



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 51 | Številka 2

Strani

133–250

- | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 133 | ▶ Uvodnik |
| 135 | ▶ Atrezija požiralnika – prikaz sedemletnih izkušenj – Mojca Grošelj Grenc, Ivan Vidmar, Miha Sok |
| 145 | ▶ Trendi uporabe in razvoja bioloških zdravil – Robi Kelc, Janja Topolovec |
| 159 | ▶ Predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja – Kristina Janežič, Mojca Dernovšek |
| 177 | ▶ Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja – Miha Ciringar, Dragica Maja Smrke |
| 189 | ▶ Jod in ščitnica – Simona Gaberšček, Katja Zaletel |
| 197 | ▶ Meralgija parestetika: diagnostika in zdravljenje – Jernej Avsenik, Simon Podnar |
| 205 | ▶ Vloga funkcionalnega magnetnoresonančnega slikanja v sodobni diagnostiki možganskih tumorjev – Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič |
| 213 | ▶ Reproduktivno zdravstveno varstvo pri zapornicah – Tina Bizjak, Izток Takač |
| 219 | ▶ Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda ob neslani presni vegetarijanski prehrani – Katja Zaletel, Simona Gaberšček, Andrej Doma, Sergej Hojker |
| 225 | ▶ Ruptura kite dolge iztegovalke palca na nogi – Titina Soršak, Igor Frangež |
| 235 | ▶ Poročila |
| 237 | ▶ Novice |
| 245 | ▶ Seznam diplomantov |

Sirani

133–250

- | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 133 | ▶ Uvodnik |
| 135 | ▶ Atrezija požiralnika – prikaz sedemletnih izkušenj – Mojca Grošelj Grenc, Ivan Vidmar, Miha Sok |
| 145 | ▶ Trendi uporabe in razvoja bioloških zdravil – Robi Kelc, Janja Topolovec |
| 159 | ▶ Predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja – Kristina Janežič, Mojca Dernovšek |
| 177 | ▶ Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja – Miha Ciringer, Dragica Maja Smrke |
| 189 | ▶ Jod in ščitnica – Simona Gaberšček, Katja Zaletel |
| 197 | ▶ Meralgija parestetika: diagnostika in zdravljenje – Jernej Avsenik, Simon Podnar |
| 205 | ▶ Vloga funkcionalnega magnetorezonančnega slikanja v sodobni diagnostiki možganskih tumorjev – Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič |
| 213 | ▶ Reproduktivno zdravstveno varstvo pri zapornicah – Tina Bizjak, Iztok Takač |
| 219 | ▶ Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda ob neslani presni vegetarijanski prehrani – Katja Zaletel, Simona Gaberšček, Andrej Doma, Sergej Hojker |
| 225 | ▶ Ruptura kite dolge iztegovanke palca na nogi – Titina Soršak, Igor Frangež |
| 235 | ▶ Poročila |
| 237 | ▶ Novice |
| 245 | ▶ Seznam diplomantov |

Namesto uvoda ...

Cenjene bralke, cenjeni bralci,

tematska pediatrična številka, s katero smo vas presenetili na začetku leta, je med bralci požela veliko navdušenje. Na tem mestu bi se želeli še enkrat iskreno zahvaliti avtorjem člankov za njihovo sodelovanje.

Želeli bi vas obvestiti, da bosta tretja in četrta številka tega letnika izjemoma izšli kot posebna dvojna številka, in sicer s pljučno tematiko. Prepričani smo, da vas ne bo razočarala; veseli je bodo predvsem študenti, saj se trudi zaobjeti različne aspekte tega medicinskega področja – od anatomije in fiziologije, patologije, pa vse do zgodovine, družinske medicine in prikaza primera. Obveščamo vas, da bo tematska številka izšla predvidoma oktobra. Tako bomo nadaljevali tradicijo izdajanja tematskih števil.

V Medicinskih razgledih ne počivamo. Ravno nasprotno – ves čas se trudimo ohranjati in dvigovati kvaliteto naše revije, poleg tega pa študentom in zdravnikom ponuditi tudi nove, sveže vsebine. Novembra zato za vas pripravljamo poseben dvodnevni dogodek – Dnevi Medicinskih razgledov 2012. Prvi dan bomo v sodelovanju s Slovenskim združenjem za intenzivno medicino in Kliničnim oddelkom za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo pripravili simpozij Etika v medicini, drugi dan pa se bo odvijal že

tradicionalni Študentski medicinski raziskovalni kongres. Vljudno vas vabimo, da se dogodka udeležite, študente raziskovalce pa tudi, da na raziskovalnem kongresu aktivno sodelujete. Spremljajte spletne strani <http://www.medrazgl.si/> in plakate v prostorih fakultete ter v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

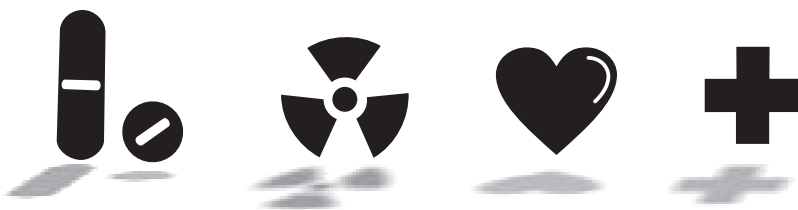
Ker si želimo revijo in dejavnost Medicinskih razgledov kar najbolj približati svojim bralcem, vas vabimo, da nas obvestite, kaj na slovenskem medicinskem področju pogrešate. Študenti, vas katero izmed medicinskih področij še posebej zanima, pa o njem v sklopu programa izveste premalo? Pri katerem predmetu pogrešate kvalitetnejšo študijsko literaturo? Veseli bomo vaših predlogov in želja. Pišite nam na info@medrazgl.si ali na Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana.

Za konec vam želim še prijetno listanje nove številke Medicinskih razgledov. Verjamem, da ste jo z veseljem pričakali, mi pa vam obljubljam, da se kot vedno v njej najde marsikaj zanimivega.

Lep pozdrav do naslednjč,

Črt Zavrnik
glavni urednik

IZBERITE VSEBINO



Dragi bralci Medicinskih razgledov,

v naslednjem koledarskem letu bi radi našo revijo še bolj približali vam in vašim željam, zato vas prosimo za pomoč pri izboru zanimivih tem. Pripravljeni smo prisluhni vašim željam ali idejam o novih, privlačnih člankih.

Želimo slišati mnenja študentov. Bi vam morda koristil članek z določeno vsebino? Ste med študijem o kateri izmed tem izvedeli premalo?

Veseli bomo predlogov zdravnikov in drugih strokovnjakov medicinskih strok. Morda bi želeli obnoviti znanje iz bazičnih medicinskih znanosti, pogrešate podatke o redkih boleznih?

Ideje in predloge nam lahko sporočite na ***info@medrazgl.si***. Veseli bomo svežega zagona.

Uredništvo Medicinskih razgledov.

Mojca Grošelj Grenc¹, Ivan Vidmar², Miha Sok³

Atrezija požiralnika – prikaz sedemletnih izkušenj

Esophageal Atresia – 7 Years of Experience

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: atrezija požiralnika, traheoezofagealna fistula, novorojenček, umrljivost

IZHODIŠČA. Atrezija požiralnika predstavlja skupino prirojenih nepravilnosti, za katere je značilen nepreghoden požiralnik, ki mu je običajno pridružena tudi povezava požiralnika s sapnikom – traheoezofagealna fistula. Za opredelitev različnih tipov atrezije požiralnika se najpogosteje uporablja anatomska klasifikacija. Znaki atrezije požiralnika pri novorojenčku so prekomerno slinjenje ter zaletavanje, kašljanje in bruhanje ob poskusih hranjenja. Prisotna je lahko tudi dihalna stiska. Atrezijo požiralnika potrdimo z vstavitvijo želodčne cevke, ki se ustavi v proksimalnem slepem žepu požiralnika ali pa naredi zanko, kar preverimo na rentgenski sliki prsnega koša. Novorojenčka z atrezijo požiralnika po primarni oskrbi in stabilizaciji v inkubatorju premestimo v terciarni kirurški center. Pridružene prirojene nepravilnosti so pogoste. Dokončno zdravljenje atrezije požiralnika je kirurško. Preživetje novorojenčkov z majhnim tveganjem se v razvitih centrih približuje 100%. **METODE.** Izvedli smo retrospektivno analizo vseh novorojenčkov, operiranih zaradi različnih tipov atrezije požiralnika med letoma 2004 in 2010, ki so bili zdravljeni v Enoti intenzivne terapije Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. **REZULTATI.** V sedmih letih smo sprejeli in zdravili 34 novorojenčkov z atrezijo požiralnika. Med operacijo smo ugotovili atrezijo požiralnika z distalno traheoezofagealno fistulo v 29 primerih, atrezijo požiralnika s proksimalno in distalno traheoezofagealno fistulo v dveh primerih, atrezijo požiralnika s proksimalno traheoezofagealno fistulo v enem primeru, izolirano atrezijo požiralnika v enem primeru in izolirano traheoezofagealno fistulo v enem primeru. Do premestitve iz Enote intenzivne terapije je preživel 30 otrok, štirje so umrli. **ZAKLJUČKI.** Pojavnost atrezije požiralnika v Sloveniji je v skladu s pojavnostjo drugod po svetu. Izstopa nekoliko večja pojavnost atrezije požiralnika s proksimalno in distalno fistulo in med otroki s pridruženimi nepravilnostmi velik delež otrok s koarktacijo aorte. Način operativnega zdravljenja pri nas je enak zdravljenju v tujih centrih, opažamo pa visok delež otrok, ki potrebujejo ponoven kirurški poseg. Preživetje otrok po operaciji atrezije požiralnika v Sloveniji je skladno s podatki tujih centrov.

¹ Doc. dr. Mojca Grošelj Grenc, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; mojca.groselj@kclj.si

² Prim. Ivan Vidmar, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Miha Sok, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, newborn, mortality

BACKGROUND. Esophageal atresia encompasses a group of congenital anomalies comprising of an interruption of continuity of the esophagus, usually with a persistent communication with the trachea – tracheoesophageal fistula. Anatomical classification is used to describe various types of atresia. Newborns with esophageal atresia usually present with frothing, coughing, choking and regurgitation following feeding attempts. The diagnosis of esophageal atresia is established by passing a nasogastric tube and meeting resistance at the end of a blind esophageal pouch or the tube may also become coiled in the esophagus, which can be confirmed by chest x-ray. Newborns with esophageal atresia should be stabilized and then transferred in incubator to the surgical center. Other congenital anomalies are also frequently associated with esophageal atresia. The management of esophageal atresia is surgical. The survival rates of low risk newborns in developed centers are close to 100%. **METHODS.** A retrospective analysis was done of all newborns that were operated on because of esophageal atresia between the years 2004 and 2010 and were hospitalized at the Intensive Care Unit of the Department of Paediatric Surgery and Intensive Care of the Ljubljana University Medical Centre. **RESULTS.** In 7 years, 34 newborns with esophageal atresia were admitted and operated. During surgery, the following variants were found: esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula, esophageal atresia with proximal and distal tracheoesophageal fistula, esophageal atresia with proximal tracheoesophageal fistula, isolated esophageal atresia, and isolated tracheoesophageal fistula. Thirty newborns survived till discharge and 4 died. **CONCLUSIONS.** The incidence of esophageal atresia in Slovenia is in accordance with published data. A higher incidence of esophageal atresia with proximal and distal tracheoesophageal fistula as well as a high proportion of coarctation of the aorta among newborns with associated anomalies were noticed. The type of surgical repair done at our hospital is similar to the treatment in other centers, although a higher proportion of newborns in which additional surgery was needed was noticed. The survival of newborns with esophageal atresia in Slovenia is compatible to survival rates reported by other centers.

IZHODIŠČA**Epidemiologija, embriologija in etiologija atrezije požiralnika**

Atrezija požiralnika se pojavlja na okoli 2.500–4.500 živorojenih otrok (1–3). Predstavlja skupino prirojenih nepravilnosti, za katere je značilen nepreihoden požiralnik, ki mu je običajno pridružena tudi nepravilna povezava požiralnika s sapnikom – traheozofagealna fistula (TEF) (1). Embriološki razvoj požiralnika je namreč v tesni povezavi z razvojem sapnika, saj se obe strukturi razvijeta iz skupnega primitivnega prednjega črevesa. Že v četrtem tednu nosečnosti pride do razvoja ventralnega traheobronhialnega divertikla, ki je zasnova za dihala. Divertikel se v pe-

tem in šestem tednu nosečnosti z epitelijsko pregrado predeli od dorzalnega dela, ki je zasnova za požiralnik (1). Mehanizem nastanka atrezije požiralnika, kljub številnim študijam na tem področju, še vedno ni znan (1, 4).

Bolezen ima vsekakor več vzrokov. Atrezija požiralnika je lahko izolirana (brez drugih prirojenih nepravilnosti), sindromska (prisotne so tudi druge nepravilnosti, ki so del specifičnega genetskega sindroma) ali pa se pojavlja v povezavi s prirojenimi nepravilnostmi, ki niso del znanega genetskega sindroma (5). Pridružene prirojene nepravilnosti se pojavljajo pri okrog 50 % otrok z atrezijo požiralnika v različnih kombinacijah, lahko tudi v sklopu nekaterih poznanih asociacij in sindromov, kot sta npr. asociacija VACTERL

(angl. *Vertebral, Anorectal, Cardiac, Tracheo-oesophageal, Renal, Limb* – vertebralne, anorektalne, srčne, traheozofagealne in ledvične nepravilnosti ter nepravilnosti udov) in sindrom CHARGE (angl. *Coloboma of the eye, Heart anomalies, Atresia of the choanae, Retardation of mental and somatic development, Genital and/or urinary defects, Ear anomalies and/or hearing loss* – kolobom oči, srčne napake, atrezija hoan, duševna in telesna zaostalost, nepravilnosti spolovil in sečil ter nepravilnosti ušes z izgubo sluha ali le izguba sluha) (1, 6, 7). Atezijska požiralnika se lahko pojavlja tudi v sklopu kromosomopatij (1, 2). Atezijska požiralnika je 2–3-krat pogostejša pri dvojčkih (1, 2).

Razdelitev

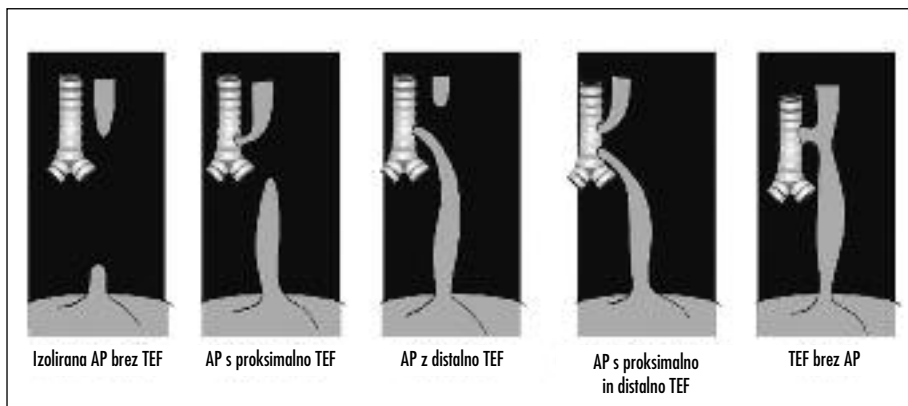
Anatomija atrezije požiralnika je zelo pestra, saj so možne številne kombinacije nepravilnosti. Zaradi tega obstajajo tudi številne klasifikacije za opis različnih tipov atrezije požiralnika (po Vogtu, Grossu, Kluthu itd.) (1, 2). Pri nas najpogosteje uporabljamo anatomsko klasifikacijo, ki je preprosta za uporabo in razumljiva, saj v sami razdelitvi vsebuje opis nepravilnosti (slika 1). Najpogostejša anatomska različica je atrezija požiralnika z distalno TEF (86% vseh atrezij požiralnika), sledijo izolirana atrezija požiralnika brez TEF (7%), izolirana TEF brez atrezije požiralnika (4%), atrezija požiralnika s proksimalno TEF (2%) in atrezija požiralnika s proksimalno in distalno TEF (<1%) (1, 2).

Klinična slika

Značilni znaki pri novorojenčku z atrezijo požiralnika se običajno pojavijo v prvih urah po rojstvu. Novorojenček z atrezijo požiralnika se običajno prekomerno slini, ker ne more požirati slin. Ob poskusu hranjenja se mu zaletava, kašlja in bruha, lahko postane cianotičen (1, 2, 8). Zaradi TEF lahko pride do vdihavanja slin ali hrane (proksimalna TEF) ali želodčne vsebine (distalna TEF). Trebušček je lahko izbočen zaradi napihnenosti črevesa z zrakom, še posebej pri mehanskem predihavanju (distalna TEF) ali uleknjen brez vidnega zraka na rentgenski sliki (pri izolirani atreziji požiralnika ali proksimalni TEF) (1, 2, 8). Pri novorojenčku z atrezijo požiralnika se pogosto razvije dihalna stiska, ki je lahko posledica aspiracije in pnevmonitisa, mehanske motnje ventilacije zaradi napihnenosti črevesa, nedonošenosti ali drugih pridruženih nepravilnosti (8). Kar 30–40% novorojenčkov z atrezijo požiralnika je rojenih prezgodaj (9).

Preiskave

Na atrezijo požiralnika lahko posumimo že prenatalno, kadar pri plodu ultrazvočno ugotovimo polihidramniji in ne vidimo želodčka, vendar sta oba ultrazvočna znaka nespecifična (10). Novorojenčku s sumom na atrezijo požiralnika vstavimo želodčno cevko, ki se običajno zaustavi po 8–10 cm v slepem proksimalnem koncu požiralnika oz. v višini 2.–4. torakalnega vretenca na rentgenski sliki prsnega



Slika 1. Anatomski razdelitev atrezij požiralnika. AP – atrezija požiralnika, TEF – traheozofagealna fistula. Avtor slike: Ivan Mori.

koša in trebuha (1, 8). Želodčna cevka se lahko tudi ukrivi nazaj oz. naredi zanko, kar nas lahko zavede, če novorojenčka rentgensko ne slikamo (2). Novorojenčki z atrezijo požiralnika in distalno TEF imajo na rentgenski sliki običajno napihnjen želodec in močno pnevmatizirano črevo, medtem ko pri novorojenčkih z atrezijo požiralnika in proksimalno TEF in pri izolirani atreziji požiralnika ni zraka v črevesu (3). Če je ob atreziji požiralnika in distalni TEF prisotna še atrezija zadnjika (slika 2), je pnevmatizacija črevesa še očitnejša in takšno stanje zahteva hitro kirurško oskrbo. Na rentgenski sliki prsnega koša in trebuha lahko vidimo tudi nepravilnosti vretenc in reber ali npr. dvojni mehurček zraka (angl. *double bubble*) pri pridruženi atreziji dvanajstnika (1, 2, 11).

Pri vseh novorojenčkih z atrezijo požiralnika pred operativnim posegom opravimo tudi ultrazvok srca, da ugotovimo morebitne pridružene prirojene srčne napake in da izključimo desno potekajoči aortni lok, ki je prisoten v 2,5% vseh primerov atrezij požiralnika in zahteva drugačen kirurški pristop (1, 2). Z ultrazvokom sečil preverimo prisotnost more-

bitnih prirojениh nepravilnosti sečil (3). Natančen kliničen pregled novorojenčka z atrezijo požiralnika naj bo usmerjen v iskanje pridruženih nepravilnosti (npr. VACTERL).

Zdravljenje

Pri novorojenčku z atrezijo požiralnika po rojstvu najprej oskrbimo življenjske funkcije po sistemu ABC (angl. *Airway, Breathing, Circulation* – sistem stopenjske oskrbe dihalne poti, dihanja in obtočil) (12, 13). Novorojenček potrebuje premestitev v inkubatorju v terciarni kirurški center, ki ga opravi za to ustrezno usposobljena ekipa (1, 2). V slepi proksimalni konec požiralnika vstavimo Replogovo sondo z dvojnimi lumnami, ki omogoča stalno izsesavanje vsebine požiralnika (1, 2). Pred transportom novorojenčku nadzorujemo življenjske funkcije in zagotovimo intravenski dostop. Endotrahealne intubacije se izogibamo, saj ob pozitivnem predihavanju napihujemo tudi črevo v primeru atrezije požiralnika z distalno TEF, ki je najpogostejša oblika atrezije požiralnika. Da preprečimo vdihavanje želodčne vsebine pri distalni TEF, naj bo vzglavje dvignjeno (1, 2). Obratno pa pri proksimalni TEF, ki je zelo redka, priporočajo, da je otrokova glava nižje kot telo, kar preprečuje vdihavanje sline (8). Če je novorojenček v dihalni stiski bodisi zaradi aspiracije, nezrelosti pljuč ali pridruženih nepravilnosti, ga endotrahealno intubiramo in mehansko predihavamo. Izberemo predihovanje s čim nižjimi, še učinkovitimi inspiratornimi tlaki.

