being, and vice versa. Psychological factors, such as specific personality traits, mental disorders and exposure to continuous stress, significantly affect the development and the course of cardiovascular problems, and interfere with effective treatment. This review article presents the most important findings of psychocardiology research from the beginnings of this scientific discipline until today, and provides guidelines for the psychocardiology of the 21st century.*

**Key words:** psychocardiology, coronary heart disease, mental health, risk factors, protective factors

## 1 Zdravje kot ena sama celota

Človeški organizem je entiteta telesnega in duševnega. Tako je tudi zdravje eno samo. Telesne motnje neizogibno vplivajo na naše duševno počutje in obratno.

Psihokardiologija je veda, ki raziskuje psihološke dejavnike, povezane z razvojem in prisotnostjo koronarne bolezni. Svoje korenine ima v interdisciplinarnemu pristopu k človekovemu zdravju kot eni sami celoti, v kateri sta telesna in duševna dimenzija vselej nerazdružljivi. Dandanes se vse

več pozornosti posveča prepletanju depresije in primarno telesnih bolezni, vključujoč koronarno, saj je denimo ugotovljeno, da je depresivna motnja neodvisen napovedni dejavnik zgodnejše umrljivosti po miokardnem infarktu (1,2,3,4). Znano je, da lahko depresivno motnjo učinkovito zdravimo s psihološko terapijo in/ali z antidepresivnimi zdravili. Znano je tudi, da je depresija med osebami s telesno motnjo pogosto spregledana (5).

Začetki prepoznavanja psiholoških dejavnikov nagnjenosti h koronarni bolezni segajo v čas staroegipčanskih zdravnikov, ki so se že zavedali,

<sup>1</sup>Zdravstveni zavod Celjenje, Hotel Svoboda – Terme Krka, Strunjan 148, 6320 Strunjan  
Kontaktni naslov: e-pošta: sanja.temnik@upr.si

da na srce in srčni utrip poleg telesne obremenitve vplivajo tudi čustva.

Psihološka nagnjenost h koronarni bolezni je prvi prepoznani dejavnik tveganja za koronarno bolezen. V devetnajstem stoletju je Sir William Osler kot prvi omenil povezavo med osebnostjo posameznikov in njihovo nagnjenostjo k razvoju bolezni srca (6). Zdaj že nekaj desetletij velja, da je "koronarna osebnost", kot jo je definirala F. Dunbar (7), oziroma "vedenjski tip A", kot sta ga označila kardiologa Friedman in Rosenman (8), povezana z razvojem koronarne bolezni.

Glavne komponente tipa A obnašanja so pomanjkanje časa in nepotrpežljivost, tekmovalnost, agresivnost in častihlepnost, kar je nasprotno relativno zdravemu tipu B (avtonomno obnašanje) (8). Nekateri avtorji so predlagali še tipa C (umikanje, podleganje, skratka nesposobnost zavrnitve neutemeljenih zahtev), ki je povezan z malignimi obolenji (9, 10), in D (tendenco po potlačenju čustvene stiske), ki je povezan z večjo umrljivostjo v primeru že obstoječe koronarne bolezni (11, 12). Opis tipa A in drugih tipov obnašanja se zdi zanimiv, toda epidemiološke raziskave vpliva obnašanja na koronarno bolezen v zadnjih desetletjih še zdaleč niso konsistentne glede predvidene povezave. Večja napovedna vrednost obolevnosti in umrljivosti zaradi koronarne bolezni je dosežena, če se upošteva le eno izmed komponent tipa A, to je sovražnost (13, 14, 15). Sovražni ljudje so navadno cinčni, nezaupljivi, z željo po nasprotovanju ali škodovanju drugim, nagnjeni k jezi ali agresiji in splošnemu negativnemu pogledu na svet.

## 2 Delitev in pomen psihosocialnih nagnjenosti h koronarni bolezni

Če si poskušamo razlagati psihosocialno tveganje koronarne bolezni samo s tipom A obnašanja ali, še ožje, samo z enim od njenih sestavnih delov, s sovražnostjo, zlahka spregledamo večdimenzionalno naravo te nagnjenosti. Upoštevati pa velja še vse ostale psihološke lastnosti in socialne okoliščine, ki so se v zadnjem času izkazale kot pomembno povezane z nastopom in s potekom koronarne bolezni:

- **duševne motnje:** depresija (še posebej pri ženskah (16)) in tesnoba (17, 18);
- **osebne lastnosti:** čustvena labilnost (19, 20), impulzivnost (21, 22) in cinizem (23);
- **tipi obnašanja:** na primer neprilagojene reakcije v medosebnih odnosih ali tip II vedenje (24, 25);
- **obvladovanje stresa:** čustveni stil in drugi manj prilagojeni stili obvladovanja stresa (26);

- **socialna izolacija in druge oblike socialne ranljivosti** (27).

Sodobno raziskovanje v psihokardiologiji tako presega tradicionalni koncept tipa A obnašanja (28). Pretirano osredotočenost na en sam dejavnik tveganja je zamenjal bolj celosten pristop, ki upošteva učinke pestre palete dejavnikov, vključujoč negativna čustva, posebej depresivnosti, kakor tudi osebnostnih lastnosti in socioekonomskega statusa na delovanje različnih organskih sistemov ter psihosocialno delovanje človeka.

Psihološke nagnjenosti h koronarni bolezni lahko razdelimo tudi glede na trajanje danega dejavnika na (29):

- **kronične:** osebne poteze sovražnosti in čustvene labilnosti;
- **epizodne,** ki trajajo od nekaj mesecev do dveh let: denimo izčrpanost;
- **akutne:** večji duševni napor ali izbruhi jeze.

Framinghamska študija in druge sodobne epidemiološke raziskave so izpostavile tri glavne dejavnike tveganja za koronarno bolezen: motnje v metabolizmu lipidov, arterijsko hipertenzijo in kajenje (30). Osebe z vsemi tremi dejavniki tvegajo koronarno bolezen šestkrat pogosteje kot osebe brez katerega koli izmed treh dejavnikov, a le manjši delež teh posameznikov bo razvil klinično obliko koronarne bolezni v naslednjih desetih letih (31, 32). Še več, niti trud klinikov in preventivnih delavcev, da bi spremenili vedenjske vzorce, ki so povezani z omenjeno triado pomembnih dejavnikov tveganja (telesna neaktivnost in uživanje mastne hrane, neredno jemanje zdravil proti povišanemu tlaku, kajenje), ne privede do povsem zadovoljivega znižanja tveganja (33). Po vsej verjetnosti je tako prisoten še nek dodaten, za zdaj še nepojasnen, vpliv drugih bioloških in psihosocialnih dejavnikov tveganja na koronarno bolezen. Raziskovanje se tako nadaljuje in posega v področja, ki so bila še do nedavnega povsem neraziskana.

A ne le osebe, ki trpijo za depresijo ali tesnobo, tudi oboleli za drugimi duševnimi motnjami predstavljajo ogroženo skupino v pogledu koronarnih zdravstvenih težav. En tak primer je denimo bipolarna motnja, za katero je bila ugotovljena visoka stopnja kardiovaskularne ogroženosti (34). Tudi osebe s shizofrenijo so izpostavljene številnim dodatnim dejavnikom tveganja zaradi svoje primarne bolezni (35), denimo nezdravim življenjskim navadam ter metaboličnim motnjam, ki so lahko povezane s samo boleznijo ali pa z njenim zdravljenjem. Variabilnosti srčnega utripa velja nameniti posebno pozornost pri raziskovanju patofiziologije v primeru duševnih

motenj. Upadla avtonomna odzivnost lahko predstavlja indikator psihološke disfunkcije (36).

Prevalenca komorbidnih psihiatričnih motenj je visoka pri osebah s koronarno boleznijo (37), spekter teh motenj pri koronarnih bolnikih pa je širok. Bankier in kolegi (37) so na tej populaciji med drugim zabeležili pogosto epizodično pojavnost globoke depresije, zlorabo alkohola, prisotnost posttravmatske stresne motnje, generalizirano anksiozno motnjo, kompulzivno prenašanje ter primarno nespečnost.