Dokončno zdravljenje atrezije požiralnika je kirurško. Operacijski poseg se običajno opravi v prvih dneh po rojstvu, če novorojenčkovo stanje to dopušča (9). Pri primarni popravi zašijemo fistulo in naredimo primarno anastomozo požiralnika »konec s koncem«. Stopenjska poprava pride v poštev pri novorojenčkih, ki niso sposobni takojšnje dokončne poprave, bodisi zaradi prizadetosti pljuč ali hudih pridruženih nepravilnosti ali pa je vrzel med dvema slepima koncema požiralnika prevelika za takojšnjo popravo. V teh primerih se operacija opravi v dveh delih (8). Pooperativno zdravljenje poteka v enoti intenzivne terapije (EIT).



Slika 2. Novorojenka z atrezijo požiralnika z distalno fistulo in atrezijo zadnjika pred operacijo. Vidna tipična zaustavitev želodčne cevke v proksimalnem krnu požiralnika in obsežna pnevmatoza črevesa.

Zapleti in prognoza

Najpogostejši zgodnji zapleti po operativnem posegu so dehiscenca anastomoze, striktura anastomoze in ponovitev TEF (1, 2). Med poznimi težavami pa imajo otroci, operirani zaradi atrezije požiralnika, lahko vseživljenjske težave z dihalni in s prebavili, kot so traheomalacija, ponavljajoče se pljučnice, obstruktivne in restriktivne motnje dihanja, hiperreaktivnost dihalnih poti, pogoste aspiracije, motnje motilitete požiralnika in gastroezofagelani refluks, zato potrebujejo redne kontrole pri ustreznih specialistih (9). Pogostejše je tudi slabše pridobivanje telesne teže in težave pri hranjenju (14, 15).

Preživetje novorojenčkov z atrezijo požiralnika se v zadnjih desetletjih stalno izboljšuje, kar je povezano s hitrejšo prepoznavo te nepravilnosti in je skladno s razvojem transporta kritično bolnih novorojenčkov, intenzivnega zdravljenja in kirurgije. Leta 1962 je Water-son predstavil prvo prognostično klasifikacijo, ki je temeljila na porodni teži, splošnem stanju novorojenčka, pridruženih nepravilnostih in ugotovljeni pljučnici (16). Leta 1994 je Spitz s sodelavci predstavil preprostejšo in posodobljeno prognostično klasifikacijo, ki temelji na porodni teži in prisotnosti ali odsotnosti prirojene srčne napake (17). Spitzova klasifikacija se večinoma uporablja še danes (1, 2, 8). Preživetje novorojenčkov z majhnim tveganjem je po Spitzovi klasifikaciji večje od 97 %, novorojenčkov z zmer- nim tveganjem 59 % in novorojenčkov z ve- likim tveganjem 22 % (17).

BOLNIKI IN METODE

V retrospektivno analizo smo zajeli podatke vseh novorojenčkov, operiranih zaradi različnih tipov atrezije požiralnika med januarjem 2004 in decembrom 2010, ki so bili zdravljeni v EIT Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT). Januarja 2004 smo namreč pričeli računalniško shranjevati podatke vseh otrok, sprejetih v EIT. Časovno smo pri vseh preiskovanih novorojenčkih analizirali obdobje zdravljenja v EIT. Poleg računalniške baze podatkov smo pregledali popise vseh otrok, vključno z operativnimi zapisniki in podatki iz matičnih porodnišnic. Podatke o številu živorojenih

otrok v Sloveniji med letoma 2004 in 2009 smo pridobili na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (18). Podatke smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ZDA).

REZULTATI

EIT KOOKIT je edina enota v Sloveniji, kjer se zdravijo novorojenčki z atrezijo požiralnika. Po naših podatkih se je tako v letih 2004–2010 v Sloveniji rodilo 34 novorojenčkov z atrezijo požiralnika, kar je približno pet novorojenčkov z atrezijo požiralnika na leto oz. en otrok z atrezijo požiralnika na 4.051 živorojenih otrok. Klinične značilnosti novorojenčkov z atrezijo požiralnika in med operacijo ugotovljeni tipi atrezije požiralnika so navedeni v tabeli 1. Nedonošenčkov (<37. tednov gestacijske starosti) je bilo 18, porodno težo pod 1.500 g je imelo pet novorojenčkov. Število novorojenčkov z asociacijo VACTERL je navedeno v tabeli 1. Novorojenčkov s sindromom CHARGE v tem času nismo imeli. Prirojene srčne napake, ki smo jih odkrili pri novorojenčkih, so bile naslednje: pri devetih defekt interatrijskega septuma, pri petih defekt interventrikularnega septuma, pri petih koarktacija aorte, en atrioventrikularni kanal in ena tetralogija Fallot.

Polovica novorojenčkov (17 novorojenčkov) je bila operiranih v prvih 24 urah po sprejemu, v dveh dneh po sprejemu 12 novorojenčkov, v treh dneh po sprejemu dva novorojenčka, v štirih dneh po sprejemu en novorojenček, v petih dneh po sprejemu en novorojenček in 17. dan po sprejemu en novorojenček (izolirana TEF brez atrezije požiralnika). Operativno je bila v 29 primerih narejena anastomoza konca s koncem in prekinitev TEF, v enem primeru le anastomoza konca s koncem (kasneje sta bili potrebni dve ponovni operaciji; med zadnjo je bila odkrita distalna TEF, napravljena je bila ezofagostoma, gastrostoma in prekinitev TEF), v enem primeru ezofagostoma, gastrostoma in prekinitev fistule (atrezija požiralnika s proksimalno in distalno TEF), v enem primeru prekinitev TEF, mobilizacija spodnjega dela požiralnika, gastroduodenalna anastomoza in hranilna jejunostoma (prisotna je bila

Tabela 1. Značilnosti novorojenčkov z atrezijo požiralnika v Sloveniji med letoma 2004 in 2010. TEF – traheozofagealna fistula, VACTERL – vertebralne, anorektalne, srčne, traheozofagealne in ledvične nepravilnosti ter nepravilnosti udov (angl. Vertebral, Anorectal, Cardiac, Tracheo-oesophageal, Renal, Limb).

Spol	
dečki	19
deklince	15
Gestacijska starost (tedni)	
povprečje (95 % interval zaupanja)	36 (35–37)
Porodna teža (g)	
povprečje (95 % interval zaupanja)	2.425 (2.159–2.690)
Ocena po Apgarjevi lestvici po petih minutah	
povprečje (95 % interval zaupanja)	9 (8–9)
Polihidramnij	8
Nizka porodna teža (< 10. percentila)	4
Dvojčki	4
Dihalna stiska^a	17
Pridružene prirojene nepravilnosti	
skupaj	17 (50 %)
srčne napake	14 (41 %)
asociacija VACTERL	3 (9 %)
druge prirojene nepravilnosti	5 (15 %)
Tip atrezije požiralnika ob operaciji	
atrezija požiralnika z distalno TEF	29 (85 %)
atrezija požiralnika s proksimalno TEF in distalno TEF	2 (6 %)
izolirana atrezija požiralnika	1 (3 %)
izolirna TEF	1 (3 %)
atrezija požiralnika s proksimalno TEF	1 (3 %)

^a Dihalna stiska, zaradi katere je bil novorojenček intubiran in mehansko predihovan pred operacijo.

Tabela 2. Preživetje novorojenčkov z atrezijo požiralnika v Sloveniji med letoma 2004 in 2010 in razdelitev po Spitzovi klasifikaciji. CHD – prirojena srčna napaka (angl. congenital heart disease).

Skupina po Spitzu	Tveganje	Kriteriji	Št. bolnikov	Preživetje
I	majhno	> 1,5 kg in brez CHD	16	15/16 (94 %)
II	zmerno	< 1,5 kg ali CHD	17	14/17 (82 %)
III	veliko	< 1,5 kg in CHD	1	1/1 (100 %)

tudi atrezija dvanajstnika), v enem primeru le prekinitev fistule (izolirana TEF) in v enem primeru le gastrostoma ter po osmih dneh še ezofagostoma (izolirana atrezija požiralnika).

Pri sedmih novorojenčkih je prišlo do kirurškega zapleta, zaradi katerega so bili ponovno operirani (en novorojenček je bil ponovno operiran dvakrat). Kirurški zapleti

so bili naslednji: dehiscenca anastomoze pri treh novorojenčkih, po enkrat pa so se pojavile raztrganina pljuč, stenoza sapnika, ponovna TEF, perforacija želodca in neugotovljena TEF pri prvem posegu. Pri obravnavanih novorojenčkih smo ugotavljali naslednje bakterijske okužbe: pri devetih je bila prisotna sepsa, pri treh mediastinitis, pri štirih pljuč-

nica, pri enemu traheitis in prav tako pri enemu nekrotizirajoči enterokolitis. Do premešitve iz EIT je preživel 30 otrok, štirje so umrli. Razdelitev obravnavanih novorojenčkov v Spitzove prognostične skupine in preživetje prikazuje tabela 2.

RAZPRAVA

Atrezija požiralnika, ki je sorazmerno pogosta prirojena nepravilnost, se je v letih 2004–2010 v Sloveniji pojavljala v skladu s pogostnostjo, opisano v slovstvu (1–3). V podobnem odstotku kot v drugih serijah bolnikov je bila tudi pri naših novorojenčkih najpogosteje prisotna atrezija požiralnika z distalno TEF (1, 2). Od podatkov v slovstvu pa odstopa sorazmerno visok odstotek novorojenčkov z atrezijo požiralnika s proksimalno in distalno TEF, ki je sicer najredkejša oblika in se pojavlja v manj kot 1% (1, 2).

Polihidramnij se pojavlja pri 0,4–1,5% vseh nosečnosti in je najpogosteje idiopatski (10). Polihidramnij lahko spremlja makrosomijo, nosečniško sladkorno bolezen, izoimunizacijo ali nepravilnosti ploda, kot so nepravilnosti prebavil in dihal, nepravilnosti osrednjega živčevja ali nepravilnosti skeleta in mišic. Pri atreziji požiralnika najdemo polihidramnij v okrog 20% (10). Pri naših novorojenčkih smo zabeležili polihidramnij v približno četrtini primerov. Atrezija požiralnika je 2–3-krat pogostejša pri dvojčkih, kar kaže tudi naši podatki, saj so bili štirje novorojenčki z atrezijo požiralnika dvojčki (1). Tuji avtorji navajajo, da je 30–40% novorojenčkov z atrezijo požiralnika nedonošenih, v naši raziskavi je bilo nedonošenih celo več kot polovica novorojenčkov (9). V seriji Diazove in sodelavcev je bilo 43% vseh novorojenčkov rojenih z gestacijsko starostjo pod 36 tednov, povprečna gestacijska starost pa je bila 36,5 tedna in povprečna porodna teža 2.410 g, kar je podobno kot pri naših novorojenčkih (19). V japonski seriji 121 novorojenčkov z atrezijo požiralnika so ugotavljali nekoliko nižjo povprečno porodno težo (2.330 g) in nekoliko višjo gestacijsko starost (37 tednov) (20).

Povprečna ocena po Apgarjevi lestvici po petih minutah je bila pri naših novorojenčkih visoka, vendar je kasneje več kot polovica novorojenčkov razvila dihalno stisko, ki je

zahtevala endotrahealno intubacijo in umetno predihovanje. Velik delež novorojenčkov z dihalno stisko pri nas je najverjetneje posledica nedonošenosti, ki je poleg drugih vzrokov znan dejavnik dihalne stiske pri atreziji požiralnika (8, 9).

Po podatkih v slovstvu se druge pridružene prirojene nepravilnosti pojavljajo kar pri polovici otrok z atrezijo požiralnika (1, 2). Najpogosteje najdemo pridružene srčne napake (29%), anorektalne nepravilnosti (14%), nepravilnosti spolovil in sečil (14%), nepravilnosti prebavil (13%), vertebralne in skeletne nepravilnosti (10%) ter nepravilnosti dihal (6%) (1, 2). Tudi pri 17 naših novorojenčkih smo ugotavljali pridružene prirojene nepravilnosti, med njimi so bile najpogostejše srčne napake. Okamoto in sodelavci so našli pridružene srčne napake pri 31% novorojenčkov z atrezijo požiralnika, najpogosteje tetralogijo Fallot, odprt Botallov vod, ki je zahteval zdravljenje, defekt interventrikularnega septuma in defekt interatrijskega septuma (20). Brookes in sodelavci so našli pri otrocih z izolirano TEF brez atrezije požiralnika pridružene prirojene srčne napake pri več kot 60% otrok (21). Diazova in sodelavci pa so odkrili prirojene srčne napake pri skoraj polovici vseh otrok z atrezijo požiralnika, najpogosteje defekt interatrijskega septuma in defekt interventrikularnega septuma (19). V naših podatkih izstopa predvsem veliko število novorojenčkov z atrezijo požiralnika in pridruženo koarktacijo aorte.

Nepopolna asociacijo VACTERL smo našli pri treh otrocih z atrezijo požiralnika. Tudi v slovstvu popolna ali nepopolna VACTERL asociacija pogosto spremlja atrezijo požiralnika (1, 2). V retrospektivni analizi so našli pri otrocih z atrezijo požiralnika vsaj še eno dodatno nepravilnost asociacije VACTERL pri več kot polovici otrok (6). Najverjetneje v času zdravljenja v EIT nismo ugotovili vseh nepravilnosti, ki so bile prisotne pri naših novorojenčkih z atrezijo požiralnika, saj so preiskave v času pred operativnim posegom in po njem usmerjene predvsem v iskanje nepravilnosti, ki bi lahko ogrozile življenje.

Celokupna umrljivost naših novorojenčkov je bila 11,8%, kar je nekoliko večja umrljivost kot v študiji Kecklerja in sodelavcev (7,1%) in podobna umrljivost kot v nekaterih

drugih študijah (6, 19, 22–24). Vsi naši umrli novorojenčki so bili nedonošeni, trije izmed štirih so imeli pridruženo prirojeno srčno napako. Če primerjamo preživetje naših novorojenčkov glede na preživetje po Spitzovi klasifikaciji (tabela 2), lahko vidimo, da je preživetje naših novorojenčkov z majhnim tveganjem nekoliko nižje (94 % proti 97 %), preživetje v skupini z zmernim tveganjem in velikim tveganjem pa dosti boljše (82 % proti 59 % in 100 % proti 22 %) (17). V skupini z velikim tveganjem smo namreč dosegli 100 % preživetje, ker je naš edini novorojenček, ocenjen s Spitzovim razredom III, preživel. Tudi primerjava naših rezultatov z japonskimi kaže, da smo nekoliko slabši v skupini z majhnim tveganjem (94 % proti 96 %) in boljši v drugih dveh skupinah (82 % proti 66 % in 100 % proti 42 %) (20).

Pri 31 naših novorojenčkah je bila narejena primarna poprava nepravilnosti. V enem primeru je bila kasneje ob ponovnem operativnem posegu potrebna odložena stopenjska poprava. Pri treh novorojenčkih se je torakalni kirurg takoj odločil za odloženo stopenjsko popravo. Tuji podatki, ki so skladni z našimi, kažejo, da je primarna poprava možna v 81–93 % (19, 23, 24). Najpogostejši kirurški zaplet po popravi atrezije požiralnika, ki lahko zahteva ponoven kirurški poseg, je dehiscenca anastomoze. Pojavlja se v 15–20 % primerov (1, 2, 24). Pri približno tretjini dehiscenc gre za življenje ogrožajoče stanje, saj nastane tenzijski pnevmotoraks. Zdravljenje je kirurško. Vstavimo torakalno drenažo in čakamo na spontano zacelitev ali pa naredimo torakotomijo in popravo anastomoze ali pa zaprtje distalnega požiralnika in cervikalno ezofago-

stomo (stopenjska poprava). Manjše dehiscence, ki se opazijo na rentgenskem slikanju s kontrastom 5.–7. dan po operaciji, zdravimo konzervativno (1, 2). Pri naših novorojenčkih je v treh primerih prišlo do dehiscence anastomoze, ki smo jo zdravili kirurško.

Ponovna TEF po popravi atrezije požiralnika se pojavlja v 5–14 % (1, 2, 24). Povprečni čas do postavitve diagnoze ponovne TEF je bil v študiji Brucha in sodelavcev 2,1 meseca (25). V zgodnjem pooperativnem obdobju v času zdravljenja v EIT smo le pri enem novorojenčku ugotavljali ponovno TEF, ki smo jo zdravili kirurško. Striktura anastomoze se pojavlja v 10–40 % primerih (1, 2, 24). Večinoma se zdravi kasneje z dilatacijo in le redko zahteva kirurški poseg (1, 2). Podatkov o strikturi anastomoze pri naših novorojenčkih nimamo, saj se striktura ugotavlja kasneje po končanem intenzivnem zdravljenju. Celokupno je bil ponoven kirurški poseg potreben pri sedmih novorojenčkih (21 %), kar je dvakrat več kot v raziskavi Diazove in sodelavcev (9,4 %) (19).

ZAKLJUČKI

Zaključimo lahko, da je pojavnost atrezije požiralnika v Sloveniji v skladu s pojavnostjo drugod po svetu. Istopa nekoliko večja pojavnost atrezije požiralnika s proksimalno in distalno fistulo in pa velik delež otrok s pridruženo koarktacijo aorte. Način operativnega zdravljenja se ujema z zdravljenjem v tujih centrih, opažamo pa visok delež otrok, ki potrebujejo ponoven kirurški poseg. Preživetje naših otrok po operaciji atrezije požiralnika je skladno podatkom tujih centrov.

LITERATURA

1. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 24.
2. Spitz L. Esophageal atresia and tracheoesophageal malformations. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, eds. *Pediatric surgery.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 352–70.
3. Kumar AN. Perinatal management of common neonatal thoracic lesions. *Indian J Pediatr.* 2008; 75 (9): 931–7.
4. Ioannides AS, Massa V, Ferraro E, et al. Foregut separation and tracheo-oesophageal malformations: the role of tracheal outgrowth, dorso-ventral patterning and programmed cell death. *Dev Biol.* 2010; 337 (2): 351–62.
5. Scott DA. Esophageal atresia/tracheoesophageal fistula overview. In: Pagon RA, Bird TF, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; c1993–2011 [citirano 2011 Sept 15]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5192/>

6. Keckler SJ, St Peter SD, Valusek PA, et al. VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23 (4): 309-13.
7. Lee KD, Okazaki T, Kato Y, et al. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula associated with coarctation of the aorta, CHARGE association, and DiGeorge syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24 (10): 1153-6.
8. Roaten JB, Bensard DD, Price FN. Neonatal surgery. In: Merenstein GB, Gardner SL, eds. *Handbook of Neonatal intensive care.* 6th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006. p. 838-62.
9. Gayle JA, Gómez SL, Baluch A, et al. Anesthetic considerations for the neonate with tracheoesophageal fistula. *Middle East J Anesthesiol.* 2008; 19 (6): 1241-54.
10. Houben CH, Curry JL. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn.* 2008; 28 (7): 667-75.
11. Ein SH, Palder SB, Filler RM. Babies with esophageal and duodenal atresia: a 30-year review of a multifaceted problem. *J Pediatr Surg.* 2006; 41 (3): 530-2.
12. Biarent D, Bingham R, Alouini S, eds. *European Pediatric life support. Course manual.* 4th ed. Edgem: ERC; 2011.
13. Advanced life support group. *Advanced paediatric life support: the practical approach.* 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell & BMJ Books; 2011.
14. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, et al. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91 (5): F381-4.
15. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, et al. Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (6): 852-6.
16. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet.* 1962; 1 (7234): 819-22.
17. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, et al. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg.* 1994; 29 (6): 723-5.
18. Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije. Porodi in rojstva [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2001 [citirano 2011 Sept 15]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=56&_5_PageIndex=0&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action>ShowNewsFull&pl=46-5.0.
19. Diaz LK, Akpek EA, Dinavahi R, et al. Tracheoesophageal fistula and associated congenital heart disease: implications for anesthetic management and survival. *Paediatr Anaesth.* 2005; 15 (10): 862-9.
20. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, et al. Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery.* 2009; 145 (6): 675-81.
21. Brookes JT, Smith MC, Smith RJ, et al. H-type congenital tracheoesophageal fistula: University Of Iowa experience 1985 to 2005. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007; 116 (5): 363-8.
22. Allen SR, Ignacio R, Falcone RA, et al. The effect of a right-sided aortic arch on outcome in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2006; 41 (3): 479-83.
23. Lacher M, Froehlich S, von Schweinitz D, et al. Early and long term outcome in children with esophageal atresia treated over the last 22 years. *Klin Padiatr.* 2010; 222 (5): 296-301.
24. Zhang Z, Huang Y, Su P, et al. Experience in treating congenital esophageal atresia in China. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (10): 2009-14.
25. Bruch SW, Hirschl RB, Coran AG. The diagnosis and management of recurrent tracheoesophageal fistulas. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (2): 337-40.

Prispelo 6. 10. 2011

Robi Kelc¹, Janja Topolovec²

Trendi uporabe in razvoja bioloških zdravil za zdravljenje malignih obolenj

Trends of Usage and Development of Biological Drugs for Treatment of Malignancies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: biološka zdravila, signalne molekule, tarčni proteini, vnetni mediatorji, monoklonska protitelesa

Biološka zdravila se od klasičnih zdravil razlikujejo predvsem po večji molekularni masi, kompleksnejši tridimenzionalni zgradbi, molekularni heterogenosti in imunogenosti. Njihova poglavitna značilnost je specifičnost delovanja, zaradi česar netarčna tkiva ostanejo bolj ali manj nespremenjena, če ne vsebujejo enakih signalnih molekul kot tarčno tkivo. Zato so še pred leti biološka zdravila veljala za najvarnejša. V različnih raziskavah stranskih učinkov so odkrili doslej še neznane vloge nekaterih tarčnih molekul, kar je domnevo o selektivnosti, specifičnosti in varnosti tarčnih zdravil postavilo pod vprašaj. V zadnjih dveh desetletjih opažamo trend nagle rasti vlaganja v razvoj novih bioloških zdravil. Posledično je v teku mnogo raziskav, vsako leto pa tudi več na novo registriranih bioloških zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: biological drugs, signal molecules, target proteins, inflammatory mediators, monoclonal antibody

Biological drugs mostly differ from classical agents in their molecular mass, complex three-dimensional structure, molecular heterogeneity and immunogenicity. Moreover, the most important aspect of these agents is their capability of targeting specific signal molecules, consequently causing no or less damage to the non-targeted tissue. Hence, this fact led to widely accepted belief that biopharmaceutical drugs are among the safest on the market. During the conduct of different studies researchers found new physiological roles of targeted molecules that were previously unknown. These findings overruled the assumption about targeted therapy being selective and specific and made the researchers question their safety. Over the last two decades, there has been an exponential growth of investments into the development of new molecular therapies. Hence, there are a lot of studies underway and more targeted biologic drugs registered every year.

¹ Robi Kelc, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; robi.kelc@uni-mb.si

² Janja Topolovec, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

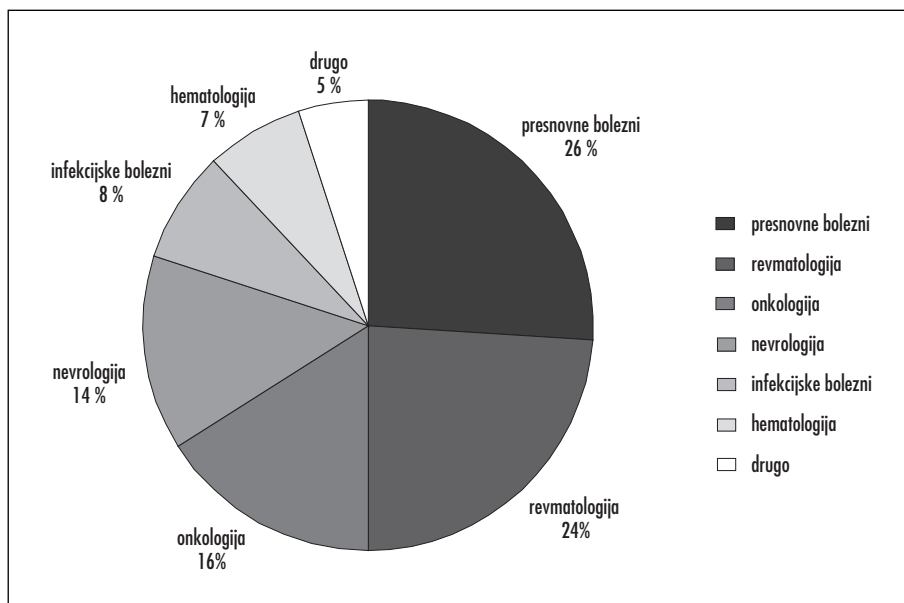
Z razvojem tehnologije rekombinantne DNA, avtomatiziranjem peptidne sinteze in proizvodnjo monoklonskih protiteles je farmacevtska biotehnologija razvila nove metode za proizvodnjo spojin proteinskega izvora, ki jih sicer zaradi omejene količine naravnih virov ni mogoče dobiti v zadostni količini ali pa je izkoriščanje iz naravnih virov, kot so celice, organi in tkiva, neekonomično oz. medicinskoetično sporno (1).

Razvoj sodobne biotehnologije se je začel leta 1953, ko sta James D. Watson in Francis Crick odkrila strukturo DNA, za kar sta devet let kasneje prejela tudi Nobelovo nagrado. 24 let za tem so raziskovalci v bakteriji prvič uspešno prevedli človeški genski zapis za rastni hormon v beljakovino. Leta 1982 je ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (angl. *Food and Drugs Administration*, FDA) odobril prvo biotehnološko zdravilo na svetu: rekombinantni humani inzulin (Humulin®). Štiri leta kasneje je bilo odobreno tudi prvo rekombinantno cepivo, in sicer za virus hepatitisa B. V naslednjih letih so na tržišče prihajala prva monoklonska protitelesa. Leta 1998 je biotehnološko zdravilo filgrastim

(Neupogen®), stimulirajoči faktor granulocitov, prvič doseglo prodajo milijardo ameriških dolarjev (1). Trenutno je na trgu več kot 200 bioloških zdravil za človeško uporabo, vsako leto pa se število novo registriranih bioloških zdravil in tudi spekter indikacij za njihovo uporabo veča (slika 1). Samo med letoma 2006 in 2010 je bilo odobrenih 58 novih zdravil, kar pomeni približno 13 novih bioloških zdravil letno (2).

Biološka zdravila delimo na tradicionalna in sodobna. Tradicionalna so pridobljena z izolacijo (učinkovine iz rastlin, človeška kri) ali s klasično biotehnologijo (antibiotiki, steroidi). Sodobna biološka zdravila so pridobljena s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA oz. s hibridno tehnologijo. Najširša opredelitev bioloških zdravil vključuje tako tradicionalna kot tudi sodobna in celo genska zdravila, ki so trenutno še v različnih fazah razvoja (4).

Bistvena prednost bioloških zdravil je njihova specifičnost delovanja, saj so bolj kot klasična zdravila usmerjena proti svoji terapevtski tarči. To je še posebej pomembno pri zdravljenju malignih obolenj, pri katerih so stranski učinki kemoterapije lahko zelo problematični (4).



Slika 1. Delež porabe tarčnih bioloških zdravil v svetu glede na terapevtsko področje (3).

Biološka zdravila se od klasičnih razlikujejo predvsem po večji molekulski masi, kompleksnejši tridimenzionalni zgradbi, molekulski heterogenosti in imunogenosti. Poleg tega jih je zelo težko v celoti ovrednotiti z običajnimi fizikalno-kemijskimi analitičnimi metodami in določiti njihovo biološko delovanje, ponovljivost njihovega proizvodnega procesa pa je odvisna od vseh stopenj proizvodnje. Teoretično lahko za katero koli terapevtsko področje razvijemo biološko zdravilo. Kljub temu je prioriteta usmerjena v področja, ki lahko zagotovijo ekonomsko pokritje vlaganj v izjemno zahteven razvoj (1).

SODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA IN GLOBALNO TRŽIŠČE

V letu 2009 se je vsota kapitala, vloženega v sektor bioloških zdravil, v primerjavi z letom 2008 z 21 milijard evrov povišala za 85 % na 39 milijard evrov. Projekcije so takrat kazale, da bi se dobiček od prodaje bioloških zdravil leta 2008 (12 milijard evrov) v naslednjih treh letih lahko potrojil (5). Vendar šte-

vilo registracij novih učinkovin v zadnjih letih upada. Med letoma 2006 in 2010 je na tržišče sicer prišlo 58 novih bioloških zdravil, a od teh le 25 novih učinkovin, kar je 5,5 na leto, medtem ko je bilo v istem obdobju prej letno odobrenih 8,6 novih učinkovin (2). Med 58 novo registriranimi zdravili je namreč skoraj polovica biološko podobnih zdravil ali pa takšnih, ki so bila registrirana že prej za drugo terapevtsko področje. Strokovnjaki zaradi izteka patentnih zaščit v prihodnjih letih napovedujejo razmah biološko podobnih zdravil na tržišču, ki je že leta 2007 v svetu presešlo vrednost milijardo evrov, do leta 2016 pa naj bi se to število povzpelo na 25 milijard evrov (6). Povečano povpraševanje po biološko podobnih zdravilih je pričakovati tudi na hitro rastočih azijskih trgih, predvsem na Kitajskem in v Indiji. V slednji je vrednost prodaje že v letu 2008 preseгла 1,4 milijarde evrov in na Kitajskem 7 milijard evrov. Tabela 1 prikazuje najboljše prodajana biološka zdravila, ki se jim bodo zaradi poteka patentne zaščite v prihodnjih letih na tržišču najbrž pridružila mnoga konkurenčna biološko podobna zdravila.

Tabela 1. Šest najboljše prodanih bioloških zdravil v letih 2009 in 2010, podatki o prodaji in izteku patenta na ameriškem, evropskem in azijskem trgu (9). EU – Evropska unija, ZDA – Združene države Amerike.

Nelastniško ime	Lastniško ime	Proizvajalec	Primarna indikacija	Prodaja v milijardah evrov v letu 2009	Prodaja v milijardah evrov v letu 2010	Potek patenta
infiksimumab	Remicade®	Johnson & Johnson, Merck, Mitsubishi, Tanabe	revmatološka obolenja	4,16	5,55	2011 (ZDA), 2014 (EU), 2014 (Japonska)
etanercept	Enbrel®	Pfizer, Amgen, Takeda	revmatološka obolenja	5,5	5,14	2012 (ZDA),
bevacizumab	Avastin®	Roche	rak debelega črevesa in danke	4,11	4,72	2019 (ZDA), 2018 (EU), 2020 (Japonska)
rituksimumab	Rituxan®	Roche	ne-Hodgkinov limfom	4,03	4,65	2016 (globalno)
adalimumab	Humira®	Abbott	revmatološka obolenja	3,81	4,51	2016 (ZDA), 2018 (EU), 2018 (Japonska)
trastuzumab	Herceptin®	Roche	rak dojke	3,49	3,82	2015 (ZDA), 2014 (EU), 2016 (Japonska)

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI MALIGNIH BOLENJIH

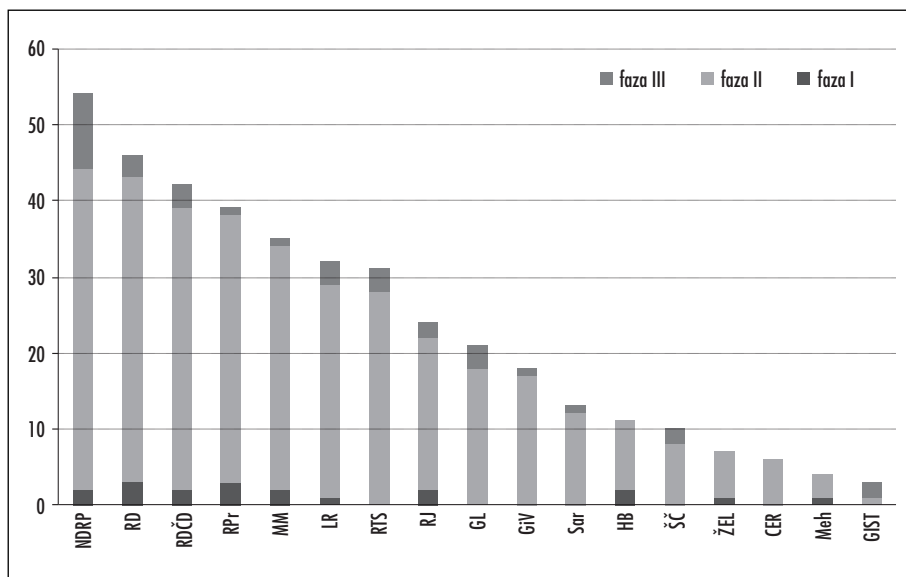
Pred letom 1950 je terapija malignih obolenj temeljila predvsem na kirurških intervencijah, nato je v šestdesetih vodilno vlogo lokalnega in regionalnega nadzora bolezni prevzela radioterapija. V sedemdesetih in osemdesetih letih 20. stoletja je prišlo do odkritij prvih kemoterapevtikov, ki pa jih velikokrat zaradi slabe uspešnosti zdravljenja in hudih stranskih učinkov regulatorne ustanove niso odobrile. Kljub temu sta odkritje cisplatina in razvoj karboplatina pomenila velik korak v sistemskem zdravljenju malignih obolenj. V osemdesetih letih je z namenom izboljšave omenjenih kemoterapevtikov prišlo do odkritja novih signalnih poti, odgovornih za regulacijo celičnih aktivnosti, kot so apoptoza, proliferacija in celično preživetje. To je pripomoglo k boljšemu razumevanju rakavih bolezni in pospešilo razvoj tarčnih zdravil. Slednja so korenito izboljšala zdravljenje teh obolenj. Mednje štejemo monoklonska protitelesa, majhne molekule, peptide in oligonukleotide (11). Nova zdravila za zdravljenje

malignih bolezni delujejo proti ravnim faktorjem, signalnim molekulam, proteinom celičnih ciklov, modulatorjem apoptoze in molekulam, ki spodbujajo angiogenezo, ter imajo širok spekter uporabe (slika 2) (12).

V okviru terapije malignih obolenj naj bi se tarčna zdravila od tradicionalnih citotoksičnih zdravil razlikovala zgolj po citostatičnem delovanju. Kljub vsemu se je v praksi pokazalo, da lahko nekatera povzročijo tudi tumorsko regresijo. Pomembna lastnost bioloških protirakavih zdravil je tudi specifičnost delovanja, zaradi česar zdrava tkiva ostanejo bolj ali manj nespremenjena, če ne vsebujejo enakih tarč kot tumorsko tkivo.

Trenutni razvoj tako temelji na molekularnih pristopih in tarčnih zdravilih, ki so usmerjena proti:

- celičnim signalnim prevodnim potem (tirozinske kinaze),
- znotrajceličnim signalnim kinazam (serin/treonin-kinaze),
- endotelnemu žilnemu rastnemu faktorju (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF),
- integrinom,



Slika 2. Število bioloških zdravil v različnih fazah razvoja glede na indikacijo, 2008. NDRP – nedrabcelični rak pljuč, RD – rak dojke, RDČD – rak debelega črevesa in danke, RPr – rak prostate, MM – maligni melanom, LR – ledvični rak, RTS – rak trebušne slinavke, RJ – rak jajčnikov, GL – gliom, GiV – rak glave in vratu, Sar – sarkom, HB – Hodgkinova bolezen, ŠČ – rak ščitnice, ŽEL – rak želodca, CER – rak materničnega vratu, Meh – rak mehurja, GIST – gastrointestinalni stromalni tumor.

- histonskim deacetilazam,
- stresnim proteinom 90 (angl. *heat shock protein 90*, HSP90)
- citokinom,
- popravljalnim mehanizmom DNA in
- gliomskim matičnim celicam.

Zaviralci tirozin-kinaz

Tirozin-kinaze so skupina proteinskih kinaz, ki igrajo pomembno vlogo pri prenosu signalov, vključenih v celično pomnoževanje, rast, preživetje, pritrjenost na podlago, gibljivost in diferenciacijo (15). Receptor za epidermalni rastni faktor (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) je pomembna tarča, saj gre pri mnogih rakavih obolenjih pogosto za napačno regulacijo te beljakovine (16). Obstaja več pristopov specifičnega delovanja na to tarčo, vključno z majhnimi molekulami zaviralcev tirozin-kinaze (angl. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI), monoklonskimi protitelesi in cepivi, ki so se že pokazali za učinkovite pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke, glave in vratu, dojke, trebušne slinavke in raka pljuč. Med temi sta najbolje raziskana erlotinib (Tarceva®) in gefitinib (Iressa®), oba reverzibilna TKI. Kljub posameznim uspehom pa npr. pri terapiji gliomov in glioblastomov študije ne dajejo zadovoljivih rezultatov. Možni vzroki za neuspeh tičijo v slabi prehodnosti krvno-možganske pregrade, prenizki koncentraciji učinkovine v tumorskem tkivu, hkratni aktivaciji več tirozin-kinaz in neodzivnosti na učinkovino. Ireverzibilni zaviralci EGFR utegnejo imeti boljši učinek predvsem na račun višje moči in koncentracije v možganih, kot se je že izkazalo pri terapiji nedrobnoceličnega raka pljuč.

Med učinkovinami, ki delujejo na celične signalne prevodne poti, velja omeniti še monoklonska protitelesa, usmerjena proti hepatocitnemu rastnemu faktorju (angl. *scatter factor/hepatocyte growth factor*, SF/HGF), katerega nivo je pri glioblastomih močno povečan in povezan tudi z visoko malignostjo. Kljub obetavni teoriji so dosedanji rezultati raziskav razočarali, vzroki za to pa so najbrž enaki prej opisanim. S podobnimi težavami se srečujejo tudi pri preizkušanju imatiniba, zaviralca receptorja trombocitnega rastnega faktorja (angl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR), pri katerem je že v pripravi druga

generacija (tandutinib, dasatinib) z izboljšanim prehajanjem v centralno živčevje (19).

Učinkovine, ki delujejo na serin/treonin-kinaze

Različne raziskave tarčnih učinkovin, ki delujejo na znotrajcelične signalne kinaze (zaviralci signalne poti PI3K/Akt, zaviralci protein-kinaze C, zaviralci Ras-mitogensko aktivirajoče protein-kinaze), za zdaj še niso pokazale klinične pomembnosti, mnoge pa so še v teku. Zaviranje signalne poti PI3K/Akt znižuje regulacijo aktivacije več tarč, med drugim sesalske tarče rapamicina (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), ki je serin/treoninska kinaza, odgovorna za celično rast, proliferacijo, gibljivost, preživetje in sintezo beljakovin. Sarolimus, zaviralec mTOR, je skupaj s svojimi analogi najnaprednejši zaviralec signalne poti PI3K/Akt. Kljub obetajočim predkliničnim študijam pa se v drugi fazi kliničnega preizkušanja v dveh raziskavah pri zdravljenju rekurentnega glioblastoma multiforme ni izkazal. Njegovo mesto bo v prihodnosti najbrž v kombinirani terapiji različnih rakavih obolenj.

Med zaviralci protein-kinaze C je najbolje raziskan enzastaurin, peroralni serin/treonin-kinazni zaviralec, ki klinično vzpodbudnih rezultatov za zdaj še ne daje, medtem ko je v teku več raziskav, v katerih proučujejo učinek enzastaurina v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki in obsevalno terapijo.