Kaj pa pozitivni psihološki dejavniki, ki lahko ščitijo pred koronarno boleznijo? Rozanski in Kubzansky (38) predstavljata paradigmo, ki pokriva tri medsebojno povezane dejavnike, ki pozitivno vplivajo na psihološko funkcioniranje: a. vitalnost, b. čustvena fleksibilnost in c. fleksibilnost spoprijemanja. Pri vitalnosti gre za pozitivno in obnavljajoče čustveno stanje, povezano z entuziazmom in energijo. Fleksibilnost je povezana tako s sposobnostjo učinkovite regulacije čustev kot z učinkovitim spoprijemanjem z vsakodnevnimi izzivi. Raziskovalni rezultati kažejo, da lahko pozitivni psihološki dejavniki, vključujoč pozitivna čustva, optimizem in socialno oporo, ublažijo fiziološko hiperodzivnost ter škodljive učinke na zdravje.

Kadar nas zanimajo dejavniki tveganja ali zaščite tako v pogledu telesnih kot duševnih zdravstvenih težav, velja biti pozoren na možne poddimenzije teh dejavnikov, saj sicer zlahka spregledamo ključne moderatorje učinkov v eno ali drugo smer. Tako denimo v primeru holesterola, pri katerem je bil ugotovljen vpliv tako na koronarno bolezen kot duševne motnje (39). Nizka raven holesterola, ki je sicer dejavnik zaščite v pogledu srčno-žilnih težav, se povezuje z agresivnostjo, samomorilnim in samopoškodovalnim vedenjem, impulzivnostjo, slabim razpoloženjem, poporodno depresijo in kognitivno disfunkcijo; vendar pa je potrebno razločevati med t.i. "slabim" (pro-aterogeničnim) in "slabim" (anti-aterogeničnim) holesterolom. Identifikacija tistih podskupin oseb, ki so v nasprotju z večino populacije dovzetne za potencialne negativne psihološke in vedenjske učinke nizkih ravni holesterola, predstavlja enega glavnih raziskovalnih ciljev sodobne psihokardiologije (39), če naj dosežemo dvojni cilj izboljšanja tako kardiovaskularnega kot duševnega zdravja.

### 3 Čustvovanje – depresija – srce

#### 3.1 Depresija: duševna motnja št. 1

Depresija oziroma depresivna motnja je motnja razpoloženja in čustvovanja s sočasnimi spremembami

izgleda, vedenja in mišljenja. Je najpogostejša duševna motnja v našem prostoru v sodobnem času. Tvori jo cela paleta znakov in simptomov, od izrazito telesnih in psiholoških sprememb, pa vse do sprememb posameznikove povezanosti z njegovo ali njeno družbo:

1. telesni:
  - a.) dnevno spreminjanje razpoloženja (slabše zjutraj);
  - b.) motnje spanja (zlasti jutranja nespečnost), apetita in želje po spolnosti;
  - c.) izguba motivacije, volje, energije in utrujenost;
  - č.) nezmožnost uživanja (odsotnost ali občuten upad hrepenenja oz. navdušenja).
2. psihološki:
  - a.) od potrnosti do občutka notranje praznine;
  - b.) občutki krivde, manjvrednosti, obupa in nemoči;
  - c.) tesnoba;
  - č.) znižana strpnost, izrazitejši impulzivnost in napadalnost;
  - d.) motnje koncentracije in spomina.
3. družbeni:
  - a.) zguba zanimanja za druge ljudi in
  - b.) zmanjšana učinkovitost pri delu.

Seveda ni nujno, da se pri osebi z depresivno motnjo pojavijo vsi navedeni znaki in simptomi. O depresivni motnji govorimo, ko se pojavi nekaj ključnih in več ostalih znakov, ti pa morajo trajati vsaj dva tedna, da lahko govorimo o depresiji kot motnji in ne kot začasnem oz. prehodnem stanju. Oseba z depresivno motnjo to občuti kot hudo breme, breme pa obstaja tudi za njegove oz. njene najbližje.

Na razvoj depresije vplivajo različne ranljivosti, od tiste pretežno dednostno obarvane pa vse do ranljivosti, ki je povezana z okoljem, v katerem in s katerim prihaja posameznik v stalne ali občasne stike. Gen za depresijo seveda ne obstaja, a posamezniki in njihovi sorodniki so lahko tej motnji bolj podvrženi kot drugi. Pri tem pa ne gre spregledati vseh možnih življenjskih dogodkov, ki so lahko pomembni sprožilci depresivne motnje ali pa samo eden izmed mnogih povodov, ki pa s samo depresivno motnjo nima neodvisne vzročne povezave. Depresija je torej posledica zapletenega prepletanja dednostnih in okoljskih dejavnikov:

1. dolgotrajnejše obremenitve:
  - a.) finančne težave, brezposelnost ipd.;
  - b.) telesna obolenja;
  - c.) bolezni bližnjih, za katere skrbimo ipd.
2. težave v medosebnih odnosih:
  - a.) odsotnost zaupne osebe;
  - b.) konfliktni odnosi ipd.

### 3. življenjski dogodki:

a.) smrt, ločitev, selitev;

b.) menjava službe, upokožitev ipd.

Depresijo lahko učinkovito zdravimo farmakološko (z antidepresivi, ki pomagajo pri regeneriranju "iztrošenih" živčnih vlaken in stikov) in/ali psihoterapevtsko (preko strukturiranega, sistematičnega terapevtskega pogovora). Največkrat je za povrnitev zdravja najbolj učinkovita sočasna kombinacija obeh oblik obravnave. Ključnega pomena pa je seveda tudi kar se da človeku prijazen življenjski slog, ki vključuje kontinuirano skrb zase na osnovi primerne prehrane in vzdrževanja telesne kondicije, prijetnih dejavnosti ter pozitivnih socialnih stikov.

Telesna dejavnost je eno od pomembnih stičnih točk učinkovite obravnave kardiovaskularnih težav (na osnovi stabilizacije avtonomne funkcije in znižanja incidence aritmij (40) na eni ter depresije (sproščanje endorfinov, okrepitev odpornosti na stres) na drugi strani. Intervence v smislu aerobne telesne aktivnosti so tako za področje psihokardiologije posebej dragocene. Lahko bi rekli, da gre za "*dve muhi na en mah*" - učinek. Je pa tudi tukaj smiselno, da posebno pozornost namenimo različnim vidikom telesne vadbe (oblika, frekvenca, intenziteta in trajanje) in slednje prilagodimo posameznim skupinam kardioloških bolnikov (41). Pomembno pa je, da med telesno vadbo posamezniki niso izpostavljeni duševnemu naporu, saj je bilo ugotovljeno (42), da lahko slednji v kombinaciji s sočasno telesno dejavnostjo intenzivira stresni odgovor, vključno s sproščanjem hormonov, povezanih z negativnimi zdravstvenimi posledicami v smislu kardiovaskularnih, metaboličnih ter avtoimunskih bolezni.

### 3.2 Prepletanje koronarne bolezni in depresije

Na področju psihokardiologije se od vseh psihosocialnih dejavnikov tveganja v zadnjem času največ pozornosti posveča prav depresivni motnji. Že nekaj časa vemo, da je depresija neodvisen napovedni dejavnik zgodnejše umrljivosti po miokardnem infarktu (1,2,3,4). V obdobju enega tedna po akutnem miokardnem infarktu za simptomi depresije/tesnobe trpi velik delež bolnikov, tako da je obravnava teh simptomov pri *vseh* osebah v post-miokardno-infarktne obdobju neprecenljivega pomena za kar najbolj učinkovito zdravljenje (43). Istočasno se zavedamo, da je depresija med bolniki s telesno boleznijo v približno dveh tretjinah primerov spregledana (5). Na nek način se nam tukaj odpira obsežen manevrski prostor na področju preventive koronarne bolezni, s katero bi lahko koronarnim bolnikom z depresivno motnjo izboljšali kakovost

življenja in podaljšali njegovo dolžino. Depresija je namreč pomembna in pogosto spregledana motnja med koronarnimi bolniki (kot tudi pri bolnikih, ki trpijo za drugimi telesnimi boleznimi), ki bi jo vsekakor lahko učinkovito zdravili in s tem odpravljali, tako kot samo duševno motnjo kakor tudi kot dejavnik tveganja zgodnejše umrljivosti po miokardnem infarktu. Raziskovalni rezultati so pokazali, da lahko depresija pri posamezniku kar dvakrat zviša verjetnost, da bo ta posameznik zbolel za boleznijo srca, in potroji verjetnost, da bo za boleznijo srca umrl, če jo že ima. Pri starostnikih z odpovedjo srca se depresivni simptomi neodvisno povezujejo z višjo umrljivostjo (44), zato bi bil v tej populacijski skupini screening za duševnozdravstvene težave še posebej na mestu. Ho in kolegi (45) opozarjajo na pomembnost predoperativne ocene posameznikove potencialne depresivnosti, saj predoperativna depresija negativno vpliva na učinek kardiokirurških posegov.

Primerov, pri katerih se koronarna bolezen in depresivna motnja prepletata, je torej vsekakor dovolj, da lahko upravičimo načrtovanje preventivnih posegov tudi z vidika stroškovne učinkovitosti. Znano je, da je koronarna bolezen najbolj pogost vzrok obolevanja in umrljivosti v razvitih deželah sveta (46). Istočasno velja, da je depresija najbolj pogosta duševna motnja, saj njena prevalenca lahko doseže tudi 7 odstotkov (47). Kasnejše študije ugotavljajo nižje vrednosti za prevalenco v danem trenutku (okrog 3 odstotke), a bistveno višje za diagnozo depresije kadar koli v življenju (nad 15 odstotkov) (48, 49). Ne gre pozabiti, da sta prevalenca in ekonomsko breme depresivne motnje v porastu in do leta 2020 je predvideno, da se bo samo depresija s trenutno četrtega mesta prebila na drugo, takoj za ishemično boleznijo srca.

Obe bolezni sta torej zelo pogosti in kot taki velika javnozdravstvena problema. Kako pa je s prepletanjem obeh? Če med boleznijo ni posebne povezanosti, potem lahko tako med koronarnimi bolniki kot v populaciji nasploh pričakujemo tja do 7 odstotkov oseb z depresivno motnjo. Epidemiološki podatki nas prepričujejo v nasprotno! Ob pregledu objavljenih raziskav med hospitaliziranimi in ambulantnimi bolniki v splošnih bolnišnicah lahko prevalenco med bolniki s telesnimi boleznimi zaokrožimo na vsaj dvakrat več, to je 15 odstotkov (50). Še več, prav med hospitaliziranimi koronarnimi bolniki je pogostost vsaj blage depresije ocenjena na kar 30 odstotkov (51), kar je že štirikrat do petkrat več, kot bi pričakovali, če se bolezni ne bi prepletali. Povezava depresije s številnimi kroničnimi boleznimi je konsistentna vzdolž različnih kultur (52) in kot taka torej ni omejena le na zahodne družbe.



Pri tem se nam postavlja drugo vprašanje, to je, čemu prihaja do tako pogostega sopojavljanja depresije in koronarne bolezni? Razlaga sopojavnosti dveh bolezni ima vselej štiri možnosti:

- povezava med boleznima je zgolj naključje;
- nek tretji dejavnik poveča verjetnost razvoja obeh, ki bi bili sicer nepovezani;
- prva motnja poveča verjetnost obstoja druge;
- druga motnja poveča verjetnost prve.

Za začetek moramo vselej dopustiti možnost, da je **sopojavnost naključna**. A glede na rezultate številnih neodvisnih raziskav (1,2,3,4,53), ki so potrdili povezanost med obema boleznima, bi lahko s precejšnjo gotovostjo zavrnilo to možnost, saj se naključja že po definiciji ne ponavljajo tako pogosto. Sledi druga možnost, to je **obstoj nekega tretjega dejavnika**, ki je povezan z obema, koronarno boleznijo in depresijo:

- tendenca bolezni po pojavljanju na kupu; veliko bolezni ima za svoj povod pomembne življenjske dogodke (54);
- prekomerno pitje alkohola je povezano z depresijo in ima poznane kvarne učinke na kardiovaskularni sistem; enako velja za kajenje in debelost;
- različne oblike somatizacije so povezane tako z depresijo kakor tudi s koronarno boleznijo, denimo atipična prsna bolečina ali sindrom razdražljivega srca po Da Costi (55), ki lahko predstavlja vsaj 10 odstotkov vseh koronarografiranih bolnikov in je pomembno povezan z depresijo (56, 57, 58, 59);
- določene osebnostne poteze so lahko dejavnik tveganja za depresivno reakcijo in koronarno bolezen, na primer čustvena labilnost (60, 61, 62); pri tem pa ni jasno, ali gre za osebnost, ki je sama po sebi nagnjena k bolezni, ali za osebnost, ki je nagnjena k stiski in, temu primerno, k pogostejšim obiskom zdravnika (63);
- socialna izolacija je lahko dejavnik tveganja za obe bolezni (64, 65).

Tretja razlaga bi bila, da **koronarna bolezen in/ali njeno zdravljenje povečata verjetnost razvoja depresije**:

- zdravljenje koronarne bolezni lahko sproži depresivno motnjo: digitalis, klonidin, propranolol in nifedipin ter posegi, denimo večje operacije srca z možnostjo funkcionalnih poškodb v možganih (66);
- sam nastop koronarne bolezni je pomemben življenjski dogodek, ki zahteva prilagoditev; 20 odstotkov bolnikov v enem letu po nastopu resne telesne bolezni razvije depresijo (67).

In navsezadnje je tu še četrta možnost, po kateri **depresija in/ali njeno zdravljenje povečata verjetnost razvoja koronarne bolezni**:

- zdravljenje z antidepresivi je lahko pomembno za razvoj koronarne bolezni, saj so noradrenergični antidepresivi kardiotoksični in povzročajo ortostatsko hipotenzijo, medtem ko serotonergični delujejo na serotoninske receptorje na trombocitih, kar lahko vpliva na strjevanje krvi (68);
- telesni korelati depresivne motnje, denimo povečana variabilnost krvnega tlaka (69) in povečano strjevanje krvi (70), lahko povečajo nagnjenost depresivnih ljudi h koronarni bolezni;
- psihološki korelati depresivne motnje, na primer obup, zmanjšana motivacija za preventivne ukrepe (71) in upad spomina (neredno jemanje zdravil) otežujejo sekundarno preventivo in zdravljenje koronarne bolezni.

V Španiji (72) so preverjali z zdravjem povezano kakovost življenja pri osebah s koronarno boleznijo in ugotovili pomembno znižano kakovost življenja na vseh dimenzijah. Podobne rezultate so zabeležili Ohno in sodelavci (73) pri osebah s sistolično in izolirano diastolično disfunkcijo. V primeru odpovedi srca se nižja kakovost življenja bolj kot s simptomatsko sliko povezuje z močnejšo stopnjo srčne odpovedi, tudi v zgodnjih asimptomatskih fazah (74). Ti podatki jasno kažejo na to, da prisotnost koronarne bolezni pomeni precejšen stres, ki ga nikakor ne gre podcenjevati kot pomemben dejavnik tveganja za sekundarne duševnozdravstvene težave. Stres pa seveda predstavljajo tudi takšni in drugačni zdravstveni posegi, denimo operacije. Izkušnja transplantacije, denimo, se od bolnika do bolnika zelo razlikuje (75) in znatno število prejemnikov transplantacije bi potrebovalo psihološko podporo, kljub temu, da pri večini opažamo evidentno posttransplantno izboljšanje v pogledu psihosocialnega blagostanja. Ženske so morda v pogledu nižje kakovosti življenja v primeru kardioloških motenj še bolj ogrožene kot moški (76, 77, 78).