Učinkovine, usmerjene proti endotelnemu žilnemu rastnemu faktorju

Opažanja, da lahko rast tumorja spremlja tudi razraščanje žilja, segajo več kot stoletje v preteklost (23). Kloniranje žilnega endotelnega rastnega faktorja (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) leta 1989 je predstavljalo mejnik v razumevanju tumorske angiogeneze. VEGF namreč vzpodbuja angiogenezo preko več mehanizmov: od proliferacije endotelijskih celic, njihove povečane migracije in invazije do povečane prepustnosti že obstoječega žilja in kemotakse. Neodvisno od žilovtvornih lastnosti ima VEGF tudi neposredni avtokrini učinek na funkcijo tumorskih celic

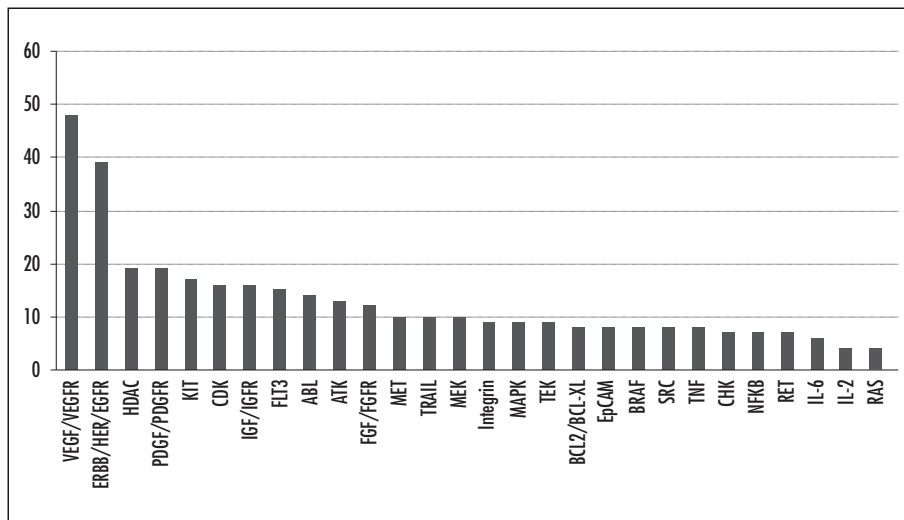
(preživetje, migracija, invazija) in zaviranje imunskega sistema (25).

Štirinajst let kasneje je to odkritje vodilo do razvoja bevacizumaba (Avastin®), prvega monoklonskega protitelesa, usmerjenega proti VEGF-A, ki je najpomembnejši v družini VEGF (23). Bevacizumab, humanizirano monoklonsko protiteleso, je najnaprednejša tarčna terapija za zdravljenje solidnih tumorjev. Je prvi zaviralec VEGF, ki ga je FDA leta 2004 odobrila za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke. Veže in nevtralizira vse humane izoforme VEGF-A in s tem preprečuje vezavo liganda na tirozin-kinazna receptorja 1 (angl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR1) in VEGFR2.

Na podlagi obetavnih izidov iz druge faze preizkušanja zdravila je Sandler s sodelavci v tretji fazi preizkušanja primerjal učinek kemoterapije s karboplatinom/paklitakselom in kombinacije teh z bevacizumabom pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč. Zara-

di izboljšane splošnega preživetja in ustavitve napredovanja bolezni je FDA leta 2006 kombinirano zdravljenje z bevacizumabom odobrila kot zdravilo izbora za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč.

Terapija z bevacizumabom je dala obetajoče rezultate tudi pri zdravljenju raka dojke. V tretji fazi so preizkušali bevacizumab v kombinaciji s kapecitabinom pri bolnicah, ki so že prej prejemale antraciklin in taksan ter se niso odzivale na zdravljenje s trastuzumabom. Ugotovili so signifikantno izboljšanje učinka terapije ob sicer enakem splošnem preživetju kot v kontrolnih skupinah. Raziskava, v kateri je Miller s sodelavci preučeval učinek bevacizumaba v kombinaciji s paklitakselom, je prav tako dala podobne rezultate. Medtem ko je to zadoščalo za ohranitev dovoljenja za uporabo bevacizumaba pri zdravljenju metastatskega raka dojke v Evropi, pa je FDA konec leta 2010 rak dojke umaknila s seznama indikacij za zdravljenje s tem zdra-



Slika 3. Število bioloških zdravil v kliničnih fazah razvoja glede na biološko tarčo leta 2008. VEGF – žilni endotelni rastni faktor, VEGFR – receptor VEGF, ERBB – homolog v-erb eritroblastnega virusnega onkogen, HER – receptor za humani epidermalni rastni faktor, EGFR – receptor za epidermalni rastni faktor, HDAC – histonska deacetilaza, PDGF – rastni faktor trombocitov, PDGFR – receptor PDGF, KIT – homolog v-kit Hardy-Zukerman 4 felinskega sarkomskega virusnega onkogen, CDK – ciklinsko odvisna kinaza, IGF – inzulinu podoben rastni faktor, IGFR – receptor IGF, FLT3 – fms tirozin-kinaza, ABL – c-abl onkogen 1, receptor tirozin-kinaze, FGF – fibroblastni rastni faktor, FGFR – receptor FGF, MET – met protoonkogen, MAPK – mitogen aktivirajoča proteinska kinaza, TEK – endotelna tirozin-kinaza TEK, BCL2 – B-celični limfom 2, BCL-XL – izredno velik B-celični limfom, EpCAM – epiteljska celična adhezivna molekula, BRAF – homolog v-raf murinskega sarkomskega virusnega onkogen, SRC – homolog v-src sarkomskega virusnega onkogen, TNF – tumorje nekrotizirajoči faktor, CHK – holinska kinaza, NFκB – jedrni faktor κB, RET – ret protoonkogen, IL-6 – interleukin 6, IL-2 – interleukin 2, RAS – družina onkogenov Ras.

vilom, saj se naj kljub vsemu ne bi izkazal kot varen in učinkovit način zdravljenja (29).

Bevacizumab so leta 2007 preizkusili tudi pri zdravljenju ledvičnega raka. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje bevacizumaba in interferona gama, so poročali o izboljššanem odzivu na zdravljenje in podvojenem učinku zaustavitve napredovanja bolezni v primerjavi z monoterapijo z interferonom. Po registraciji v Evropi leta 2007 je dve leti kasneje sledila odobritev uporabe bevacizumaba za zdravljenje ledvičnega raka tudi v ZDA.

Leta 2009 je FDA izdala dovoljenje za uporabo bevacizumaba tudi za zdravljenje glioblastoma multiforme, kar je temeljilo na izsledkih kliničnih raziskav, ki so skupno vključevale več kot 200 bolnikov. Pri 20–26 % bolnikov je prišlo do občutljivosti tumorja na zdravljenje, ki je trajala približno 4 mesece.

Proti VEGF je usmerjeno največ bioloških zdravil (slika 3). Med zaviralci sta tudi dve majhni molekuli: vatalanib in sorafenib (Nexavar®). FDA je uporabo slednjega odobrila leta 2007 za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma. Sorafenib učinkuje kot antagonist izooblik VEGFR2, VEGFR3 in PDGFR ter pomembnih onkogenov Kit in BRAF, ki kodirata serin/treoninske kinaze. Ker je mutacija BRAF prisotna v 69 % melanomskih celičnih linij, sorafenib trenutno preiskujejo v različnih fazah kliničnega preizkušanja pri bolnikih z metastatskim melanomom.

Vatalanib zavira VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, KIT in tirozin-kinazni receptor kolonizirajočega stimulirajočega faktorja-1 (CSF1R, poznan tudi kot c-Fms). V različnih raziskavah je pokazal ugodne učinke pri zdravljenju zasevajočega raka debelega črevesa in danke, kot je povzel Wagner s sodelavci, a za to indikacijo s strani upravnih ustanov še ni bil odobren (35).

Trenutno je v poteku razvoj novih tarčnih zdravil proti VEGF. Aflibercept se na VEGF-A veže s 100-krat višjo afiniteto kot bevacizumab, kljub temu pa preliminarni rezultati raziskav pri zdravljenju nedrobno-celičnega raka pljuč ter raka debelega črevesa in danke v primerjavi z njim niso pokazali bistveno boljšega učinka. Strokovnjaki za zdaj ocenjujejo, da bi aflibercept svoj nastop

na trgu lahko dočakal še v tem letu, in sicer kot drugi izbor pri terapiji raka debelega črevesa in danke (36).

Aromatazni zaviralci

Rak dojke je z 10 % tveganjem za zbolewnost glavni vzrok smrti žensk v zahodni populaciji. Večina rakov dojk je hormonsko odvisnih. Selektivni modulator estrogenskih receptorjev tamoksifen, ki je do zdaj predstavljal standardno terapijo, ne deluje samo kot estrogenski antagonist, temveč deluje tudi kot estrogenski agonist v smislu ohranjanja kostnih struktur. Aromatazni zaviralci zavirajo delovanje encima aromataze, ki pretvarja androgene v estrogene. Lin je v svojem poročilu povzel rezultate več mednarodnih raziskav, v katerih so se ti zaviralci pokazali za učinkovite in postali nova standardna terapija za hormonsko odvisne rake dojk. Dodaja, da so v sistemski raziskavi poti aktivacije estrogena ugotovili, da sta encima steroidna sulfataza in 17 beta-hidroksisteroid-dehidrogenaza tipa 1, ki imata oba pomembni vlogi pri sintezi estrogena, pomembni tarči pri zdravljenju raka dojke in sta v tem kontekstu dala vzpodbudne rezultate tudi v različnih predkliničnih raziskavah.

Pri 22 % rakov dojke prihaja do prekomerne ekspresije receptorja humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), ki je že leta tarča bioloških zdravil, tako monoklonskega protitelesa trastuzumaba (Herceptin®) kot tudi cepiva HER2 pertuzumaba (Omnitarg®). Med hormonsko odvisnimi raki dojk ima trojno negativni tumor (negativen za estrogenske in progesteronske receptorje ter HER2) slabo preživetje, zato so v nadaljevanju omenjene terapevtske izboljšave nujne. Lapatinib TKI (Tykerb®) deluje proti HER2 in EGFR ter posnema učinek trastuzumaba. V raziskavi Geyerja s sodelavci se je izkazalo, da to zdravilo v kombinaciji s kapecitabinom statistično značilno izboljša preživetje in prognozo bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke. Prihodnost tarčnega zdravljenja raka dojke se kaže predvsem v kombinaciji različnih terapij ter tudi v uporabi funkcionalne genomike in interferenčnih študij DNA.

Histonske deacetilaze

Histonske deacetilaze (HDAC) sodijo med novejšje molekularne tarče pri zdravljenju rakavih obolenj, ki so se v preteklosti že uporabljale pri zdravljenju nevroloških in psihiatričnih bolezni. HDAC odstranjuje acetilne skupine iz histonskih proteinov in s tem omogoča bolj zgoščeno nukleosomsko strukturo. Pri rakavih obolenjih prihaja do povišanega izražanja HDAC, kar naj bi vzpodbujalo kancerogenezo preko acetilacije in interakcije s ključnimi regulatorji transkripcije. Na tej osnovi je prišlo do razvoja majhnih molekul, ki ne zavirajo samo aktivnosti HDAC, temveč tudi rast, diferenciacijo in apoptozo tumorskih celic *in vitro* ter *in vivo* (40). Od odkritja natrijevega butirata se je pojavilo veliko zanimanje za razvoj zaviralcev HDAC. V različnih fazah kliničnega preizkušanja za zdravljenje hematoloških rakavih bolezni in solidnih tumorjev je trenutno vsaj 15 teh učinkovin (42).

Vorinostat (Zolinza[®]) je prvi zaviralec HDAC, ki ga je FDA na podlagi rezultatov dveh raziskav druge faze kliničnega preizkušanja leta 2006 odobrila za zdravljenje T-celičnega limfoma (43). Kasneje se je pokazalo izboljšanje stabilne bolezni ter delnih in popolnih remisij tudi pri zdravljenju B-celičnega limfoma.

Opravljenih je bilo tudi več raziskav, pri katerih so z vorinostatom zdravili bolnike z nedrobnoceličnim rakom pljuč, karcinomom ovarijskega jajnika, raka glave in vratu, dojke, prostate ter debelega črevesa in danke, pri katerih pa je prišlo do pogostega pojava neželenih stranskih učinkov, ki so učinkovitost in varnost postavili pod vprašaj.

Romidepsin (Istodax[®]) je drugi zaviralec HDAC, ki je bil s strani FDA za zdravljenje T-celičnega limfoma odobren leta 2009. Njegovo močno citotoksično aktivnost v različnih tumorskih celičnih linijah ter kasneje pri miših so ugotovili po tem, ko so sprva preizkušali njegove antibakterijske lastnosti. V nasprotju z vorinostatom se ob uporabi romidepsina pojavlja stranski učinek kardiotsičnosti, domnevno zaradi interakcije učinkovine s kalcijevimi kanali v celicah srčne mišice, kodiranimi z genom hERG (angl. *human Ether-à-go-go Gene*) (48).

Medtem ko sta vorinostat in romidepsin edina odobrena za klinično uporabo, pa je na

pohodu še mnogo drugih učinkovin, kot so mecetinostat, panobinostat, belinostat, etinostat in valproična kislina, v različnih fazah razvoja in kliničnih preizkušanj, ki bodisi kot monoterapija bodisi v kombinaciji predstavljajo obetavno skupino protirakavih učinkovin.

Zaviralci stresnih proteinov

Stresni proteini (angl. *heat shock protein*, Hsp) so šaperoni, ki sodelujejo pri pravilnem strukturiranju in funkciji t. i. klientnih proteinov, tudi nekaterih, ki igrajo vlogo pri nastanku in napredovanju različnih tumorjev. Tanespimicin je prvi zaviralec Hsp90, ki se veže nanj in sproži proteosomsko razgradnjo klientnih proteinov. Predklinične študije so pokazale občutno upočasnitev rasti celic gliomske linije *in vitro*, zdravilo pa trenutno vstopa v klinične faze preizkušanja pri bolnikih z možganskimi tumorji. Obenem se vzpodbudni rezultati kažejo tudi v raziskavah zdravljenja hepatocelularnega karcinoma, pri katerem pa je ena izmed težav tudi pojav hepatotoksičnosti (50–52).

Vsi modulatorji Hsp90, ki se vežejo na N-terminalni del vezavnega mesta, sprožijo prekomerno izražanje stresnih proteinov, kot so Hsp27, Hsp40, Hsp70 in Hsp90, fenomen, znan kot stresni odgovor. Transkripcijski faktor, odgovoren za indukcijo stresnih proteinov, je stresni faktor 1 (angl. *heat shock factor 1*, HSF1) in je normalno vezan na Hsp90 (54). Zaviralci, ki se vežejo na N-terminalni del, razgradijo kompleks Hsp-90HSF1, pri čemer pride do fosforilacije in translokacije HSF1 v jedro (55). Posledično se HSF1 veže na vezavne elemente stresnih proteinov in sproži transkripcijo stresnih genov. Ker stresni proteini zavirajo apoptozo in izboljšajo celično preživetje, lahko njihovo prekomerno izražanje v rakavih celicah zniža potencial zaviralcev Hsp kot protirakavih učinkovin.

Zaviralci popravljalnih mehanizmov DNA in genska terapija

Poli(ADP-riboza)-polimeraza (angl. *poly(ADP-ribose) polymerase*, PARP) je jedrni encim, ki signalizira prisotnost DNA ter prekinja in omogoča popravljalne mehanizme DNA.

V raziskavah se trenutno preizkuša osem zaviralcev PARP, ki temeljijo na dveh konceptih (57). V okviru prvega gre za preizkušanje po principu sintetične celične smrti z enim samim zaviralcem PARP pri bolnikih s pomanjkljivo homologno rekombinacijo, kot npr. pri tumorjih z mutacijo BRCA. Pri drugem konceptu gre za vpliv na celično učinkovitost popravljalnih mehanizmov napak DNA, povzročenih z različnimi kemoterapijami. V zadnjih letih je na podlagi poročil o aktivnosti zaviralcev PARP pri BRCA1- ali BRCA2-pozitivnem raku jajčnikov in dojke ter kombinacijskem zdravljenju s kemoterapevtiki pri trojno negativnem raku dojke zanimanje za razvoj teh učinkovin močno porastlo (57). AG014699 je bil prvi zaviralec PARP z dokazano klinično aktivnostjo pri zdravljenju napredovalega melanoma, medtem ko se preizkuša tudi v kombinaciji s karboplatinom, paklitakselom, cisplatinom in ciklofosfamidom (58, 59).

Olaparib je peroralni zaviralec PARP, ki je klinično učinkovitost v prvih in drugih fazah preizkušanja pokazal predvsem pri zdravljenju BRCA-pozitivnega raka dojke in ovarija, posebej v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Iniparib je prvi zaviralec PARP, ki je pokazal izboljšano preživetje (s 7,7 mesecev na 12,2 meseca) pri bolnicah s trojno negativnim rakom dojke in vstopil v tretjo fazo preizkušanja (57). Spodbudni so bili tudi prvi rezultati zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma pljuč, vendar so preliminarni izidi tretje faze preizkušanja za zdaj bolj ali manj razočarali (63).

Veliparib je zaviralec PARP, ki naj bi potencialno učinkovitost temozolomida, platine, ciklofosfamida in radioterapije na tumorskih modelih solidnih tumorjev in limfomov. Ker naj bi dobro prehajal krvno-možgansko pregrado, je njegov potencialni učinek zanimiv tudi za zdravljenje možganskih tumorjev.

Geni, ki so povezani z apoptozo tumorskih celic, so pogosto tarča pri genskem zdravljenju raka. Tako deluje zdravilo TNFerade, adenovirusni vektor, ki v tumorsko tkivo, kamor ga vbrizgamo, vnese gen za tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (angl. *tumor necrosis factor* α , TNF- α). To zdravilo je protein z močnim protitumorskim učinkom, ki pa je pre-

več toksičen za sistemsko uporabo. Sam vnos vektorja ne omogoča zadostne selektivnosti, saj se gen vključuje tudi v mnoge celice okolnega tkiva. Dodatno selektivnost so dosegli z uporabo na sevanje občutljivega promotora, zaradi česar se TNFerade izrazi le v tumorskih celicah, ki jih obsevamo.

Drugi proapoptotični geni, ki so bili testirani v genski terapiji raka, so: p53, p16/p27, FasL, kaspaze, Bax, Bak in apoptin. V rakave celice lahko vnesemo tudi samomorilne gene, kot sta timidin-kinaza virusa HSV in citozin-deaminaza (4).

VARNOST UPORABE BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Kljub razvoju selektivnih tarčnih zdravil v terapiji raka je zdravljenje rakavih obolenj še zmeraj v veliki meri odvisno od vsakega posameznika in njegovega odziva na zdravljenje. Iz različnih ocen je razvidno, da pride pri samo 30–40 % bolnikov z rakom do dejanskega kliničnega izboljšanja, pri še manj bolnikih (15–20 %) pa pride tudi do popolne ali daljše remisije.

Še pred leti so biološka zdravila veljala za najvarnejša zdravila z manj stranskimi učinkovi zaradi specifičnosti njihovega delovanja. Po več kot desetletju uporabe pa je o njihovi varnosti vedno več ugihanj. Izkazalo se je namreč, da se lahko ob zdravljenju z biološkimi zdravili pojavi cela vrsta stranskih učinkov.

V različnih raziskavah stranskih učinkov je prišlo do odkritij doslej še neznanih vlog nekaterih tarčnih molekul, kar je domnevo o selektivnosti, specifičnosti in varnosti tarčnih zdravil postavilo pod vprašaj. Sprva je vlada dala prepričanje, da zaviralci tirozin-kinaze selektivno vplivajo le na rakave celice. Kasneje se je izkazalo, da prihaja pri zaviranju tirozin-kinaz s trastuzumabom do pojava srčnega popuščanja, najbrž zaradi njegovega kardiotoksičnega učinka, ki naj bi sprožil znotrajcelični signalni odgovor po vezavi na membranski receptor HER2. Vpliv zaviralcev HER2 na kardiotoksičnost naj sicer ne bi bil velik, a bo za večjo gotovost treba počakati še na izsledke dodatnih raziskav. Trenutno je na tržišču registriranih skoraj 30 zaviralcev tiro-

zin-kinaze, več kot 100 pa se jih uporablja v kliničnih študijah.

Podoben primer se je pokazal pri zaviralcih angiogeneze, ki ne delujejo le na tumorske celice in žilje, temveč tudi na sproščanje vazodilatatorjev iz endotelnih celic. Arterijska hipertenzija je tako sorazmerno pogost neželen učinek zaviralcev angiogeneze.

Zaradi dobre klinične prakse je pri uvedbi novih razredov tarčnih zdravil potrebno natančno opazovanje in skrbna ocena stranskih učinkov ter natančno razumevanje vzročnih molekularnih mehanizmov za pojav le-teh.