### 3.3 Mehanizmi povezanosti med koronarno boleznijo in depresijo

V zvezi s telesnimi in psihosocialnimi korelati depresivne motnje, ki bi lahko predstavljali mehanizme vpliva depresije in drugih psihosocialnih stanj na srčno-žilni sistem, je bilo v zadnjem času opravljenih veliko raziskav, saj dobro poznavanje mehanizmov povezav med dejavnikom tveganja in samo boleznijo omogoča učinkovitejšo preventivo. Na podlagi pregleda literature je mogoče povzeti sedem mehanizmov, ki so podlaga psihološkimi vplivom na koronarno bolezen:

- **variabilnosti krvnega tlaka (79)**; raziskave žilne biologije in dinamike pretoka skozi koronarne arterije kažejo, da so depresija in sovražnost ter starost vsi povezani z zmanjšano avtonomno kontrolo srca, kar pomeni večjo variabilnost krvnega tlaka, ta pa ima kvarne učinke na koronarni endotel, formacijo plaka in stabilnost že obstoječega plaka;
- **oskrba srčne mišice s kisikom**; duševni stres lahko povzroči pomanjkanje kisika v srčni mišici prek vazokonstrikcije v aterosklerotični žili, ki je posledica izgube z zdravim endotelom povezane dilatacije v aterosklerotičnih žilah, tudi če te še niso vidno zožene;
- **zgoščevanje krvi**; stres privede do porasta hematokrita, torej do večje viskoznosti krvi, ki spravi osebe v povečano tveganje za kardiovaskularne zaplete;
- **strjevanje krvi (80)**; hitrejše strjevanje krvi med čustveno vzbujenostjo je posledica naravne selekcije, saj manjša izguba krvi ob poškodbi pomeni večjo verjetnost za preživetje; med mentalnim stresom pride do aktivacije trombocitov tudi v odsotnosti krvavitve, saj povišana raven kateholaminov aktivira trombocite tudi prek njihovih adrenoceptorjev;
- **raven lipidov**; ob psiholoških stresih pride do povečane sekrecije holesterola iz jeter in do že opisanega zgoščevanja krvi in dviga koncentracije vseh njenih komponent, vključno s holesterolom;
- **raven krvnega sladkorja**; stres je lahko pomemben pri motenem metabolizmu krvnega sladkorja in insulina tudi pri bolnikih brez sladkorne bolezni.
- **vzorec obnašanja, ki je povezan z zdravjem**; neposredni učinek z zdravjem povezanega vedenja na koronarno bolezen je najbolje prikazan v svetovno odmevni raziskavi "The Life Style Heart Trial" (81, 82), kjer so osebe z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo naključno porazdelili v kontrolni program standardne oskrbe in v raziskovalni program spreminjanja življenjskega stila (od vegetarijanske diete in opustitve kajenja do zmerne telesne dejavnosti in treninga obvladovanja stresa); v skupini s programom spreminjanja življenjskega stila sta se za razliko od druge skupine pomembno znižala celotni holesterol in povprečni premer zožitve v žili; po petih letih je proces regresije ateroskleroze v prvi skupini napredoval, v drugi skupini pa je koronarna ateroskleroza napredovala, število koronarnih dogodkov pa se je kar podvojilo.

Pri osebah z depresijo so ravni stresnih hormonov zvišane. Pri koronarnih bolnikih z depresijo poleg

drugih indikatorjev disfunkcije ponavadi zasledimo pospešen srčni utrip in pretirane odgovore na fizične stresorje. Čeprav se osebe z depresijo ponavadi ne zdijo preveč aktivne, pa so v fiziološkem pogledu v stanju hipervzdraženosti, kar pomeni dodaten stres za kardiovaskularni sistem.

#### 4 Naše izkušnje na področju psihosocialne nagnjenosti h koronarni bolezni

Na podlagi dosedanjega pregleda literature lahko ugotovimo, da so študije, ki bi istočasno natančno obravnavale psihološke in biološke dejavnike tveganja, vse pogostejše. Tudi slovenske izkušnje na področju raziskovanja vpliva psiholoških dejavnikov tveganja na razvoj koronarne bolezni so razmeroma bogate. V eni izmed naših študij smo se lotili simultane raziskovanja klasičnih bioloških in psiholoških dejavnikov tveganja v skupinah bolnikov z angiografsko dokazano koronarno boleznijo in bolnikov brez te bolezni (83). Z multivariantno logistično regresijo smo potrdili devet neodvisnih dejavnikov tveganja: pet individualnih, vključno s psihološkim dejavnikom senzitivizacije (fiziološko izmerjena poteza čustvene reaktivnosti), in štiri interakcije, vključno s sinergistično interakcijo med kajenjem in osebno lastnostjo nevroticizma (psihometrično določena osebna lastnost čustvene labilnosti). Zaključili smo, da psihosocialna nagnjenost igra pomembno vlogo na področju tveganja koronarne bolezni, četudi istočasno merimo klasične, najverjetneje neposredno aterogene biološke dejavnike tveganja (83).

Na podlagi številnih povezav in prepletov med psihološkimi in klasičnimi biološkimi dejavniki tveganja smo zaključili, da večina prej obdelanih mehanizmov učinkovanja psiholoških dejavnikov poteka istočasno in da prihaja med njimi tudi do interakcij, ki so v nekaterih primerih sinergistične, kar pomeni, da skupni učinek celo presega vsoto učinkov posameznih dejavnikov. Prav slednji fenomen smo raziskovali še podrobneje na primeru interakcije med kajenjem in osebno lastnostjo nevroticizma (84). Izkazalo se je, da kajenje kar štirikrat poveča verjetnost koronarne bolezni v skupini čustveno zelo labilnih oseb. V skupini čustveno srednje labilnih je tveganje dvakrat večje, medtem ko v skupini s čustveno stabilnostjo kajenje sploh ni več statistično pomemben dejavnik tveganja, saj se s koronarno boleznijo ne povezuje. Sinergistična interakcija med kajenjem in nevroticizmom govori v prid vpletenosti čustvene labilnosti med akutnim

zmanjšanjem koronarnega pretoka na račun nenadne vazokonstrikcije, ki je značilna tako za nikotin, kakor tudi za duševni stres (85, 86).

V naslednji raziskavi, ki je bila mnogo bolj praktične narave (87), smo spet simultano primerjali profile klasičnih in psiholoških dejavnikov tveganja v treh skupinah: v skupini s koronarno boleznijo po letu ali več strukturiranega preventivnega programa v okviru koronarnega kluba, v skupini s koronarno boleznijo brez strukturirane preventive in v referenčni skupini brez preventive in koronarne bolezni. Preventivni program je obsegal telesno vadbo pod nadzorom zdravnika in izobraževanje, od seznanjanja z zdravim načinom življenja in z zdravo prehrano do psihoedukacije. Izkazalo se je, da je imela skupina koronarnih bolnikov na preventivnem programu mnogo boljše vrednosti dejavnikov tveganja kot skupina koronarnih bolnikov brez preventive in v nekaterih primerih celo boljše kot skupina brez koronarne bolezni! Razlike med psihološkimi dejavniki tveganja so bile manj očitne (87). Podobne rezultate smo dobili, ko smo skupino koronarnih bolnikov v okviru preventivnega programa spremljali še eno leto in jim ponovno določili profil dejavnikov tveganja ter ga primerjali z vrednostmi na začetku raziskave. Zaključili smo, da je bil naš preventivni program v okviru koronarnega kluba učinkovit predvsem na področju klasičnih dejavnikov tveganja. Mnogo bolj strukturiran pristop bi bil potreben za poseganje na področje psihološkega tveganja, kar bi morda lahko dosegli v okviru psihokoronarnega kluba.

Glede na pogostost težav z duševnim zdravjem pri bolnikih s telesnimi motnjami in potencialno zelo resne posledice teh težav v pogledu prognoze pri primarni bolezni bi bilo screening za duševnozdravstvene težave in stisko vsekakor smiselno in na mestu vpeljati v standardne preglede bolnikov s telesnimi boleznimi. Ključnega pomena je zlasti izboljšanje prepoznavanja znakov duševne stiske pri zdravnikih za telesne bolezni, ki bi tako hitreje ukrepali in svojim bolnikom omogočili dodatno podporo pri strokovnjaku za duševno zdravje, kolikor jo ti potrebujejo.

## 5 Sklepne misli

Na eni strani se psihiatrični oddelki in bolnišnice vse bolj približujejo splošnim bolnišnicam. Na drugi strani se izboljšujejo stališča telesne medicine (tudi kardiologije) do psihološke problematike, kar zblíževanje obeh sestavnih komponent posameznikovega zdravja kot celote še olajšuje. Konziliarne psihiatrične storitve bi se lahko razvile v "liaison" psihiatrične dejavnosti.

In kakšna bi lahko bila liaison psihiatrija na področju kardiologije? Specialist psihiater, njemu odgovoren specializant ter ostali člani psihiatričnega tima (psihiatrična sestra, delavni terapevt, socialni delavec in klinični psiholog) bi se izmenično udeleževali glavnih tedenskih sestankov kardiološkega tima. S timom bi zaživel, okusili bi težave tima z bolniki, ki imajo istočasno še blažje ali hujše duševne motnje, ter jim nudili takojšen nasvet. Na sestanku svojega psihiatričnega tima pa bi se dogovorili, kdo je najbolj primeren za nudenje pregleda, podporne terapije ali zahtevnejših metod zdravljenja pri danem primeru.

In kakšne bi bile posledice? Kjer koli so se že vzpostavili tesnejši stiki med psihiatrijo in telesno medicino, se je povečalo tudi število smiselnih napotitev za psihiatrično oceno, kar pomeni, da je potreba po psihiatrični udeležbi marsikje večja, kot se nam na prvi pogled zdi. Na izrazito podcenjevanje prevalence duševnih motenj med telesnimi bolniki sta že pokazali perinatalna psihiatrija in liaison psihiatrija za HIV-pozitivne osebe. Brez dvoma bi do podobnih zaključkov pripeljala tudi vzpostavitev psihokardiološke oziroma kardiološko-psihiatrične dejavnosti. Ne gre pa pozabiti tudi na številne intervencijske možnosti, ki bi se s tem odprle; denimo tehnike obvladovanja stresa in načine zviševanja duševne odpornosti bi lahko v okviru rehabilitacije ponudili slehernemu kardiološkemu bolniku. V Nemčiji že obstaja psihokardiološka klinika, kjer kardiološkim bolnikom ponujajo programe za opustitev kajenja, zniževanje telesne teže; psihološko podporo za tiste, ki so bili ali bodo deležni transplantacije, in podobno. Na svoj račun pa tukaj pridejo tudi kardiologi, za katere se organizirajo izobraževalni in informativni seminarji, ponavadi čez vikend. Komunikacija z bolniki je ena od tem, ki jo ti seminarji pokrivajo. O učinkovitosti multifaktorsko zasnovane klinike za znižanje kardiovaskularnega tveganja za osebe s sladkorno boleznijo in depresijo v Ameriki poročajo tudi Pirraglia et al. (88). Osnova intervencij v okviru te klinike je multidisciplinarni, multifaktorski pristop k simultani kontroli hiperglikemije, hipertenzije, kajenja in hiperlipidemije.

Obravnavanje kroničnih bolezni se seveda v nekaterih ključnih pogledih razlikuje od akutne obravnave. Temelji na (89):

- a.) oportunistični identifikaciji primerov za obravnavo dejavnikov tveganja;
- b.) zgodnjem odkrivanju bolezni;
- c.) identifikaciji statusa posebej visoke ogroženosti;
- č.) kombinaciji farmakoloških in psihosocialnih intervencij;

d.) dolgoročnem spremljanju (follow-up) z rednim monitoringom ter vzpodbujanju predanosti bolnika procesu zdravljenja.

Če želimo zadostiti izzivom kroničnih bolezni, katerih pojavnost je v porastu tako v državah z nižjim kot višjim dohodkom (89), bo nujno potrebno okrepiti primarno zdravstveno varstvo na globalni ravni. Držav, v katerih primanjkuje zdravnikov na primarni ravni zdravstvenega sistema, ni malo – v okviru teh bo ključno vlogo pri prevenciji in managementu kroničnih bolezni igral širši krog zdravstvenih delavcev; to osebe bo potrebovalo ustrezna izobraževanja in treninge, potrebno pa bo vzpostaviti tudi mehanizme zagotavljanja kontinuirane kakovosti njihovega dela. Nadalje gotovo ne gre pozabiti na stres, ki so mu v poteku kardiovaskularnih bolezni njihovih bližnjih izpostavljeni vsi tisti, ki so z bolniki v intenzivnejšem čustvenem odnosu. Pomoč zanje, tako neformalna kot strokovna, je velikokrat še kako dobrodošla (90). Krepitev duševne moči teh oseb je pri tem ključnega pomena. Sodobna zdravstvena oskrba to upošteva in tako pokriva širši krog posameznikove socialne mreže.

Vsekakor gre pričakovati, da bo psihokardiologija 21. stoletja sledila smernicam v duhu enega samega zdravja kot prepleta telesnega in duševnega. Slednje je nujno, če naj končno naredimo korak naprej od že zdavnaj preživete obravnave *bolnika* k sodobni obravnavi *človeka*, ki je, ne glede na število (in vrsto) diagnoz, *vedno* neprimerno več kot le "bolnik".

## Literatura

- Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1422-6.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
- Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 851-6.
- Lavoie KL, Fleet RP. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: Review for cardiologists. *Can J Cardiol* 2000; 16: 653-62.
- Malhi GS, Bridges PK. Management of depression. London, U.K.: Martin Dunitz Ltd, 1998.
- Osler W. The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet* 1910; 1: 839-44.
- Dunbar F. Psychosomatic diagnosis. New York: Harper and Row, 1943.
- Friedman M, Rosenman RH. Association of specific behaviour pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 1959; 169: 1286-96.
- Temoshok L. Personality, coping style, emotion and cancer: Towards an integrative model. *Cancer Surveys* 1987; 6: 545-67.
- Baltrusch H, Stangell W, Waltz M. Cancer from the behavioral perspective: The Type C pattern. *Act Nerv Super* 1988; 30: 18-20.
- Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert T, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996; 347: 417-21.
- Schiffer AA, Pedersen SS, Widdershoven JW, Denollet J. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (9): 922-30.
- Matthews KA, Haynes SG. Type A behavior pattern and coronary disease risk: Update and critical evaluation. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 923-60.
- Dembroski TM, MacDougall JM, Costa PTJr, Grandits GA. Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Psychosom Med* 1989; 51: 514-22.
- Smith TW. Hostility and health: Current status of a psychosomatic hypothesis. *Health Psychol* 1992; 11: 139-50.
- Gilmour H. Depression and risk of heart disease. *Health Rep* 2008; 19 (3): 7-17.
- Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1913-21.
- Lavoie KL, Fleet RP. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: Review for cardiologists. *Can J Cardiol* 2000; 16: 653-62.
- Weiss M, Richter-Heinrich E. Type A behaviour in a population of Berlin, GDR: It's relation to personality and sociological variables, and association to coronary heart disease. *Act Nerv Super* 1985; 27: 7-9.
- Cramer D. Type A behaviour pattern, extraversion, neuroticism and psychological distress. *Br J Med Psychol* 1991; 64: 73-83.
- Innes JM. Impulsivity and the coronary-prone behaviour pattern. *Psychol Rep* 1980; 47: 976-8.
- Chesney M, Black GW, Chadwick JH, Rosenman RH. Psychological correlates of the Type A behaviour patterns. *J Behav Med* 1981; 4: 217-29.
- Almada SJ, Zonderman AB, Shekelle RB, Dyer AR, Daviglius ML, Costa PT et al. Neuroticism and cynicism and risk of death in middle-aged men: The western electric study. *Psychosom Med* 1991; 53: 165-75.
- Eysenck HJ, Grossarth-Maticek R, Everitt B. Personality, stress, smoking and genetic predisposition as synergistic risk factors for cancer and coronary heart disease. *Integr Physiol and Behav Sci* 1991; 26: 309-22.
- Schmitz PG. Personality, stress-reaction and disease. *Person Individ Diff* 1992; 13: 683-91.
- Roger D. Emotion control, coping strategies, and adaptive behavior. In: Stress and emotion: Anxiety, anger, and curiosity. Vol. 15. Eds: Spielberger CD, Sarason IG, Brebner JMT et al. Washington, D.C.: Taylor & Francis, 1995: 255-64.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
- Trigo M, Silva D, Rocha E. Psychosocial risk factors in coronary heart disease: Beyond Type A behavior. *Rev Port Cardiol* 2005; 24 (2): 261-81.
- Kop WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 476-87.
- Farmer JA, Gotto AMJr. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Heart disease. A textbook of