ZAKLJUČEK

Kljub mnogim raziskavam, identifikaciji novih tarč in razvoju novih bioloških zdravil bo dogajanje na globalnem trgu bioloških zdravil v prihodnjih letih zaznamoval že omenjeni pojav biološko podobnih zdravil in biokemijske izboljšave že obstoječih v procesih posttranslacijske modifikacije. Slednja je postala temelj raziskav v biofarmaceutskem sektorju. Tehnološki napredek je v zadnjih 10–15 letih omogočil boljše razumevanje odnosa med

biokemijskimi modifikacijami proteinov z glikozilacijo, pegilacijo, acetilacijo itd. ter njihovimi funkcijami in posledičnim izboljšanjem specifičnih terapevtskih lastnosti mnogih bioloških zdravil. Hkrati je natančno poznavanje posttranslacijskih poti v mnogih evkariotskih celičnih tipih pospešilo razvoj različnih ekspresijskih sistemov, ki omogočajo izdelavo rekombinantnih proteinov s posttranslacijskimi profili, primernimi za humano uporabo. Ta napredek bo brez dvoma prispeval h kontinuiranemu razvoju mnogih bioloških zdravil naslednjih generacij z izboljšanimi terapevtskimi lastnostmi.

Nenehni razvoj in potekajoče raziskave na področju molekularne tarčne terapije predstavljajo priložnost za izboljšanje trenutnih terapevtskih možnosti pri zdravljenju raka-vih obolenj. Trenutno se resnična klinična vrednost tarčnih terapij še ocenjuje in dopolnjuje, v prihodnje pa bo glavna naloga iskanje najboljših kombinacij bioloških zdravil z adjuvantno terapijo za vsak tumor in posameznega bolnika. V tem oziru je cilj tarčne terapije in tudi obče medicinske stroke omogočiti čim boljše ciljno zdravljenje, hkrati pa ohranjati visoko kakovost življenja.

LITERATURA

- Štrukelj B, Kos J. Biološka zdravila. Od gena do učinkovine. 673th ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007.
- Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nat Biotechnol.* 2010; 28 (9): 917–24.
- Biopharmazeutika – Hightech im Dienst der Patienten [internet]. Berlin: VFA; 2010 [citirano 2011 Mar 16]. Dosegljivo na: <http://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/branche/biopharmazeutika-hightech-im-dienst-der-patienten.html>
- Kos J. Biološka zdravila pri raku. *Farm vestn.* 2009; 60 (2): 61–6.
- Scott Alex: Pharmaceuticals: Cash Injection for Biologic Drugs [internet]. New York (NY): Chemical Week Magazine; 2010 [citirano 2012 Jan 17]. Dosegljivo na: http://www.pfenex.com/file/chemical_week_magazine_feb.pdf
- ReportsandReports. The top 10 biosimilars players; positioning performance and SWOT analysis [internet]. Dallas (TX): SBwire. 2010 [citirano 2011 Jul 25]. Dosegljivo na: <http://www.sbwire.com/press-releases/sbwire-56584.htm>
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331 (19): 1286–92.
- Chakraborty C, Agoramorthy G. A special report on India's biotech scenario: advancement in biopharmaceutical and health care sectors. *Biotechnol Adv.* 2010; 28 (1): 1–6.
- Maggon K: World Best Selling Human Medicinal Brands 2010, Top Ten, Top Twenty, First Global Market Report. Results and discussion [internet]. New York (NY): Knol BETA; 2011 [citirano 2011 Jul 29]. Dosegljivo na: http://knol.google.com/k/krishan-maggon/top-ten-twenty-best-selling-drugs-2010/3fy5eowysuq3/141#Results_and_Discussion

10. Stoffel A. Targeted therapies for solid tumors: current status and future perspectives. *BioDrugs*. 2010; 24 (5): 303–16.
11. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (9): 714–27.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100 (1): 57–70.
13. Brunetto AT, Kristeleit RS, de Bono JS. Early oncology clinical trial design in the era of molecular-targeted agents. *Future Oncol*. 2010; 6 (8): 1339–52.
14. Quant EC, Wen PY. Novel Medical Therapeutics in Glioblastomas, Including Targeted Molecular Therapies, Current and Future Clinical Trials. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010; 20 (3): 425.
15. Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, et al. Cancer and genomics. *Nature*. 2001; 409 (6822): 850–2.
16. Bigner SH, Humphrey PA, Wong AJ, et al. Characterization of the Epidermal Growth-Factor Receptor in Human Glioma Cell-Lines And Xenografts. *Cancer Res*. 1990; 50 (24): 8017–22.
17. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying HQ, et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science*. 2007; 318 (5848): 287–90.
18. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in pre-clinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008; 27 (34): 4702–11.
19. Dai H, Marbach P, Lemaire M, et al. Distribution of STI-571 to the brain is limited by P-glycoprotein-mediated efflux. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304 (3): 1085–92.
20. Chang SM, Wen P, Cloughesy T, et al. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs*. 2005; 23 (4): 357–61.
21. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (23): 5294–304.
22. Butowski N, Lamborn K, Chang S, et al. Phase I/II Study of Enzastaurin (Enz) Plus Temozolomide (Tmz) and Radiation Therapy (Xrt) in Patients (Pts) with Glioblastoma Multiforme (Gbm) or Gliosarcoma (Gs). *Neuro-Oncology*. 2008; 10 (6): 1073–4.
23. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3 (5): 391–400.
24. Rafii S, Lyden D, Benezra R, et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (11): 826–35.
25. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8 (8): 579–91.
26. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (24): 2542–50.
27. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (4): 792–9.
28. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357 (26): 2666–76.
29. U.S. Food and Drug Administration: FDA News Release. FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label [internet]. Silver Spring MD: U.S. Food and Drug Administration; 2010 [citrano 2011 Dec 12]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237172.htm>
30. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370 (9605): 2103–11.
31. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (28): 4733–40.
32. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology*. 2009; 72 (14): 1217–22.
33. Amaravadi RK, Schuchter LM, McDermott DF, et al. Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (24): 7711–8.
34. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol*. 2010; 80 (5): 561–7.
35. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. 2009 Jul 8 [citrano 2011 Dec 26]. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005392.pub3/abstract>. Številka vpisa: CD005392.
36. Genetic Engineering & Biotechnology News. Regeneron and Sanofi-Aventis Report Positive Phase III mCRC Trial Data. New York: Genetic Engineering & Biotechnology News; 2011 [citrano 2011 Dec 12]. Dosegljivo na: <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/regeneron-and-sanofi-aventis-report-positive-phase-iii-mcrc-trial-data/81245067/>
37. Lin SX, Chen J, Mazumdar M, et al. Molecular therapy of breast cancer: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6 (9): 485–93.

38. Buzdar AU. Role of biologic therapy and chemotherapy in hormone receptor- and HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20 (6): 993-9.
39. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (26): 2733-43.
40. Federico M, Bagella L. Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies and solid tumors. *J Biomed Biotechnol* [internet]. 2011 [citirano 2012 Jan 17]. DOI:10.1155/peds.2011-475641. Dosegljivo na: <http://www.hindawi.com/journals/jbb/2011/475641/>
41. Kruh J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. *Mol Cell Biochem.* 1982; 42 (2): 65-82.
42. Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy. *J Cell Biochem.* 2009; 107 (4): 600-8.
43. Marks PA, Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol.* 2007; 25 (1): 84-90.
44. Crump M, Coiffier B, Jacobsen ED, et al. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in relapsed diffuse large-B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008; 19 (5): 964-9.
45. Blumenschein GR Jr, Kies MS, Papadimitrakopoulou VA, et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (Zolinza, suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs.* 2008; 26 (1): 81-7.
46. Bradley D, Rathkopf D, Dunn R, et al. Vorinostat in advanced prostate cancer patients progressing on prior chemotherapy (National Cancer Institute Trial 6862): trial results and interleukin-6 analysis: a study by the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trial Consortium and University of Chicago Phase 2 Consortium. *Cancer.* 2009; 115 (23): 5541-9.
47. Vansteenkiste J, Van Cutsem E, Dumez H, et al. Early phase II trial of oral vorinostat in relapsed or refractory breast, colorectal, or non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2008; 26 (5): 483-8.
48. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (32): 5459-68.
49. Sauvageot CME, Weatherbee JL, Kesari S, et al. Efficacy of the HSP90 inhibitor 17-AAG in human glioma cell lines and tumorigenic glioma stem cells. *Neuro-Oncology.* 2009; 11 (2): 109-21.
50. Breinig M, Caldas-Lopes E, Goepfert B, et al. Targeting heat shock protein 90 with non-quinone inhibitors: a novel chemotherapeutic approach in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 102-12.
51. Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Yoshioka T, et al. Suppression by heat shock protein 20 of hepatocellular carcinoma cell proliferation via inhibition of the mitogen-activated protein kinases and AKT pathways. *J Cell Biochem.* 2011; 112 (11): 3430-9.
52. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135 (6): 704-15.
53. Schmitt E, Gehrman M, Brunet M, et al. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol.* 2007; 81 (1): 15-27.
54. Shamovsky I, Nudler E. New insights into the mechanism of heat shock response activation. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65 (6): 855-61.
55. Guetouche T, Boellmann F, Lane WS, et al. Analysis of phosphorylation of human heat shock factor 1 in cells experiencing a stress. *BMC Biochem* [internet]. 2005 [citirano 2012 Jan 17]; 6 (4). DOI:10.1186/peds.1471-209164. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1079796/pdf/1471-2091-6-4.pdf>
56. Bagatell R, Paine-Murrieta GD, Taylor CW, et al. Induction of a heat shock factor 1-dependent stress response alters the cytotoxic activity of hsp90-binding agents. *Clin Cancer Res.* 2000; 6 (8): 3312-8.
57. Chen A. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer. *Chin J Cancer.* 2011; 30 (7): 463-71.
58. Plummer R, Lorigan P, Evans J, et al. First and final report of a phase II study of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, AGO14699, in combination with temozolomide (TMZ) in patients with metastatic malignant melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24 (18): 456s.
59. ClinicalTrials.gov: A study of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor PF-01367338 in combination with several chemotherapeutic regimens [internet]. Bethesda (MD): 2011 [citirano 2011 Dec 26]. Dosegljivo na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009190?term=PF-01367338&rank=1>
60. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010; 376 (9737): 245-51.
61. Gelman K, Hirte HW, Robidoux A, et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study in ovarian cancer patients and triple negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 suppl 15: a3002.
62. Kaye S, Kaufman B, Lubinski J, et al. Phase II Study of the Oral Parp Inhibitor Olaparib (Azd2281) Versus Liposomal Doxorubicin in Ovarian Cancer Patients with Brca1 and/or Brca2 Mutations. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (4): 372-9.
63. Spigel D, Harper PG, Hainsworth F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine/carboplatin with or without iniparib (BSI-201) in patients with previously untreated stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2011; 29 suppl 15: TPS220.

64. Kummar S, Chen A, Ji J, Zhang Y, et al. Phase I Study of ABT-888, a PARP Inhibitor, in Combination with Topotecan Hydrochloride in Adults with Refractory Solid Tumors and Lymphomas. *Cancer Res.* 2011; 71 (17): 5626–34.
65. Kummar S, Kinders R, Gutierrez ME, et al. Phase 0 clinical trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (16): 2705–11.
66. Donawho CK, Luo Y, Penning TD, et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (9): 2728–37.
67. Rasmussen H, Rasmussen C, Lempicki M, et al. TNFerade Biologic: preclinical toxicology of a novel adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human tumor necrosis factor alpha gene. *Cancer Gene Ther.* 2002; 9 (11): 951–7.
68. Coate LE, John T, Tsao MS, et al. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (10): 1001–10.
69. Mountzios G, Sanoudou D, Syrigos KN. Clinical Pharmacogenetics in Oncology: the Paradigm of Molecular Targeted Therapies. *Curr Pharm Design.* 2010; 16 (20): 2184–93.
70. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature Reviews Cancer.* 2007; 7 (5): 332–44.
71. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation.* 2008; 118 (1): 84–95.
72. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *New Engl J Med.* 2003; 349 (5): 427–34.

Prispelo 10. 1. 2011

Kristina Janežič¹, Mojca Z. Dernovšek²

Predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja

Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predmenstruacijski sindrom, predmenstruacijska disforična motnja, diagnostika, etiologija, zdravljenje

Večina žensk v rodnem obdobju ima določene fizične in psihične simptome v dneh pred menstruacijo. Med drugim navajajo slabo razpoloženje, anksioznost, razdražljivost, pomanjkanje energije, težave s koncentracijo, bolečine v prsih, občutek napihjenosti. Ko so simptomi moteči, jih označimo za predmenstruacijski sindrom oziroma predmenstruacijsko disforično motnjo, ko so zelo hudi in izrazito zmotijo normalno vsakodnevno delovanje posameznice. Točen mehanizem nastanka predmenstruacijskih motenj ni poznan. V članku bova predstavili različne teorije o patofiziologiji (vpletenost steroidnih hormonov, serotonergičnega sistema itd.), ki se pojavljajo v literaturi vse do danes. Sledi pregled možnih načinov zdravljenja, predvsem preko serotonergičnega sistema in preko osi hipotalamus–hipofiza–ovariji. V Evropi se predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja ne zdravita z zdravili, v Združenih državah Amerike, Kanadi in Avstraliji pa imajo obetavne rezultate z inhibitorji ponovnega privzema serotonina. Obstaja še veliko drugih načinov samopomoči, za katere pa ne obstaja vedno znanstvena podlaga. S člankom želimo tudi spodbuditi razpravo v slovenskem prostoru, da bi motnja v prihodnje manjkrat ostala spregledana ali njen pomen neupravičeno zmanjšan.

ABSTRACT

KEY WORDS: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, diagnosis, aetiology, treatment

Most women of reproductive age experience some psychological and physical symptoms during the final premenstrual and the initial days of the menstrual cycle. Common complaints include depressed mood, anxiety, irritability, lack of energy, difficulties with concentration, breast tenderness, and bloating. When the symptoms are mild, this is called premenstrual syndrome, while a more severe form of this condition which causes a substantial degree of functional impairment is called premenstrual dysphoric disorder. The paper presents various theories on the etiology and pathophysiology of these entities, along with different treatment options. Current treatments target the serotonergic system or the hypothalamus-pituitary-ovary axis. In Europe, premenstrual syndrome is not treated with drugs. However, doctors in the United States of America, Canada and Australia have reported good results in treating premenstrual disorders with serotonin reuptake inhibitors. Other treatment options are available as well, but evidence of their effectiveness is lacking. With this article, the authors wish to stimulate a debate in Slovene medical circles, so that in the future premenstrual disorders would get the attention they deserve.

¹ Kristina Janežič, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dr.janezic@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

UVOD

Večina žensk v rodni dobi ima enega ali več čustvenih ali fizičnih simptomov v predmenstruacijskem delu mesečnega ciklusa. V jakosti simptomov obstaja velika variabilnost. Ponavadi so blagi, pri 5–8% žensk pa so simptomi srednje močno ali zelo izraženi, tako da motijo normalno življenje, službene obveznosti in medosebne odnose. Te ženske imajo hujšo obliko predmenstruacijskega sindroma (PMS). Veliko žensk v tej skupini ima dovolj kriterijev za diagnozo predmenstruacijske disforične motnje (PMDM), ki je hujša oblika predmenstruacijskega sindroma. PMS in PMDM sta relativno pogosta pri ženskah v rodnem obdobju in izrazito vplivata na kvaliteto življenja, vendar se ju velikokrat ne jemlje resno, kaj šele, da bi ju zdravili.

V Mednarodni klasifikaciji boleznih 10 (MKB-10), ki jo uporabljamo pri nas, je navedena diagnoza predmenstruacijskega sindroma. V ameriškem Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV*, DSM-IV) pa hujših predmenstruacijskih motenj sploh ni. Diagnostični kriteriji obstajajo le za raziskovalne namene in samo za predmenstruacijsko disforično motnjo. Glede na prevalenco in močan vpliv na življenje velikega števila žensk bi bilo na mestu razmisliti o vključitvi teh dveh entitet

v klasifikacijo boleznih in resno pozornost nameniti njenemu zdravljenju.

DIAGNOZA

Šele sredi 80. let prejšnjega stoletja so na interdisciplinarni konferenci o PMS predlagali diagnostične kriterije za hujše oblike, ki jih je sprejel tudi Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj različice III (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III*, DSM III) (1). V začetku so stanje poimenovali »motnja pozne lutealne faze« (angl. *late luteal phase dysphoric disorder*), kar se je potem spremenilo v predmenstruacijsko disforično motnjo (angl. *premenstrual dysphoric disorder*, PMDD).

Za diagnozo PMDM je potrebno vse naslednje (tabela 1) (2):

- Prisotnost vsaj petih simptomov lutealne faze (glej tabelo 1), od katerih je vsaj en simptom motnja čustvovanja (simptomi 1–4).
- Bolnica mora vsaj dva ciklusa zaporedoma vsakodnevno beležiti svoje simptome, da se tako potrdi korelacija s ciklusom.
- Imeti mora težave pri vsakodnevnih opravilih/dejavnostih, na družbenem, službenem in čustvenem področju.
- Simptomi ne smejo biti poslabšanje druge psihiatrične bolezni.

Tabela 1. Kriteriji za diagnozo predmenstruacijske disforične motnje (2).

A) Simptomi se pojavijo v tednu pred menstruacijo in izvenijo v nekaj dneh po menstruaciji. Prisotnih mora biti vsaj pet od naslednjih simptomov, od tega vsaj eden od simptomov 1–4: <ol style="list-style-type: none"> 1. izrazito depresivno razpoloženje ali disforija 2. izrazita anksioznost ali napetost 3. izrazita čustvena labilnost 4. izrazita razdražljivost, jeza ali konfliktnost v odnosih 5. zmanjšano zanimanje za običajne aktivnosti 6. motnje koncentracije 7. izrazito pomanjkanje energije, utrujenost 8. izrazite spremembe apetita, prekomerno hranjenje ali povečana želja po določeni hrani 9. hipersomnija ali insomnija 10. občutek nemoči ali izgube nadzora 11. telesni simptomi (npr. napetost in bolečina v prsih, glavoboli, bolečine v sklepih in mišicah, občutek napihnjenosti)
B) Simptomi morajo očitno vplivati na delo, šolo, običajne aktivnosti ali medosebne odnose
C) Simptomi ne smejo biti poslabšanje kake druge motnje
Č) Kriteriji A, B in C morajo biti potrjeni s prospektivnim vsakodnevnim samoocenjevanjem vsaj skozi dva zaporedna ciklusa

Naštetih kriterijev so povzeti po DMS-IV, in sicer so zaenkrat raziskovalni kriteriji. To pomeni, da so strožji, da se izognemo lažno pozitivnim rezultatom. Zato veliko žensk omenjenim kriterijem ne zadosti, kljub temu da imajo pomembne simptome med ciklusom. Pričakujemo lahko, da bo odstotek žensk, ki bodo upravičene do diagnoze PMDM, zagotovo porasel, ko bodo kriteriji prirejani za klinično rabo.

Na *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) so srednje ali močno izražen PMS definirali kot prisotnost vsaj enega psihološkega ali fizičnega simptoma, ki povzroči izrazite težave v vsakodnevem življenju in je potrjen z beleženjem simptomov v določenem času (3).

Za postavitev diagnoze je ključna anamneza. Pomembno je, da bolnici povemo, da za postavitev diagnoze ni potreben fizični pregled, niti ne obstajajo laboratorijski testi, ki bi nam bili v pomoč. Zato je njeno sodelovanje še toliko pomembnejše. Ključna je dobra anamneza, včasih je potreben ginekološki pregled in v nekaterih primerih psihiatrična obravnava.

V anamnezi moramo razjasniti, kateri so vodilni simptomi, kako se simptomi pojavljajo glede na ciklus (in če obstajajo kakšni simptomi, ki se pojavljajo neodvisno od ciklusa), ter kateri simptomi so moteči. Bolnici lahko damo posebne samoocenjevalne obrazce, v katere vpisuje simptome, čas pojavljanja in njihovo intenziteto. To omogoči zdravniku, da določi jakost simptomov ter hkrati, da izloči kot možen vzrok poslabšanje druge duševne motnje. Spremljanje simptomov je pomembno tudi za oceno učinkovitosti zdravljenja.

Zaradi močne povezave med PMS/PMDM in raznimi travmatičnimi dogodki ter spolno zlorabo moramo povprašati po socialnem stanju bolnice in njeni osebni anamnezi (4-9). Ker so motnje razpoloženja in anksioznost povezane z uporabo nelegalnih drog, je treba povprašati tudi po tem (10). Da lahko postavimo diagnozo PMS/PMDM, moramo najprej izključiti druge bolezni, kot so depresija, distimija, generalizirana anksiozna motnja in hipotiroidizem.