- cardiovascular medicine. 5<sup>th</sup> ed. Ed: Braunwald E. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1126-60.
31. Marmot M, Winkelstein WJr. Epidemiologic observations on intervention trials for prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 177-81.
  32. Dembroski TM, Czajkowski SM. Historical and current developments in coronary-prone behaviour. In: In search of coronary-prone behaviour: Beyond Type A. Eds: Siegman AW, Dembroski TM. New Jersey: Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers, 1989: 21-39.
  33. MRFIT Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
  34. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martinez AS, Benabarre A, Sierra P et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; v tisku.
  35. Shinba T, Kariya N, Matsui Y, Ozawa N, Matsuda Y, Yamamoto K. Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62 (5): 603-9.
  36. Koponen H, Alaraisainen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: A review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62 (5): 342-5.
  37. Troisi A. Cholesterol in coronary heart disease and psychiatric disorders: Same or opposite effects on morbidity risk? *Neurosci Biobehav Rev* 2008; v tisku.
  38. Rozanski A, Kubzansky LD. Psychologic functioning and physical health: A paradigm of flexibility. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S47-53.
  39. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004; 66 (5): 645-50.
  40. Dougherty CM, Glenny R, Kudenchuk PJ. Aerobic exercise improves fitness and heart rate variability after an implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28 (5): 307-11.
  41. Piperidou E, Bliss J. An exploration of exercise training effects in coronary heart disease. *Br J Community Nurs* 2008; 13 (6): 271-7.
  42. Webb HE, Weldy ML, Fabianke – Kadue EC, Orndorff GR, Kamimori GH, Acevedo EO. Psychological stress during exercise: Cardiorespiratory and hormonal responses. *Eur J Appl Physiol* 2008; v tisku.
  43. Akhtar MS, Malik SB, Ahmed MM. Symptoms of depression and anxiety in post-myocardial infarction patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14 (10): 615-8.
  44. Johansson P, Dahlstroem U, Alehagen U. Depressive symptoms and six-year cardiovascular mortality in elderly patients with and without heart failure. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41 (5): 299-07.
  45. Ho PM, Masoudi FA, Spertus JA, Peterson PN, Shroyer AL, McCarthy M Jr et al. Depression predicts mortality following cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (4): 1255-9.
  46. Jenkins CD. Epidemiology of cardiovascular diseases. *J Consult Clin Psychol* 1988; 3: 324-32.
  47. Bebbington P, Hurry J, Tennant C, Sturt E, Wing J. Epidemiology of mental disorders in Camberwell. *Psychol Med* 1981; 11: 561-79.
  48. Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-9.
  49. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results of the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
  50. Mayou R, Hawton K. Psychiatric disorder in the general hospital. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 179-90.
  51. Lesperance F, Frasura-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: A practical review. *J Psychosom Res* 2000; 48: 379-91.
  52. Kilzieh N, Rastam S, Maziak W, Ward KD. Comorbidity of depression with chronic diseases: A population-based study in Aleppo, Syria. *Int J Psychiatry Med* 2008; 38 (2): 169-84.
  53. Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety* 1998; 8 Suppl 1: 71-9.
  54. Hinkle LE, Wolff HG. The nature of man's adaptation to his total environment and the relation of this to illness. *Arch Int Med* 1957; 99: 442-60.
  55. Da Costa JM. An irritable heart: A clinical study of functional cardiac disorder and its consequences. *American Journal of Medical Science* 1871; 61: 17-52.
  56. Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP et al. Chest pain: Relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988, 84: 1-9.
  57. Naidoo P, Patel CJ. Stress, depression and left-side psychogenic chest pain. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 12-5.
  58. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330: 1411-7.
  59. Marušič A, Gudjonsson G. Atypical chest pain patients: A comparison with ischaemic heart disease and control patients. *Nord J Psychiatry* 1999; 53: 191-5.
  60. Kendell R, Di Scipio W. Eysenck Personality Inventory scores of patients with depressive illness. *Br J Psych*; 114: 767-70.
  61. Weiss M, Richter-Heinrich E. Type A behaviour in a population of Berlin, GDR: It's relation to personality and sociological variables, and association to coronary heart disease. *Acta Nerv Super* 1985; 27: 7-9.
  62. Cramer D. Type A behaviour pattern, extraversion, neuroticism and psychological distress. *Br J Med Psychol* 1991; 64: 73-83.
  63. Costa PT. Influence on the normal personality dimension of neuroticism on chest pain symptoms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 20J-6J.
  64. Olsen O. Impact of social network on cardiovascular mortality in middle aged Danish men. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 176-80.
  65. Brown GW, Harris TO. Social origins of depression. London: Tavistock, 1978.
  66. McClelland RJ, Wilson AB. Psychiatric manifestations of organic illness. In: The essentials of postgraduate psychiatry, 3<sup>rd</sup> Ed. Eds: Murray R, Hill P, McGuffin P. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 362-97.
  67. Lloyd GG. Liaison psychiatry. In: The essentials of postgraduate psychiatry, 3<sup>rd</sup> Ed. Eds: Murray R, Hill P, McGuffin P. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 534-50.
  68. Leonard BE, Healey D. Differential effects of antidepressants. London, U.K.: Martin Dunitz Ltd, 1999.
  69. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, Gorman JM. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: A psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 58-68.
  70. Patterson SM, Krantz DS. Effects of psychological and physical stress on platelet function. *Homeostasis* 1993; 34: 271-9.
  71. Silverstone PH. Depression increases mortality and morbidity in acute life-threatening medical illnesses. *J Psychosom Res* 1990; 34: 651-7.
  72. De Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels. Magnitude and determinants of impairment: The INCA study. *Qual Life Res* 2008; 15 (ahead of print).

73. Ohno Y, Okura Y, Ramadan MM, Taneda K, Suzuki K, Tomita M et al. health-related quality of life of outpatients with systolic and isolated diastolic dysfunction: Sado Heart Failure Study. *Circ J* 2008; 72 (9): 1436-42.
74. Azevedo A, Bettencourt P, Alvelos M, Martins E, Abreu-Lima C, Hense HW et al. Health-related quality of life and stages of heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 129 (2): 238-44.
75. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, Ambuehl P, Boehler A, Halter J et al. Psychosocial profiles after transplantation: A 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. *Transplantation* 2008; 86 (5): 662-8.
76. Emery CF, Frid DJ, Engebretson TO, Alonzo AA, Fish A, Ferketich AK et al. Gender differences in quality of life among cardiac patients. *Psychosom Med* 2004; 66 (2): 190-7.
77. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumanis SA, Abramson JL et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108 (21): 2642-7.
78. Failde I, Ramos I, Fernandez-Palacin F, Gonzalez-Pinto A. Women, mental health and health-related quality of life in coronary patients. *Women Health* 2006; 43 (2): 35-49.
79. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, Gorman JM. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: A psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 58-68.
80. Patterson SM, Krantz DS. Effects of psychological and physical stress on platelet function. *Homeostasis* 1993; 34: 271-9.
81. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-33.
82. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Lance Gould K, Merritt TA, Sparler S et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001-7.
83. Marušič A, Gudjonsson GH, Eysenck HJ, Starc R. Biological and psychosocial risk factors in ischaemic heart disease: Empirical findings and a biopsychosocial model. *Person Individ Diff* 1999; 26: 285-304.
84. Marušič A, Eysenck HJ. Synergistic interaction of smoking and neuroticism as a risk factor in ischaemic heart disease: Case-control study. *Person Individ Diff* 2001; 30: 47-57.
85. Kanazawa K, Suematsu M, Ishida T, Hirata KI, Kawashima S, Akita H et al. Disparity between serotonin- and acetylcholine-provoked coronary artery spasm. *Clin Cardiol* 1997; 20: 146-52.
86. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Apprill P, BlackWH, Hillis LD. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and its prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1987; 59: 203-7.
87. Marušič D, Marušič A. Coronary Club: Improvement of Ischaemic Heart Disease Risk Factors. *Cardiovascular Risk Factors* 1999; 7: 1-6.
88. Pirraglia PA, Taveira TH, Cohen LB, Wu WC. Effectiveness of a multifactorial cardiovascular risk reduction clinic for diabetes patients with depression. *Prev Chronic Dis* 2008; 5 (4): A127.
89. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, Chopra M, Ebrahim S, Kidd M et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: A priority for primary health care. *Lancet* 2008; 372 (9642): 940-9.
90. Luttik ML, Jaarsma T, Veeger N, Tijssen J, Sanderman R, van Veldhuisen DJ. Caregiver burden in partners of Heart Failure patients: Limited influence of disease severity. *Eur J Heart Fail* 2007; 695-01.

## NAVODILA SODELAVCEM REVIJE ZDRAVSTVENO VARSTVO

Navodila so v skladu z **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**. Popolna navodila so objavljena v N Engl J Med 1997; 336: 309-15 in v Ann Intern Med 1997; 126: 36-47 in na spletni strani <http://www.icmje.org>. Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka, da dovoli naši reviji reprodukcijo.

Pri znanstvenih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-Tokijske deklaracije.

Če delo obravnava poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo nekega podjetja, naj to navedejo v spremnem pismu.

### Tipkopis

Prispevke v elektronski obliki pošljite na naslov uredništva: **zdrav.var@ivz-rs.si**. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows. Prispevek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju z dvojnimi razmikom. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm. Znanstveni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov in pregledni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov. Poglavja in podpoglavja naj bodo številčena dekadno po standardu SIST ISO 2145 in SIST ISO 690 (npr. 1, 1.1, 1.1.1 itd.).

Priporočljiva dolžina prispevka je za uvodnik od 250 do 700 besed; za pismo uredništvu, poročila, recenzije knjig in drugo 250 do 1250 besed; za znanstveni članek od 2000 do 4500 besed. Prispevku naj bo priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objavljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so prispevek prebrali in se z njim strinjajo vsi avtorji. Naveden naj bo odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

### Naslovna stran

Obsega naj slovenski in angleški naslov članka. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno različico članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

### Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvleček v slovenščini in angleščini. Izvleček znanstvenega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Napisan naj bo v 3. osebi. Kadar je prispevek napisan v angleškem jeziku, bo izvleček objavljen v slovenskem jeziku.

Izvleček znanstvenega članka naj povzema namen dela, osnovne metode, glavne izsledke in njihovo statistično pomembnost ter poglobitve sklepe. Navedenih naj bo 3-10 ključnih besed, ki nam bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte izraze iz MeSH - Medical Subject Headings, ki jih navaja Index Medicus. Praviloma naj bo izvleček oblikovan v enem odstavku, izjemoma v večih. Kategorijo prispevka naj predlaga avtor, končno odločitev pa sprejme urednik na osnovi predloga recenzenta.

### Reference

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajajte izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po priloženih navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška National Library of Medicine v Index Medicus. Imena revij krajšajte tako, kot določa Index Medicus (popoln seznam na naslovu URL: <http://www.nlm.nih.gov>).

Navedite imena vseh avtorjev, v primeru, da je avtorjev šest ali več, navedite prvih šest avtorjev in dodajte et al.

Primeri za citiranje literature:

#### primer za knjigo:

1. Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
2. Mahy BWJ. A dictionary of virology (2nd ed.). San Diego, Academic Press, 1997.

#### primer za poglavje iz knjige:

3. Urlep F. Razvoj osnovnega zdravstva v Sloveniji zadnjih 130 let. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, editors. Družinska medicina, Ljubljana, Združenje zdravnikov družinske medicine, 2002: 18-27.
4. Goldberg BW. Population-based health care. In: Taylor RB, editor. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32-6.

**primer za članek iz revije:**

5. Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589-94.

**primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:**

6. Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe* 1998; 2: 8-10.

**primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:**

7. Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *BMJ* 2001; 322: 27-8.

**primer za članek iz suplementa revije z volumnom, s številko:**

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

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

**primer za članek iz zbornika referatov:**

10. Sugden K. et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: Molecular genetic investigation. In: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick : University of Oxford, 2002: 76.

**primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:**

11. Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji. Doktorska disertacija. Ljubljana, Biotehniška fakulteta, 1998.

**primer za elektronske vire:**

12. Mendels P. Textbook publishers extend lessons online. Pridobljeno 23.9.1999 s spletne strani: <http://www.nytimes.com/library/tech/99/09>.

**Tabele**

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

**Slike**

Morajo biti profesionalno izdelane. Pri pripravi slik upoštevajte, da gre za črno-beli tisk. Slikovno gradivo naj bo pripravljeno:

- črno-belo (ne v barvah!);
- brez polnih površin, namesto tega je treba izbrati šrafure (če gre za stolpce, t. i. tortice ali zemljevide);
- v linijskih grafih naj se posamezne linije prav tako ločijo med samo z različnim črtkanjem ali različnim označevanjem (s trikotniki, z zvezdicami...), ne pa z barvo;
- v grafih naj bo ozadje belo (tj. brez ozadja).

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno ali na pisalni stroj izpisano besedilo v sliki je nedopustno. Oddajte originale slik oz. fotografije. Prosimo, da slik ne skenirate sami. Na zadnji strani fotografije naj bo napisana zaporedna številka fotografije, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Slike, narisane v računalniških programih, naj bodo posnete v originalnem programu na disketi. Fotografije iz rentgenogramov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

**Merske enote**

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

**Kraticam in okrajšavam**

se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu uporabljano kratico navajajte v oklepaju.

**Uredniško delo**

Prispelo gradivo daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem uredniškem delu vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri in upošteva. Popravljeni čistopis vrne v uredništvo. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine prispevka. Avtor dobi v pogled tudi prve, t. i. krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo še popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise je treba vrniti v treh dneh, sicer menimo, da avtor nima pripomb.

Za objavo prispevka prenese avtor avtorske pravice na Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije kot izdajatelja revije. Kršenje avtorskih in drugih sorodnih pravic je kaznivo.

Prispevkov ne honoriramo. Avtor dobi le izvod revije, v kateri je objavljen njegov članek. Rokopisov, slik in disket ne vračamo.



## INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS OF THE SLOVENIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Instructions are in accordance with the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted** to Biomedical Journals. Complete instructions are published in *N Engl J Med* 1997; 336: 309-15 and in *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47 and on the URL address: <http://www.icmje.org>.

Editorial board accepts only articles, that have not been and will not be published elsewhere. Parts of the article, summarized after other sources (especially illustrations and tables) should include the author's and publisher's permission to reproduce them in our Journal. If the contribution deals with experiments on humans it should be evident from the text that the experiments were in accordance with the ethical standards of the Helsinki-Tokio Declaration.

When the work deals with experiments on animals it should be evident from the text that they were performed in accordance with the ethical principles.

Authors whose submitted research work was performed with the support of a company, should indicate this in the accompanying letter.