KLINIČNA SLIKA

Paleta simptomov PMS/PMDM je široka. Delimo jih lahko na (11):

- afektivne simptome (npr. depresija, žalost, vznemirjenost, napetost, razdražljivost, zaskrbljenost, jokavost, nemir, jeza, osamljenost, spremembe v apetitu in spolnem življenju, nihanje v počutju, zapiranje vase, čustveni izlivi itd.);
- kognitivne motnje (npr. težave s koncentracijo, zmanjšana uspešnost, zmedenost, pozabljenost, nagnjenost k nesrečam itd.);
- zadrževanje tekočin (npr. občutljivost in povečanje dojk, pridobivanje telesne teže, napihnjenost in otekanje trebuha, otekanje okončin itd.);
- drugi somatski simptomi (npr. utrujenost, vrtoglavica, slabost, nespečnost, bolečine, glavobol ali migrena, bolečine v križu, bolečine v prsih, krči v trebuhu, bolečine v mišicah, pojavljanje labialnega herpesa itd.).

V veliki študiji, ki je zajela 4.085 žensk v rodnem obdobju iz različnih evropskih držav, so preverjali pogostnost 23 različnih predmenstruacijskih simptomov. Najpogostejši so bili napet trebuh, trebušni krči in bolečina v trebuhu, boleče prsi, razdražljivost in nihanja razpoloženja (12).

Simptomi lahko trajajo od nekaj dni do dveh tednov. Tipično je, da se znatno poslabšajo ali nastopijo 6 dni pred nastopom menstruacije, najbolj izraziti pa so dva dni pred menstruacijo. Kažejo se predvsem kot jeza in razdražljivost, ki obe nastopita nekoliko prej kot ostali simptomi (13). Čeprav se simptomi lahko nadaljujejo v naslednji cikel, pa je za diagnozo PMDM potrebno, da v predovulatornem obdobju ženske nimajo simptomov. Pojavljanje simptomov se iz meseca v mesec ponavlja.

PMDM se pojavlja pri ženskah vsega sveta, ne glede na socialni status, stopnjo izobrazbe, prehrabene navade, fizično aktivnost, kulturne ali rasne značilnosti, stališče o menstruaciji ali osebnostne lastnosti. Psihološki in socialni dejavniki pa vplivajo na izraženost in doživljanje simptomov. Evropejke in Američanke pogosteje navajajo psihične simptome, pripadnice drugih narodov, na katerih so bile narejene študije (npr. Kitajke in Nigerijke),

pa tožijo predvsem zaradi telesnih simptomov (17). Zadovoljnost s spolnim življenjem je pri ženskah s PMS nekoliko zmanjšana, pri ženskah s PMDM pa niso našli bistvenih razlik z zdravo populacijo, vendar je bil vzorec majhen (18).

Na voljo so različne ocenjevalne lestvice, vse pa sledijo raziskovalnim kriterijem po DSM-IV.

POGOSTNOST PREDMENSTRUACIJSKIH SIMPTOMOV

Populacijska pogostnost predmenstruacijskih simptomov je bila ocenjena predvsem v retrospektivnih študijah. Na te rezultate seveda lahko vpliva nenatančno navajanje težav iz preteklosti, vendar so skladni z rezultati epidemioloških študij, ki so uporabljale prospektivni pristop. Te študije so pokazale, da ima 2–8% žensk v Združenih državah Amerike (ZDA) in Evropi srednje do zelo močne simptome.

Študija, ki je zajela japonske ženske, je pokazala, da ima 95% žensk predmenstruacijske simptome; srednje do močno izraženi so bili pri 5,3%, PMDM pa je bil prisoten pri 1,2% (27). Prospektivna longitudinalna študija je pri Nemkah ugotovila 5,8% prevalenco PMDM ter 18,6% prevalenco simptomov, ki pa niso zadostili kriterijem in zato niso dobile diagnoze PMDM večinoma zato, ker niso navajale motenj v vsakodnevnem funkcioniranju. Pogostnost se med 24-mesečnim sledenjem ni bistveno spremenila. Incidenca v življenju je bila 7,4% (22). Nekatere študije navajajo, da naj bi do 20% žensk v rodni dobi imelo klinično pomembne simptome (22).

Motnja se lahko pojavi kadarkoli v rodnem obdobju ženske. Bolnice, ki poiščejo pomoč, so najpogosteje stare okrog 30 let. Težko je reči, ali je v tem obdobju incidenca največja, težje prenašajo simptome ali pa si lažje priznajo, da potrebujejo pomoč. Pomoč poišče 5–8% žensk, 2% jih potrebuje bolniški stalež (28).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Za potrditev diagnoze je torej treba spremljati simptome in njihovo intenziteto vsaj skozi

dva mesečna ciklusa. Po dvomesečnem samoocenjevanju se lahko izkaže, da gre v resnici za kakšno drugo psihiatrično motnjo, saj se številne bolezni v predmenstruacijskem obdobju pogosto poslabšajo (depresija, nevrotiske in somatoformne motnje, bulimija, boleznin odvisnosti, osebnostne motnje). Tudi pri nekaterih organskih boleznih se lahko disfорија in utrujenost poslabšata v predmenstruacijskem obdobju (endokrine motnje, sistemski lupus, anemije, različne okužbe) (2).

KOMORBIDNOST IN POVEČANO TVEGANJE ZA DRUGE MOTNJE RAZPOLOŽENJA

Obstajajo različni vzorci komorbidnosti. Bolnica ima lahko neko drugo psihiatrično motnjo v nekem drugem življenjskem obdobju (pridružene motnje v celotnem življenju) ali pa ima drugo psihiatrično ali drugo zdravstveno stanje, ki se kaže istočasno, a neodvisno od predmenstruacijskih simptomov (istočasno prisotno pridruženo motnjo). In nena zadnje: lahko ima spremljajočo psihiatrično ali drugo bolezen, ki se pred menstruacijo poslabša.

Ocene pogostosti pridruženih motenj v celotnem življenju za PMS in druge razpoloženske motnje variirajo med 30 in 70%. Četudi vzamemo v zakup, da je prevalenca razpoloženskih motenj v populaciji zelo visoka (vsaj 30% žensk doživi v življenju vsaj eno blago, zmerno ali hudo depresivno epizodo), je ta korelacija s PMS zelo visoka. Možno je, da so te ocene previsoke, saj se simptomi deloma tudi prekrivajo. Tveganje za perimenopavzno in poporodno depresijo je večje pri ženskah, ki imajo PMS. Vzrok za to bi lahko bil v povečani občutljivosti na spremembe koncentracij spolnih hormonov. Tudi anksioznost je pogostejša, tveganje za veliko depresivno epizodo kdajkoli v življenju pa povečano pri ženskah, ki imajo PMS. Ženske s PMS imajo podobno kot ženske s panično motnjo povečano nagnjenost k paničnemu odgovoru, ko jih izpostavimo sredstvom, ki sprožijo panični odgovor (npr. laktat ali ogljikov dioksid). To nakazuje, da imata motnji vsaj deloma iste patofiziološke mehanizme.

ETIOLOGIJA

Etiologija zaenkrat ni znana; obstajajo različne teorije in možno je, da se vzroki prepletajo. Glede na to, da se vsaj blagi predmenstruacijski simptomi pojavljajo pri večini žensk v rodnem obdobju, gre bolj za fiziološki kot patološki pojav in bi lahko imel korenine v evoluciji (40). Pri nižje razvitih vrstah sta v predovulatornem obdobju, ko je estrogen visok, seksualna dovzetnost povečana in agresivnost zmanjšana; tovrstna nihanja estrogena naj bi služila spodbujanju parjenja. Razi-skava na samičkah glodavcev je pokazala, da je agresija vezana na ciklus v povezavi z večjo občutljivostjo na spremembe v ravni estrogena in progesterona.

Iz sociokulturnih in zgodovinskih razlogov so ženske v preteklosti rodile večkrat, večkrat in dlje so dojile, poleg tega so bile pogosto podhranjene. Vse to je privedlo do daljših obdobij amenoreje, kar je ženske varovalo pred ciklusi nihajočih ravni estrogena in progesterona ter s tem povezanih simptomov PMS/PMDM (45).

Steroidi in njihovi metaboliti

Simptomatika PMS je vezana na faze ciklusa in to je napeljalo raziskovalce, da so začeli razmišljati o vlogi gonadnih hormonov v patofiziologiji PMS. To hipotezo potrjujeta dejstva, da v anovulatornih ciklusih ženske nimajo simptomov in da simptomi popolnoma izginejo po ovariektomiji ali ob uporabi inhibitorjev ovulacije in da se ponovno pojavijo ob dodajanju nadomestnih hormonov.

Natančni mehanizmi, kako spremembe v proizvodnji gonadnih hormonov vplivajo na izražanje simptomatike PMS/PMDM, niso poznani. Obstajajo teorije, po katerih naj bi bila vpletena tako genomska kot tudi ne-genomska vpliv steroidnih hormonov (60).

Za pozno lutealno fazo je značilen padec koncentracije progesterona. Številni raziskovalci zato menijo, da je ravno padec v koncentraciji progesterona tisti, ki sproži predmenstruacijske simptome. To povezujejo s spremembami gamaaminobutirčne kisline (GABA) in progesteronskih metabolitov v osrednjem živčevju, ki vplivajo na GABA-A receptorski kompleks. Proti tej teoriji govori dejstvo, da nastopijo simptomi pri mnogih

ženskah ob začetku ovulacije in v zgodnji lutealni fazi, torej preden se padec v koncentraciji progesterona sploh zgodi (66). Poleg tega je dnevna doza progesterona pri ženskah, pri katerih so z agonisti gonadoliberina (angl. *gonadotrophin releasing hormone*, GnRH) prekinili endogeno hormonsko aktivnost, sprožila simptome (sicer z manjšo zamudo) (59). Če bi bil padec v koncentraciji progesterona v lutealni fazi sprožilni dejavnik za PMS, bi bilo dodajanje progesterona v tej fazi ciklusa učinkovito zdravljenje, kar pa ne drži (67).

Tako je videti bolj obetavna druga teorija, po kateri je sprožilni dejavnik predovulatorni vrh estradiola ali postovulatorno povišanje koncentracije progesterona ali oboje. Ta teorija pa še vedno ne pojasni, zakaj se začnejo simptomi pri nekaterih ženskah z nastopom ovulacije, pri drugih pa šele v pozni lutealni fazi (66).

Pomen progesterona v primerjavi z estrogenom za sprožitve simptomov ostaja nepojasnjeno. Rezultati pri postmenopavzalnih ženskah, ki jemljejo hormonsko nadomestno terapijo, nakazujejo na to, da je progesteron tisti, ki sproži disforijo. Pri ženskah s perimenopavzno depresijo ima estrogen antidepresivni učinek (69). Dnevi ciklusa, v katerih se simptomi pojavijo, so tisti, ko je koncentracija progesterona višja od koncentracije estrogena. Po drugi strani pa estradiol enako učinkovito kot progesteron sproži simptome podobne PMS (59) in estrogenska komponenta hormonske nadomestne terapije lahko okrepi disforijo, ki jo povzroči progesteron (70). Poleg tega naj bi dodajanje estrogena v lutealni fazi poslabšalo predmenstruacijske simptome; dodajanje antagonista estrogena v lutealni fazi pa naj bi zmanjšalo predmenstruacijsko bolečnost dojk (71–72).

Pomemben je podatek, da med simptomatskimi in asimptomatskimi ženskami ni razlik v produkciji gonadnih steroidov (73). To nakazuje na to, da je PMS bolj verjetno odraz povečane odzivnosti na normalne nihajoče koncentracije teh hormonov. Eksogeni gonadni steroidi so tako sprožili simptome, podobne simptomom PMS, pri ženskah, ki so imele tudi sicer PMS, ne pa pri kontrolni skupini (ženskah brez PMS). Obe skupini sta predhodno prejemali inhibitor ovulacije (59).

Alopregnanolon

V patofiziologijo PMS/PMDM naj bi bile vpletene tudi spremembe koncentracije pregnanolona, ki je metabolit progesterona. Gre za nevroativni steroid z inhibitorno funkcijo. Veže se na receptor GABA-A in ima anksiolitični, sedativni in antiepileptični učinek. Tako kot pri progesteronu tudi raven alopregnanolona niha med ciklusom (74). Nekatere študije so pri simptomatskih ženskah našle nižje vrednosti kot pri zdravi populaciji, spet druge niso našle razlik (74–76). Študija, kjer so želeli preveriti, ali ima intravenski odmerek alopregnanolona anksiolitični učinek na ženske s PMS/PMDM, ni dala pozitivnih rezultatov (77).

Druge hormonske razlike

Poleg spolnih hormonov naj bi vlogo igrali tudi ščitnični hormoni, saj je pri ženskah s PMS večja razlika v njihovih koncentracijah. Tako kot pri anksioznosti in razpoloženskih motnjah so opazovali spremembe v cirkadianem ritmu. Nekatere študije kažejo na to, da absolutne vrednosti hormonov, kot so melatonin, kortizol, tiotropin (TSH) in prolaktin, niso spremenjene, čas njihovega izločanja pa je lahko spremenjen pri ženskah s PMS (80).

Vloga neurotransmiterjev

Osnovni znaki PMS so povezani s počutjem in obnašanjem in to pomeni vpletenost možganov. Spolni hormoni prehajajo krvno-možgansko pregrado. V številnih regijah možganov, ki nadzorujejo čustva in obnašanje, vključno s hipotalamusom in amigdalama, je veliko receptorjev zanje (66).

Serotonergični sistem

Serotonin je neurotransmiter, ki vpliva na razpoloženje in obnašanje. Zdravila, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema, pri ljudeh delujejo antidepresivno, zmanjšajo pa tudi anksioznost. Njegovo vpletenost v regulacijo razpoloženja in obnašanja potrjujejo tudi genetske študije in študija, ki je z uporabo pozitronske emisijske tomografije (PET) dokazala manjšo vezavno sposobnost za serotonin med hudo depresivno epizodo. Pri žen-

skah s PMS je nižja koncentracija serotonina povezana s hujšimi simptomi.

Serotonin naj bi moduliral ali zmanjšal učinek spolnih hormonov na obnašanje. Tako se zmanjšanje serotonina pri glodavcih kaže s povečanjem agresivnosti in spolne aktivnosti. Zmanjšan libido je najverjetneje najpogostejši stranski učinek dolgotrajnega jemanja inhibitorjev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Gonadni hormoni bi lahko vplivali na razpoloženje preko njihovega učinkovanja na serotonergični sistem, kot je bilo pokazano v študijah na glodavcih in nečloveških primatih.

Zgoraj našeta dognanja kažejo na to, da bi serotonin lahko imel pomembno vlogo v patofiziologiji PMS. To potrjujejo tri dejstva (93–107):

- Predmenstruacijske simptome učinkovito zmanjšujejo tako SSRI kot druga zdravila, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema, in sicer snovi, ki sproščajo serotonin, prekursor serotonina in agonist serotoninskega receptorja.
- Motnja v serotonergičnem prenosu, ki jo povzroči dieta brez triptofana ali antagonist serotoninskega receptorja, sproži nastanek simptomov.
- Pri ženskah s PMS najdemo motnje v serotonergičnem prenosu termanjšo gostoto receptorskih kompleksov za ponovni privzem serotonina kot pri zdravih ženskah.

GABA, glutamat, beta-endorfini

Nevrotransmiter GABA, ki je inhibitorna aminokislina, naj bi bil povezan s PMS. Nekateri metaboliti progesterona namreč interagirajo z GABA-A-receptorjem; odzivnost tega receptorskega kompleksa naj bi bila pri ženskah s PMS spremenjena v primerjavi s kontrolno skupino (62, 63, 108).

Ni znano, ali lahko modulacija GABA-A aktivnosti zmanjša simptome in ali imajo ženske s PMS abnormalno produkcijo progesteronskih metabolitov, ki vplivajo na GABA-A. Večina raziskovanj o vlogi GABA v patofiziologiji PMS temelji na predpostavki, da predmenstruacijski simptomi nastopijo zaradi padca progesterona, predpostavki, v katero sedaj mnogi dvomijo.

Zaradi interakcij med GABA in serotonergičnimi nevroni se teoriji o vplivu GABA in serotonina v patofiziologiji PMS ne izključujeta. Številni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SRI), ki so učinkoviti v PMS, vplivajo tudi na proizvodnjo encimov, ki sodelujejo v proizvodnji progesteronskih metabolitov, ki modilirajo GABA-A receptorje.

Med ciklusom koncentracija ekscitatornega nevrotransmiterja glutamata niha tako pri simptomatskih kot asimptomatskih ženskah, vendar naj bi bile simptomatske ženske bolj občutljive na te ciklične spremembe (117).

Pri ženskah s PMDM so našli nižje koncentracije kortizola in beta-endorfinov v različnih fazah ciklusa (118).

GENETIKA, DEJAVNIKI TVEGANJA

Študije na dvojčicah nakazujejo dedno nagnjenost za PMS in PMDM. Asociacijske raziskave kažejo na možnost vpliva gena, ki kodira serotoninski 5-HT1A receptor, polimorfizma v genu za serotoninski prenašalec ter ravno tako potencialni vpliv alelnih variant alfa gena za estrogenski receptor (ESR1) (35, 122, 123).

Visok indeks telesne mase, stres in travmatični dogodki naj bi bili dejavniki tveganja za PMS in PMDM (6, 7, 19, 124–126). Zaradi doživetja ali doživljanja travmatičnih ali stresnih dogodkov naj bi se ženske slabše neustrezno odzivale na stres in so tudi bolj nagnjene k odvisnostim (7, 127).

PATOFIZIOLOGIJA SOMATSKIH SIMPTOMOV

V sklopu PMS govorimo tudi o številnih somatskih simptomih – napetost in občutljivost v prsih, napetost in napihnjenost v trebuhu, otekanje ter bolečine v mišicah in sklepih. Ni znano, ali so ti simptomi posledica zmanjšane tolerance za fizično slabo počutje ali pa jih povzročijo spremembe v tkivih na periferiji, ki se odzovejo na hormonske spremembe.

Rezultati nekaterih zgodnjih študij o patofiziologiji predmenstruacijskega otekanja so nakazovali na vlogo aldosterona in deoksikortikosterona, ki je prekurzor aldosterona. Novejše študije kažejo na motnje v mehanizmih urav-

navanja tekočinskega ravnovesja v lutealni fazi pri simptomatskih ženskah (129). S študijami niso dokazali, da bi pri ženskah, ki navajajo te simptome, prišlo do zadrževanja vode ali povečanja prsi.

ZDRAVLJENJE

Ženske pogosto niti ne poiščejo pomoči, saj menijo, da težave niso ozdravljive. Napačna je tudi drža javnosti in zdravnikov, ki menijo, da so te težave normalne in se z njimi ni treba posebej ukvarjati. Osredotočili se bomo na zdravljenje hudega PMS in PMDM. Predlaganih in preizkušenih je bilo že veliko različnih snovi, vendar je bila do sedaj s študijami dokazana učinkovitost le nekaterih. Pomembno je, da tudi zdravila, ki so učinkovita, niso enako učinkovita pri vseh simptomih.

Zdraviti začnemo šele potem, ko smo opredelili, da gre res za PMDM, in izključili druge telesne in duševne motnje. Z vsakodnevnim beleženjem intenzivnosti simptomov spremljamo uspešnost zdravljenja.

Inhibitorji ponovnega privzema serotonina

Številne klinične študije so dokazale učinkovitost SRI pri zdravljenju PMS/PMDM. Izboljšanje je bilo zaznati pri 60–90% prejemnic zdravil in pri 30–40% žensk, ki so prejemale placebo (134). SRI izboljšajo tako razpoloženjske kot somatske simptome ter tudi kvaliteto življenja in delovanje v vsakodnevem življenju. Raziskovalci menijo, da bi morali biti SRI prvo zdravilo izbora pri zdravljenju PMDM s hudimi razpoloženskimi motnjami (145).

Naslednji SRI so bili dokazano učinkoviti (136–142, 146–163):

- serotonergični triciklični antidepresiv klomipramin;
- selektivni SRI citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin in sertralin;
- inhibitor privzema serotonina in noradrenalina venlafaksin.