### Manuscript

Send the manuscripts to the editorial e-mail: [zdrav.var@ivz-rs.si](mailto:zdrav.var@ivz-rs.si). Manuscripts should be written in Word for Windows word processor. Contribution should be typed or printed on white bond paper and double-spaced with margins of at least 25 mm. Scientific articles should be divided into following headings: Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusions. Other types of articles and review articles can be designed differently, but the division in headings and subheadings should be clearly evident from the size of characters in the titles. Headings and subheadings should be numbered decadally by standard SIST ISO 2145 and SIST ISO 690 (e. g. 1, 1.1, 1.1.1 etc.). Recommendable length for editorial is 250 to 700 words; for letter to the editor, report and book review 250 to 1250 words; for research article 2000 to 4500 words. Manuscript should be accompanied by an accompanying letter signed by all authors. It should include the statement that the article has not yet been published or sent for publication to some other journal (this is not required for abstracts and reports from professional meetings), and that the manuscript has been read and approved by all the authors. Name, address, telephone number and e-mail address of the responsible author, who will be responsible for communication with the editors and other authors should be cited.

### Title page

The title page should carry the Slovene and English title of the article, which should be short and concise, descriptive and not affirmative (statements are not allowed in the title). Names of authors with concise academic and professional degrees and full address of the department, institution or clinic where the work has been performed should be cited. Authors should be qualified for authorship. They should contribute to the conception and design resp. analysis and interpretation of data, they should intellectually draft resp. revise the article critically and approve the final version of the contribution. The collecting of data solely does not justify the authorship.

### Abstract and Key Words

The second page should carry the abstract in Slovene and English. The abstract of the scientific article should be structured and of no more than 250 words, the abstracts of other articles should be unstructured and of no more than 150 words. The abstract should summarize the content and not only enumerate the essential parts of the work. Avoid abbreviations. Abstract should be written in third person. When the paper is written in English language, the abstract will be published in Slovene.

The abstract of a scientific article should state the purpose of the investigation, basic procedures, main findings together with their statistical significance, and principal conclusions. 3 - 10 key words should be cited for the purpose of indexing. Terms from the MeSH - Medical Subject Headings listed in Index Medicus should be used. The abstract should normally be written in one paragraph, only exceptionally in several. The author should propose the category of the article, but the final decision is adopted by the editor on the base of the suggestion of the professional reviewer.

### References

Each mentioning of statements or findings by other authors should be supported by reference. References should be numbered consecutively in the same order in which they appear in the text. Reference should be cited at the end of the cited statement. References in text, illustrations and tables should be indicated by Arabic numerals in parentheses. References, cited only in tables or illustrations should be numbered in the same sequence as they will appear in the text. Avoid using abstracts and personal communications as references (the latter can be cited in the text). The list of the cited literature should be added at the end of the contribution. Literature should be cited according to the enclosed instructions that are in accordance with those used by U. S. National Library of Medicine in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (complete list on the URL address: <http://www.nlm.nih.gov>). List the names of all authors, if there are six authors or more, list first six authors than add et al.

Examples for literature citation:

#### example for a book:

1. Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1998.
2. Mahy BWJ. A dictionary of virology (2nd ed.). San Diego, Academic Press, 1997.

#### example for the chapter in a book:

3. Urlep F. Razvoj osnovnega zdravstva v Sloveniji zadnjih 130 let. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, editors. Družinska medicina, Ljubljana, Združenje zdravnikov družinske medicine, 2002: 18-27.
4. Goldberg BW. Population-based health care. In: Taylor RB, editor. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32-6.

**example for the article in a journal:**

5. Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001; 50: 589-94.

**example for the article in journal with no author given:**

6. Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe* 1998; 2: 8-10.

**example for the article in journal with organization as author:**

7. Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *BMJ* 2001; 322: 27-8.

**example for the article from journal volume with supplement, with number:**

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

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

**example for the article from collection of scientific papers:**

10. Sugden K. et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: Molecular genetic investigation. In: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick : University of Oxford, 2002: 76.

**example for master theses, doctor theses and Prešeren awards:**

11. Bartol T. Vrednotenje biotehniških informacij o rastlinskih drogah v dostopnih virih v Sloveniji. Doktorska disertacija. Ljubljana, Biotehniška fakulteta, 1998.

**example for electronic sources:**

12. Mendels P. Textbook publishers extend lessons online. Pridobljeno 23.9.1999 s spletne strani: <http://www.nytimes.com/library/tech/99/09>.

**Tables**

Type or print on the place in the text where they belong. Tables should be composed by lines and columns which intersect in fields. Number tables consecutively. Each table should be cited in the text and supplied with a brief title. Explain all the abbreviations and non-standard units in the table.

**Illustrations**

Illustrations should be professionally drawn. When preparing the illustrations consider the black-and-white print. Illustration material should be prepared:

- In black-and-white (not in color!);
- Surfaces should have no tone-fills, hatchings should be chosen instead (in case of bar-charts, so called pie-charts or maps);
- In linear graphs the individual lines should also be separated by various kinds of hatching or by different markers (triangles, asterisks...), but not by color;
- Graphs should have white background (i. e. without background).

Letters, numbers or symbols should be clear, even and of sufficient size to be still legible on a reduced illustration. Freehand or typewritten lettering in the illustration is unacceptable. Submit original drawings resp. photographs. You are requested not to scan the illustrations by yourself. On the back of the photograph the consecutive number of photograph, author's name and the title of article should be written, and in unclear cases the top resp. the bottom should be indicated. Figures, drawn in computer programmes should be copied in original programme (software) on a disk. Photographs of X-ray films and slides should be provided by author himself. Each figure should be cited in the text.

Accompanying text to the illustration should contain its title and the necessary explanation of its content. Illustration should be intelligible also without reading the article. All the abbreviations from the figure should be explained. The use of abbreviations in the accompanying text to the illustration is unacceptable. Accompanying texts to illustrations should be written in the place of their appearing in the text.

If the identity of the patient can be recognized on the photograph, a written permission of the patient for its reproduction should be submitted.

**Units of Measurement**

Should be in accordance with International System of Units (SI).

**Abbreviations**

Avoid abbreviations, with the exception of internationally valid signs for units of measurement. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text, abbreviation used in further text should be cited in parentheses.

**Editorial work**

The received material is submitted by the editorial board to professional reviewer and reader (language editor). After this editorial procedure, the contribution is sent to the author for approval and consideration of corrections. The final copy is then again submitted to the editorial board. During the editorial procedure, the secrecy of the contribution content is guaranteed. Author receives in consideration also the first print, but at this stage corrigenda (printing errors) only are to be considered. Proofreadings should be returned in three days, otherwise it is considered that the author has no remarks.

When the manuscript is accepted for publication, the author assigns copyright ownership of the material to the Institute of Public Health of the Republic of Slovenia as the publisher. Any violation of the copyright will be legally persecuted.

Contributions are not remunerated. The author receives one copy of the issue in which the article is published. Manuscripts, illustrations and disks will not be returned.



## ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

*Marija Petek Šter, Igor Švab*

**How to research multimorbidity in general practice? (51)**

*Jana Svetičič Marinko, Milena Junger, Irena Veninšek Perpa*

**A survey of nursery school playgrounds in the Ljubljana healthcare regio (62)**

## REVIEW ARTICLES

*Jerneja Farkaš-Lainščak, Živa Novak-Antolič, Cirila Hlastan-Ribič, Lijana Zaletel-Kragelj*

**Public health perspectives of the prevention of neural tube defects with folic acid (68)**

*Vesna Cvitković Špiš, Irena Grmek Košnik, Slavica Lorenčič Robnik, Tjaša Žohar Čretnik,  
Ljudmila Sarjanović, Martina Kavčič, Tatjana Harlander, Iztok Štrumbelj, Viktorija Tomič,  
Irena Piltaver Vajdec, Jerneja Fišer, Jana Kolman, Manica Mueller Premru*

**Genetic characterization of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections in slovene hospitals using *spa* typing (78)**

*Dorjan Marušič, Andrej Marušič, Sanja Temnik*

**A healthy heart is a healthy soul (and vice versa) (85)**

**CODEN ZDVAFY • UDK 613 / 614 + 628 • ISSN 0351 - 0026**