Manjša študija je potrdila tudi učinkovitost duloksetina, ki je inhibitor privzema serotonina in noradrenalina (164). SRI so bolj učinkoviti za zdravljenje PMS kot pa antidepresivi, ki delujejo pretežno na noradrenergični

prenos, kar govori za to, da vpliv SRI ni samo antidepresivni. To potrjuje tudi dejstvo, da začnejo delovati SRI pri običajni depresivni motnji v nekaj tednih po začetku jemanja, v primeru PMS pa začnejo SRI delovati že prej. Zaradi tega tudi ni potrebno stalno jemanje, temveč zadostuje intermitentna shema jemanja od sredine ciklusa do menstruacije, tj. v lutealni fazi. To je za ženske manj obremenjujoče in hkrati cenejše. Sertralin, fluoksetin, citalopram, paroksetin in klomipramin so se vsi izkazali kot učinkovite v intermitentnem doziranju (144, 147, 148, 154, 155, 157, 158, 159–161). Podatki kažejo, da so že kratka obdobja jemanja učinkovitejša od placeba. Po novi obetavni strategiji jemanja, ki se preizkuša, začnejo ženske jemati SRI ob nastopu simptomov in nehajo jemati ob začetku menstruacije ali znotraj treh dni po začetku menstruacije. Klinične izkušnje kažejo, da ima večina žensk raje intermitentno kot stalno shemo jemanja. Intermitentno zdravljenje s SRI pa je videti manj učinkovito za somatske kot pa razpoloženske simptome in manj učinkovito za somatske simptome, kot je kontinuirano zdravljenje.

Stranski učinki SRI so večinoma blagi. V prvih dneh zdravljenja je pogosta slabost, ki pa izgine v nekaj dneh. Večinoma se ne pojavi, čeprav bolnica jemlje zdravila intervalno (157). Tudi zmanjšan libido in anorgazmija sta pogosta, pogosto vztrajata v času jemanja zdravila, nista pa prisotna v času brez zdravljenj v intermitentni shemi (87). Na SRI bolnice ne razvijejo odvisnosti, vendar občutijo nekatere posameznice prekinitvene simptome, če prenehajo jemati zdravila kar naenkrat. Če se SRI jemljejo intermitentno, se prekinitveni simptomi pojavijo zelo redko, kar govori za to, da sta dva tedna zaporednega jemanja prekratka doba, da bi se lahko razvila odtegnitvena reakcija.

SRI so odobreni za zdravljenje PMDM v ZDA, Kanadi in Avstraliji, vendar ne v Evropi. Fluoksetin je sicer bil odobren v štirih evropskih državah, vendar so ga potem prepovedali. Razlog naj bi bil, da ne obstajajo jasna meja med srednje močnim PMS in PMDM in da bi odobritev SRI za zdravljenje PMDM lahko vodila v nepotrebno medikalizacijo blagih primerov. Poleg tega je PMDM kronično stanje, ki lahko traja dolga leta in zaenkrat še ni

bilo dolgoročnih študij. Isti argumenti bi se lahko uporabili za druge kronične motnje, za katere pa so SRI vseeno bili odobreni in se množično uporabljajo (npr. generalizirana anksiozna motnja, socialna fobija, distimija) (66).

Druga psihoaktivna zdravila

Druga do sedaj testirana psihoaktivna zdravila se niso izkazala za učinkovita pri zdravljenju PMS. Litij in neserotonergični antidepresivi so se izkazali za popolnoma neučinkovite; serotonergični 5-HT_{1A} agonist buspiron pa se je izkazal za malo učinkovitega (96, 139, 151, 165, 175, 176). Za alprazolam obstajajo mešani rezultati, vendar pa je to zdravilo lahko dober dodatek pri ženskah, ki tržijo zaradi predmenstruacijske nespečnosti ali hude anksioznosti. Zdravljenje z alprazolamom mora biti strogo nadzorovano zaradi nevarnosti razvoja odvisnosti, še posebej, če ima ženska že zgodovino odvisnosti.

Hormonske intervencije

Glede na to, da so nihanja spolnih hormonov tista, ki sprožijo predmenstruacijske simptome, bi bil najbolj logičen pristop k zdravljenju ta, da se vpliva nanje. Ponovno poudarjamo, da ni dokazov, ki bi potrdili dolgoletne domneve, da je padec koncentracije progesterona tisti, ki sproži PMS. Poskusi, da bi zdravili PMS s progesteronom v lutealni fazi, niso bili uspešni (67).

Pri zdravljenju PMS torej ni treba samo popraviti nihanja hormonov, temveč je treba prekiniti normalno hipotalamus-hipofizno-gonadno cikličnost, ki simptome sproža. To lahko dosežemo z dolgo delujočimi agonisti GnRH, ki so zelo učinkoviti. Njihovo uporabo zelo omejuje dejstvo, da sprožijo iatrogeno menopavzo, ki jo spremljajo tipični menopavzalni simptomi, kot so vročinski oblivi in nevarnost za osteoporozo pri dolgotrajnem zdravljenju. Vse te stranske učinke lahko preprečimo z nadomeščanjem estrogena. Treba je dodati tudi progestogen, da preprečimo hiperplazijo endometrija, ki jo estrogen povzroči. Nekatere ženske sicer poročajo, da so se simptomi vrnili, potem ko so začele prejemati progestogene (58). Alternativa, ki veliko obeta, je tudi kombinacija GnRH s stalnim dodajanjem tibolona (sintetski estrogen),

progestogena in agonista androgenih receptorjev. Da bi se izognili ponovnemu pojavu simptomov, podobnih PMS, ki jih sproži dodajanje progestogena, bi lahko uporabili tudi lokalne progestogene v obliki intrauterinih vložkov z levonorgestrelom, vendar za to še ni bilo narejenih prepričljivih študij.

Bilateralna ovariectomija se odrazi v prenehanju simptomov PMS, vendar je tako kot pri uporabi dolgo delujočih agonistov GnRH treba dodajati estrogen in progestogene. Če je bila poleg ovariectomije opravljena tudi histerektomija, potem ni treba dodajati progestogenov. PMS seveda ni indikacija za ovariectomijo.

Estrogen v dozah, ki preprečijo ovulacijo, je ena bolj preprostih metod za ukinitvev simptomov PMS (182). Priporoča se transdermalni obliž ali subkutani implantat. Doze so ponavadi nižje kot v tabletkah za peroralno kontracepcijo in višje, kot se uporabljajo pri hormonskem nadomestnem zdravljenju. Če pri pacientki ni bila opravljena histerektomija, je treba dodajati progestogene, kar lahko, kot rečeno, ponovno sproži simptome pri nekaterih ženskah.

Številni kliniki uporabljajo oralne kontraceptive (OK) za lajšanje PMS, vendar so bile placebo kontrolirane študije redke in večina niso dale pozitivnih rezultatov. Bolnice poročajo, da imajo več simptomov v sedmih dneh, ko jemljejo placebo tabletko, zato bi bilo zdravljenje z manj dnevi brez hormonskih tabletko koristno (187). Obetavni so rezultati študij na novih OK, ki so kombinacija drospirenona in etinil estradiola, ter OK z drospirenonom in samo štirimi dnevi brez hormonov. Vsaj deloma lahko terapevtski učinek teh zdravil pripišemo drospirenonu (progestogenska komponenta), ki ima antialdosteronski in antiandrogeni učinek (194).

Ko ga dajemo v dozah, da zaustavi ovulacijo, je učinkovit tudi danazol, ki je sintetični inhibitor androgenov in gonadotropinov. Stranska učinka danazola sta prekomerna poraščenost in teratogenost. Če dajemo danazol v majhnih količinah v lutealni fazi ciklusa, je učinkovit za zdravljenje mastalgije, ne pa drugih simptomov PMS (198). Tudi antagonist estrogenskih receptorjev v lutealni fazi zmanjšajo mastalgijo (72).

Drugo

Zaradi morebitnih sprememb v cirkadianem ritmu bi lahko bilo koristno tudi zdravljenje s svetlobo (80, 199). Čeprav je povezava med zadrževanjem vode in predmenstruacijskimi somatskimi simptomi vprašljiva, je antagonist aldosterona, spironolakton, učinkovit pri napihnjenosti in bolečini v dojkah (200).

Dodatek kalcija naj bi bil koristen za ženske s PMS, ravno tako kažejo rezultati za vitamin D (182, 201, 202). Navadna konopljika (lat. *Vitex agnus castus*) je učinkovita pri zdravljenju PMS. Zniža nivo prolaktina in je tako zelo učinkovita pri mastalgiji. Uporaba olja iz semen rastlin iz družine *Oenothera* je sicer popularna, vendar ni učinkovita (206). Po nekaterih študijah naj bi bil magnezij koristen, po drugih pa naj ne bi imel nobenega terapevtskega učinka (207, 208). Ti študiji sta bili majhni, poleg tega se magnezij slabo prenaša.

V številnih poljudnih knjigah in revijah so predlagali zmanjšan vnos sladkorja in več malih obrokov dnevno. V študijah, kjer so povečali vnos ogljikovih hidratov, so dobili obetavne rezultate; razlog mogoče tiči v izboljššanem transportu triptofana, ki je prekurzor serotonina, v možgane in posledično prehodno zvišani koncentraciji serotonina. Tudi fizična aktivnost in kognitivna vedenjska terapija sta učinkoviti. S psihoterapijo skušamo ublažiti simptome, zmanjšati občutke krivde, naučiti ženske obvladovati stres in kontrolirati svoje vedenje. Obvladovanje stresa je pomembno, saj veliko žensk pove, da se simptomi poslabšajo, ko so preobremenjene. Pomembno je, da so v predmenstruacijskem obdobju do sebe manj kritične in da si znajo načrtovati aktivnosti ter poiskati prednostne naloge in pomoč (214).

Številne druge oblike zdravljenja so bile preizkušane, vendar ni dovolj dokazov o njihovi učinkovitosti. Med njimi sta nesteroidna antirevmatika mefenaminska kislina in naproksen ter blokator opioidnih receptorjev naltrekson (215–217).

Zdravljenje somatskih simptomov

SRI vsaj deloma vplivajo tudi na izboljšanje somatske simptomatike (134). Bromokriptin, ki je agonist dopamin D2 receptorja, je učinkovit

pri zdravljenju predmenstruacijske mastalgije, nima pa vpliva na razpoloženjsko simptomatiko. Zniža koncentracijo prolaktina. Novejša študija je pokazala, da je kabergolin enako učinkovit, ima pa še manj stranskih učinkov (220). Mastalgijo učinkovito zmanjšata tudi dodatek danazola ali antagonist estrogenskih receptorjev v lutealni fazi (72, 198). SRI nimajo vpliva na predmenstruacijski glavobol.

ZAKLJUČEK

Hujše predmenstruacijske motnje so pogoste in izrazito lahko vplivajo na kakovost življenja, vendar se jim zaenkrat tudi v slovenskem prostoru ne namenja ustrezne pozornosti. Zato je pisanje na to temo še toliko pomembnejše. Objava najnovejših spoznanj in osveščanje zdravnikov mogoče podre kakšen tabu ali predsodek. Vse pa se začne s postavitvijo pravilne diagnoze. Z boljšim prepoznavanjem simptomov in opredelitvijo tako PMS kot PMDM bomo naredili korak k boljši obravnavi bolnic.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-III. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. ACOG. ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2001; 73: 183-91.
4. Ross LE, Steiner M. A biopsychosocial approach to premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003; 26 (3): 529-46.
5. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, et al. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (10): 1314-22.
6. Girdler SS, Thompson KS, Light KC, et al. Historical sexual abuse and current thyroid axis profiles in women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychosom Med.* 2004; 66 (3): 403-10.
7. Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther.* 2007; 116 (1): 125-39.
8. Bunevicius R, Hinderliter AL, Light KC, et al. Histories of sexual abuse are associated with differential effects of clonidine on autonomic function in women with premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychol.* 2005; 69 (3): 281-96.
9. Koci A, Strickland O. Relationship of adolescent physical and sexual abuse to perimenstrual symptoms (PMS) in adulthood. *Issues Ment Health Nurs.* 2007; 28 (1): 75-87.
10. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, et al. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2009; 17 (2): 120-37.
11. Halbreich U. Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1997; 95 (3): 169-76.
12. Dennerstein L, Lehert P, Backstrom TC, et al. Premenstrual symptoms - severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause Int.* 2009; 15 (3): 120-6.
13. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, et al. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J of Affect Disord.* 2005; 85 (3): 275-82.
14. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, et al. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gyn.* 2002; 99 (6): 1014-24.
15. Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome: evidence for symptom stability across cycles. *Am J Psychiatry.* 1997; 154 (12): 1741-6.
16. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2003; 48 (7): 515-24.

17. Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, et al. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *J Womens Health Gend Based Med.* 1999; 8 (5): 663-79.
18. Nowosielski K, Drosdzol A, Skrzypulec V, et al. Sexual satisfaction in females with premenstrual symptoms. *J Sex Med.* 2010; 7 (11): 3589-97.
19. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med.* 1999; 8 (2): 122-8.
20. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med.* 1988; 33 (4): 340-6.
21. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (2): 110-6.
22. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002; 32 (1): 119-32.
23. Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Pub Health.* 1982; 72 (11): 1257-64.
24. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45 (4): 377-92.
25. Soares CN, Cohen LS, Otto MW, et al. Characteristics of women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD) who did or did not report history of depression: a preliminary report from the Harvard Study of Moods and Cycles. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001; 10 (9): 873-8.
26. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry.* 1990; 147 (12): 1634-6.
27. Takeda T, Tasaka K, Sakata M, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health.* 2006; 9 (4): 209-12.
28. Parry B, Rausch JL. Premenstrual dysphoric syndrome. In: Kaplan HI SB, ed. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Philadelphia: Williams&Wilkins; 1995. p. 1707-13.
29. Steiner M, Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: an update. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15 Suppl 3: S5-17.
30. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1985; 71 (4): 331-8.
31. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, et al. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord.* 1990; 20 (2): 129-34.
32. Mackenzie TB, Wilcox K, Baron H. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with perimenstrual difficulties. *J Affect Disord.* 1986; 10 (1): 15-9.
33. Garcia-Estevé L, Navarro P, Ascaso C, et al. Family caregiver role and premenstrual syndrome as associated factors for postnatal depression. *Arch Womens Ment Health.* 2008; 11 (3): 193-200.
34. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 2000; 157 (6): 924-30.
35. Gingnell M, Comasco E, Orelund L, et al. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR. *Arch Womens Ment Health.* 2010; 13 (5): 417-23.
36. Landen M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *DepressAnxiety.* 2003; 17 (3): 122-9.
37. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry.* 1997; 58 Suppl 3: 62-7; 8-9.
38. Graze KK, Nee J, Endicott J. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1990; 81 (2): 201-5.
39. Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S. Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychol.* 2001; 57 (12): 1571-8.
40. Rosseinsky DR, Hall PG. Letter: An evolutionary theory of premenstrual tension. *Lancet.* 1974; 2 (7887): 1024.
41. Hyde J, Sawyer TF. Estrous cycle fluctuations in aggressiveness of house mice. *Horm Behav.* 1977; 9 (3): 290-5.
42. Ho HP, Olsson M, Westberg L, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacol.* 2001; 24 (5): 502-10.
43. Rapkin AJ, Pollack DB, Raleigh MJ, et al. Menstrual cycle and social behavior in vervet monkeys. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (3): 289-97.
44. Schneider T, Popik P. Increased depressive-like traits in an animal model of premenstrual irritability. *Horm Behav.* 2007; 51 (1): 142-8.
45. MacDonald PC, Dombroski RA, Casey ML. Recurrent secretion of progesterone in large amounts: an endocrine/metabolic disorder unique to young women? *Endocr Rev.* 1991; 12 (4): 372-401.
46. Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol.* 1991; 125 (2): 132-7.

47. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gyn.* 1990; 162 (1): 105–9.
48. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, et al. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gyn.* 1990; 162 (1): 99–105.
49. Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric.* 2004; 7 (4): 338–46.
50. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Human Reproduction.* 2004; 19 (9): 2152–5.
51. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, et al. The premenstrual syndrome. Effects of »medical ovariectomy«. *N Engl J Med.* 1984; 311 (21): 1345–9.
52. Bancroft J, Boyle H, Warner P, et al. The use of an LHRH agonist, buserelin, in the long-term management of premenstrual syndromes. *Clin Endocrinol.* 1987; 27 (2): 171–82.
53. Hammarback S, Backstrom T. Induced anovulation as treatment of premenstrual tension syndrome. A double-blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1988; 67 (2): 159–66.
54. Sundstrom I, Nyberg S, Bixo M, et al. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1999; 78 (10): 891–9.
55. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG.* 2004; 111 (6): 585–93.
56. Magos AL, Brewster E, Singh R, et al. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93 (12): 1290–6.
57. Henshaw C, Foreman D, Belcher J, et al. Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1996; 17 (1): 21–8.
58. Leather AT, Studd JW, Watson NR, et al. The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without 'add-back' estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13 (1): 48–55.
59. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Engl J Med.* 1998; 338 (4): 209–16.
60. Birzniece V, Backstrom T, Johansson IM, et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev.* 2006; 51 (2): 212–39.
61. Smith SS, Gong QH, Hsu FC, et al. GABA(A) receptor alpha4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature.* 1998; 392 (6679): 926–30.
62. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, et al. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha, 5beta-THP: a possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol.* 2006; 186 (3): 323–33.
63. Sundstrom Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health.* 2003; 6 (1): 23–41.
64. Griffiths J, Lovick T. Withdrawal from progesterone increases expression of alpha4, beta1, and delta GABA(A) receptor subunits in neurons in the periaqueductal gray matter in female Wistar rats. *J Comp Neurol.* 2005; 486 (1): 89–97.
65. Backstrom T, Andersson A, Andree L, et al. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1007: 42–53.
66. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet.* 2008; 371 (9619): 1200–10.
67. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ.* 2001; 323 (7316): 776–80.
68. Hammarback S, Backstrom T, Holst J, et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1985; 64 (5): 393–7.
69. Schmidt PJ. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1052: 27–40.
70. Bjorn I, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, et al. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (5): 2026–30.
71. Dhar V, Murphy BE. The premenstrual syndrome and its treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 39 (2): 275–81.
72. Oksa S, Luukkaala T, Maenpaa J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study. *BJOG.* 2006; 113 (6): 713–8.
73. Rubinow DR, Schmidt PJ. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 771: 648–59.
74. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, et al. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (6): 2099–103.
75. Bicikova M, Dibbelt L, Hill M, et al. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm Metab Res.* 1998; 30 (4): 227–30.
76. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997; 90 (5): 709–14.

77. Kask K, Backstrom T, Lundgren P, et al. Allopregnanolone has no effect on startle response and prepulse inhibition of startle response in patients with premenstrual dysphoric disorder or healthy controls. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 2009; 92 (4): 608–13.
78. Girdler SS, Pedersen CA, Light KC. Thyroid axis function during the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (4): 395–403.
79. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP, et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76 (3): 671–4.
80. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2001; 25 (5 Suppl): S102-8.
81. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274 (5292): 1527–31.
82. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genotype variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002; 297 (5580): 400–3.
83. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301 (5631): 386–9.
84. Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, et al. Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (1): 52–8.
85. Eriksson E, Andersch B, Ho HP, et al. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 Suppl 7: 16–23.
86. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (10): 1577–89.
87. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, et al. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997; 7 (3): 201–6.
88. Carlsson M, Carlsson A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988; 12 (1): 53–61.
89. Hiroi R, McDevitt RA, Neumaier JF. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry.* 2006; 60 (3): 288–95.
90. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry.* 1998; 44 (9): 839–50.
91. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol.* 2002; 23 (1): 41–100.
92. Qiao M, Zhao Q, Zhang H, et al. Isolating with physical restraint low status female monkeys during luteal phase might make an appropriate premenstrual depression syndrome model. *J Affect Disord.* 2007; 102 (1–3): 81–91.
93. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (4): 1220–8.
94. Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, et al. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol.* 1990; 76 (2): 296–301.
95. Steinberg S, Annable L, Young SN, et al. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (3): 313–20.
96. Landen M, Eriksson O, Sundblad C, et al. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology.* 2001; 155 (3): 292–8.
97. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994; 32 (1): 37–44.
98. Roca CA, Schmidt PJ, Smith MJ, et al. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (11): 1876–81.
99. Inoue Y, Terao T, Iwata N, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology.* 2007; 190 (2): 213–9.
100. Bancroft J, Cook A, Davidson D, et al. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with perimenstrual mood change. *Psychol Med.* 1991; 21 (2): 305–12.
101. Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I, et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006; 146 (2): 107–16.
102. FitzGerald M, Malone KM, Li S, et al. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry.* 1997; 154 (4): 556–8.
103. Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Int J Psychiatry Med.* 1993; 23 (1): 1–27.

104. Melke J, Westberg L, Landen M, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and platelet [3H] paroxetine binding in premenstrual dysphoria. *Psychoneuroendocrinol.* 2003; 28 (3): 446–58.
105. Rasgon N, McGuire M, Tanavoli S, et al. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73 (1): 144–9.
106. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest.* 1991; 31 (3): 146–52.
107. Steege JF, Stout AL, Knight DL, et al. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167 (1): 168–72.
108. Sundstrom I, Ashbrook D, Backstrom T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study. *Psychoneuroendocrinol.* 1997; 22 (1): 25–38.
109. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50 (6): 467–73.
110. Schmidt PJ, Purdy RH, Moore PH, Jr., et al. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects. *J ClinEndocrinol Metab.* 1994; 79 (5): 1256–60.
111. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2001; 49 (9): 788–97.
112. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, et al. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (2): 368–70.
113. Soderpalm B, Engel JA. Involvement of the GABAA/benzodiazepine chloride ionophore receptor complex in the 5,7-DHT Induced anticonflict effect. *Life Sci.* 1991; 49 (2): 139–53.
114. Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23 (1): 73–88.
115. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacol.* 2006; 186 (3): 362–72.
116. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 1999; 96 (23): 13512–7.
117. Batra NA, Seres-Mailo J, Hanstock C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63 (12): 1178–84.
118. Straneva PA, Maixner W, Light KC, et al. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.* 2002; 21 (4): 358–67.
119. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry.* 1993; 162: 481–6.
120. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, et al. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 1998; 155 (9): 1234–40.
121. Treloar SA, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. *Psychol Med.* 2002; 32 (1): 25–38.
122. Dhingra V, Magnay JL, O'Brien PM, et al. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (4): 788–92.
123. Huo L, Straub RE, Roca C, et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry.* 2007; 62 (8): 925–33.
124. Masho SW, Adera T, South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2005; 26 (1): 33–9.
125. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, et al. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health.* 2010; 19 (11): 1955–62.
126. Tschudin S, Berteza PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health.* 2010; 13 (6): 485–94.
127. Girdler SS, Leserman J, Bunevicius R, et al. Persistent alterations in biological profiles in women with abuse histories: influence of premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.* 2007; 26 (2): 201–13.
128. O'Brien PM, Craven D, Selby C, et al. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86 (2): 142–7.
129. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension.* 2008; 51 (4): 1225–30.
130. Faratian B, Gaspar A, O'Brien PM, et al. Premenstrual syndrome: weight, abdominal swelling, and perceived body image. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150 (2): 200–4.
131. Andersch B, Hahn L, Andersson M, et al. Body water and weight in patients with premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85 (7): 546–50.
132. Shah NR, Jones JB, Aperi J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111 (5): 1175–82.
133. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD001396.

134. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA*. 1997; 278 (12): 983-8.
135. Pearlstein TB, Halbreich U, Batarz ED, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (2): 101-9.
136. Steiner M, Brown E, Trzepacz P, et al. Fluoxetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2003; 6 (1): 71-7.
137. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, et al. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004; 66 (5): 707-13.
138. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (2): 343-51.
139. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, et al. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacol*. 1995; 12 (2): 167-76.
140. Ozeren S, Corakci A, Yucesoy I, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 73 (2): 167-70.
141. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, et al. Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *BMJ*. 1992; 305 (6849): 346-7.
142. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacol*. 1997; 16 (5): 346-56.
143. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, et al. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*. 1992; 80 (3 Pt 1): 339-44.
144. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, et al. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33 (4): 771-4.
145. Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J Womens Health*. 2006; 15 (1): 57-69.
146. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, et al. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85 (1): 39-47.
147. Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol*. 1993; 9 (2): 133-45.
148. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18 (5): 390-8.
149. Ravindran LN, Woods SA, Steiner M, et al. Symptom-onset dosing with citalopram in the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD): a case series. *Arch Womens Ment Health*. 2007; 10 (3): 125-7.
150. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28 (2): 195-202.
151. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, et al. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17 (4): 261-6.
152. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52 (7): 290-3.
153. Cohen LS, Miner C, Brown EW, et al. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 435-44.
154. Miner C, Brown E, McCray S, et al. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2002; 24 (3): 417-33.
155. Steiner M, Hirschberg AL, Bergeron R, et al. Luteal phase dosing with paroxetine controlled release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193 (2): 352-60.
156. Yonkers KA, Holthausen GA, Poschman K, et al. Symptom-onset treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26 (2): 198-202.
157. Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, et al. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2007; 32 (1): 153-61.
158. Steiner M, Ravindran AV, LeMelledo JM, et al. Luteal phase administration of paroxetine for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 (6): 991-8.
159. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (9): 399-402.
160. Jermain DM, Preece CK, Sykes RL, et al. Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Fam Med*. 1999; 8 (4): 328-32.

161. Young SA, Hurt PH, Benedek DM, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (2): 76–80.
162. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, et al. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (5 Pt 1): 737–44.
163. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, et al. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24 (5): 540–3.
164. Ramos MG, Hara C, Rocha FL. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12 (8): 1081–8.
165. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (10): 932–9.
166. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (6): 1219–29.
167. Landen M, Erlandsson H, Bengtsson F, et al. Short onset of action of a serotonin reuptake inhibitor when used to reduce premenstrual irritability. *Neuropsychopharmacol*. 2009; 34 (3): 585–92.
168. Halbreich U, Kahn LS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4 (11): 2065–78.
169. Freeman EW, Sondheimer SJ, Sammel MD, et al. A preliminary study of luteal phase versus symptom-onset dosing with escitalopram for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (6): 769–73.
170. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, et al. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (10): 1624–32.
171. Steiner M, Romano SJ, Babcock S, et al. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. *BJOG*. 2001; 108 (5): 462–8.
172. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 363–8.
173. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (2): 77–87.
174. Judge R, Parry MG, Quail D, et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 217–25.
175. Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, et al. Treatment of premenstrual tension with lithium carbonate. A pilot study. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 61 (2): 96–102.
176. Rickels K, Freeman E, Sondheimer S. Buspirone in treatment of premenstrual syndrome. *Lancet*. 1989; 1 (8641): 777.
177. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, et al. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1987; 70 (1): 37–43.
178. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47 (3): 270–5.
179. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA*. 1995; 274 (1): 51–7.
180. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, et al. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 2001; 75 (2): 380–4.
181. Cronje WH, Studd JW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Prim Care*. 2002; 29 (1): 1–12.
182. Watson NR, Studd JW, Savvas M, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*. 1989; 2 (8665): 730–2.
183. Watson NR, Studd JW, Savvas M, et al. The long-term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1990; 4 (2): 99–107.
184. Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *BrMedJ (Clin Res Ed)*. 1986; 292 (6536): 1629–33.
185. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res*. 1993; 37 (2): 195–202.
186. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res*. 1992; 36 (3): 257–66.
187. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000; 95 (2): 261–6.
188. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 2002; 7 Suppl 3: 27–43.
189. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin on Pharmacotherapy* 2007; 8 (7): 989–99.
190. Lopez L KA, Helmerhorst F. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1.
191. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med*. 2008; 53 (9 Suppl): 729–41.

192. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *ObstetGynecol.* 2005; 106 (3): 492–501.
193. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005; 72 (6): 414–21.
194. Rubig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric.* 2003; 6 Suppl 3: 49–54.
195. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril.* 1991; 56 (6): 1066–9.
196. Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94 (1): 30–4.
197. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (2): 193–209.
198. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (1 Pt 1): 18–23.
199. Lam RW, Carter D, Misri S, et al. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res.* 1999; 86 (3): 185–92.
200. Vellacott ID, Shroff NE, Pearce MY, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of spironolactone in the premenstrual syndrome. *Curr Med Res Opin.* 1987; 10 (7): 450–6.
201. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, et al. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (2): 124–9.
202. Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarin SE, et al. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121 (1–2): 434–7.
203. Ma L, Lin S, Chen R, et al. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010; 50 (2): 189–93.
204. He Z, Chen R, Zhou Y, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas.* 2009; 63 (1): 99–103.
205. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001; 322 (7279): 134–7.
206. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials.* 1996; 17 (1): 60–8.
207. Walker AF, De Souza MC, Marakis G, et al. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. *Med Hypotheses.* 2002; 58 (3): 213–20.
208. Khine K, Rosenstein DL, Elin RJ, et al. Magnesium (mg) retention and mood effects after intravenous mg infusion in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2006; 59 (4): 327–33.
209. Sayegh R, Schiff I, Wurtman J, et al. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (4 Pt 1): 520–8.
210. Freeman EW, Stout AL, Endicott J, et al. Treatment of premenstrual syndrome with a carbohydrate-rich beverage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77 (3): 253–4.
211. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *J Womens Health.* 2009; 18 (6): 895–9.
212. Lusty MK, Gerrish WG, Shaver S, et al. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2009; 12 (2): 85–96.
213. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2002; 23 (3): 193–9.
214. Resman D. Predmenstrualna disforična motnja. Dosegljivo na: URL: <http://www.pb-begunje.si/Osнова/stran.php?tid=270>.
215. Mira M, McNeil D, Fraser IS, et al. Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1986; 68 (3): 395–8.
216. Facchinetti F, Fioroni L, Sances G, et al. Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms. A placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest.* 1989; 28 (4): 205–8.
217. Chuong CJ, Hsi BP. Effect of naloxone on luteinizing hormone secretion in premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 1994; 61 (6): 1039–44.
218. Andersch B. Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstet Gynecol Surv.* 1983; 38 (11): 643–6.
219. Ylostalo P, Kauppila A, Puolakka J, et al. Bromocriptine and norethisterone in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1982; 59 (3): 292–8.
220. Aydin Y, Atis A, Kaleli S, et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150 (2): 203–6.

Miha Ciringer¹, Dragica Maja Smrke²

Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja

Chronic Wound – Modern Treatment Modalities

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celjenje ran, kronična rana, motnje celjenja, obloge za rane, kirurška oskrba rane

Rane kot posledica poškodbe ali bolezni so pomemben vzrok umrljivosti in invalidnosti v svetovnem merilu ne glede na starost. S staranjem prebivalstva se povečuje število bolnikov s kroničnimi ranami, za nastanek katerih so dejavnik tveganja najpogostejše kronične bolezni razvitega sveta, kot so periferna okluzivna žilna bolezen, sladkorna bolezen in maligna obolenja. Rane se celijo v stalnem zaporedju faz: vnetje, proliferacija in maturacija. Pri kroničnih ranah pride do motenj v poteku celjenja, posamezne faze se ne zaključijo, faza vnetja je podaljšana, sinteza medceličnine pa je zmanjšana. Ustrezna klinična obravnava kroničnih ran zajema različne kirurške posege. Pomembno vlogo pri zdravljenju imajo tudi moderni materiali za oskrbo ran. Z znanstvenim pristopom do celjenja tkiv in novimi metodami zdravljenja je mogoče hitreje okrevanje bolnikov in tudi večja ekonomska učinkovitost zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: wound healing, chronic wound, healing impairment, wound dressings, surgical wound management

Wounds, either traumatic or as a consequence of disease, are among the leading causes of death and disability worldwide regardless of age. As a result of population aging, the number of patients suffering from chronic wounds of various etiologies is on an increase as well. Important risk factors for chronic wounds include peripheral occlusive artery disease, diabetes mellitus and neoplastic diseases. Wounds heal in an orderly sequence through several phases: phase of inflammation, proliferative phase, and maturation phase. Chronic wounds, however, do not heal in such manner: separate healing phases do not terminate, inflammation is prolonged, and wounds show a diminished proliferative activity. Clinical management of chronic wounds requires various surgical interventions and use of modern wound dressings. Due to recent research and new treatment modalities in this field, appropriate choice of methods is necessary for faster recovery of patients and cost-efficiency of treatment.

¹ Miha Ciringer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mihaciringer@gmail.com

² Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Rane so posledica poškodb mehkih tkiv ali sistemske bolezni in predstavljajo pomemben vzrok umrljivosti ter invalidnosti v svetovnem merilu ne glede na starost. Zaradi staranja prebivalstva se v zadnjem času povečuje število bolnikov s kroničnimi ranami, ki so posledica osnovne bolezni. Ključni dejavniki tveganja za nastanek kroničnih ran so najpogostejše kronične bolezni razvitega sveta, kot so periferna arterijska okluzivna bolezen, ki je posledica napredujoče ateroskleroze, sladkorna bolezen in onkološka obolenja. Zdravljenje teh ran zahteva poleg ustrezne kirurške obravnave tudi zdravljenje osnovne bolezni. Kronične rane predstavljajo velik zdravstveni problem v razvitem svetu tudi v ekonomskem pogledu (1–4).

FIZIOLOGIJA CELJENJA RAN

Rana pomeni prekinitev strukture tkiva in nastane zaradi delovanja mehanskih, kemičnih ali bioloških dejavnikov (2, 3, 5). V idealnih razmerah se poškodovana tkiva nadomestijo s prvotnimi in funkcionalno enakovrednimi, kot se zgodi ob poškodbah jeter ali kosti, torej z regeneracijo. Poškodovana tkiva se lahko nadomestijo s tvorbo zunajceličnega matriksa in kolagena, z nastajanjem granulacijskega tkiva in kasneje brazgotine v procesu reparacije. Običajno se rane celijo s kombinacijo procesov reparacije in regeneracije, na kar vplivajo različni dejavniki, kot so proliferativna aktivnost tkiva, integriteta zunajceličnega matriksa in okužba (2, 6).

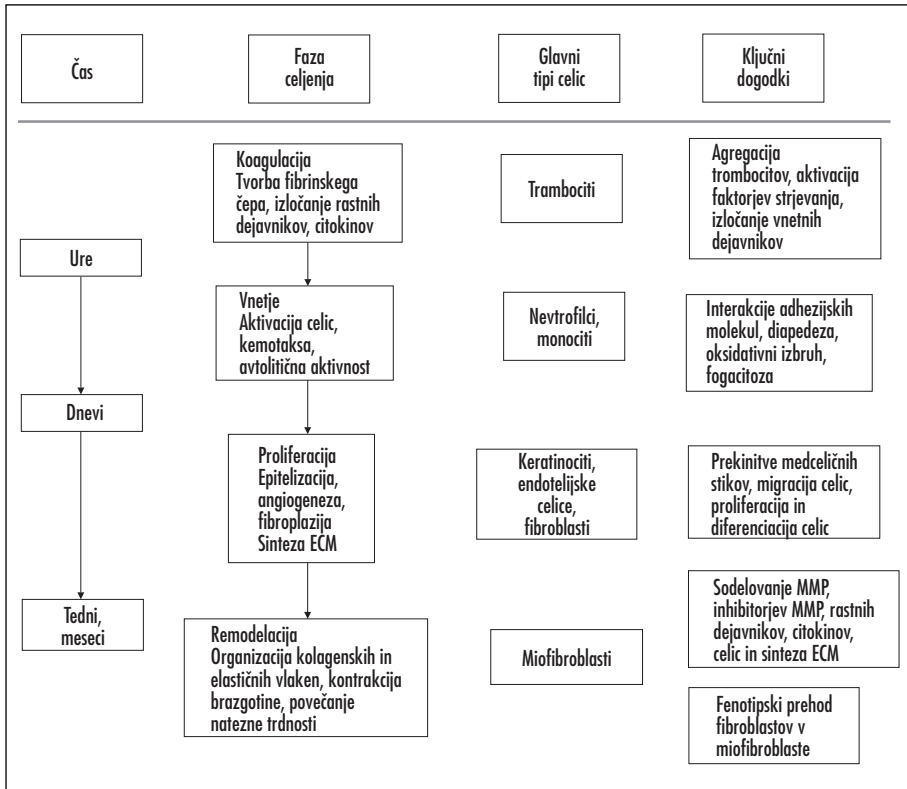
Celjenje je kompleksen proces, ki poteka v stalnem zaporedju faz. Osnovne faze so: vnetje, proliferacija in maturacija. Akutne rane se celijo v pravilnem zaporedju faz (slika 1) (2, 3, 5).

Organizem se neposredno po poškodbi odzove s hemostazo in vnetjem. Zadostno hemostazo omogočajo vazospazem poškodovanih žil, trombociti in faktorji strjevanja krvi, ki se aktivirajo ob izpostavljenem subendotelijskem kolagenu (intrinzična pot strjevanja krvi) ali stiku s tkivnim dejavnikom endotelijskih celic (ekstrinzična pot strjevanja krvi). V fazi vnetja organizem teži k vzpostavitvi pregrade med okolico in rano ter odstranitvi nekrotičnih celic, tujkov in bakterij. Značilna v tej fazi je povečana prepustnost žilja, migracija

vnetnih celic s kemotakso, sinteza citokinov in rastnih dejavnikov ter aktivacija celic. Polimorfonuklearni levkociti (PMN) so prve vnetne celice, ki preko tvorbe reaktivnih kisikovih spojin in fagocitoze odstranjujejo nekrotični debris, tujke in bakterije. Kemotakso in aktivacijo PMN posredujejo proteini komplemента, predvsem C3b in C3bi, C5a ter produkti arahidonske kisline (levkotrieni, prostaglandini). Migracijo PMN zagotavlja izražanje specifičnih adhezijskih molekul iz družine integrinov na njihovi celični membrani. Napredovanje PMN v tkivu omogočajo izmenične povezave integrinov s komponentami zunajceličnega matriksa (angl. *extracellular matrix*, ECM), kot je fibronektin, in izločanje tkivnih proteaz, ki razgrajujejo komponente ECM, kot so kolageni in elastin. Makrofagi se pojavijo v rani v fazi vnetja, vendar šele po 24–48 urah. Njihova naloga je prav tako fagocitoza, izločanje proteaz, vključno z matriksnimi metaloproteinazami (MMP), ki razgrajujejo ECM, tujke, bakterijske ostanke in omogočajo prodiranje makrofagov v tkivo. Makrofagi se v rani začnejo pojavljati, ko PMN začnejo izginjati, saj makrofagi inducirajo njihovo apoptozo, hkrati pa so odgovorni za prehod faze vnetja v proliferativno, v kateri imajo ključno vlogo (2, 6, 7).

Procesi, ki so značilni za proliferativno fazo, so: angiogeneza, fibroplazija in epitelizacija. Fibroblasti in žilne endotelijske celice se v rani aktivno razmnožujejo po vzpostavitvi hemostaze in akutnem vnetnem odgovoru. Makrofagi so vnetne celice, ki izločajo citokine in rastne dejavnike, pomembne za migracijo in proliferacijo fibroblastov, žilnih endotelijskih celic ter keratinocitov. Med pomembnejšimi rastnimi dejavniki so: trombocitni rastni dejavnik (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*, EGF), transformirajoči rastni dejavnik beta (angl. *transforming growth factor β*, TGF-β), fibroblastni rastni dejavniki (angl. *fibroblast growth factor*, FGF), vaskularni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), med citokini pa sta pomembna predvsem interleukin 1 (IL-1) in tumorje nekrotizirajoči faktor (angl. *tumor necrosis factor*, TNF).

Granulacijsko tkivo, ki nastaja na površini rane, je značilne rožnate barve z zrnatim



Slika 1. Prikaz poteka celjenja akutnih ran. ECM – ekstracelularni matriks, MMP – matriksne metaloproteinaze.

videzom. Histološko kaže številne nezrele kapilare, neorganizirana kolagenska vlakna in številne fibroblaste. Fibroblasti so najpomembnejše celice za sintezo kolagena, mukopolisaharidov in glikoproteinov, torej glavnih sestavin ECM. Najpomembnejši dejavnik fibroplazije je TGF- β , ki posredno, preko inhibicije genskega izražanja kolagenaz in z indukcijo sinteze njihovih inhibitorjev, povečuje sintezo kolagena in hkrati zavira delovanje kolagenaz. Aktivna sinteza kolagena se v rani zmanjša po štirih tednih, ko njegovo nastajanje uravnoteži delovanje kolagenaz in drugih MMP, kar nakazuje prehod proliferativne faze v fazo maturacije.

Nastanek novih kapilar v procesu angiogeneze omogoča aktivacija endotelijskih celic postkapilarnih venul. Endotelijske celice razgrajujejo lastno bazalno membrano s pomočjo proteaz in s tem povečajo svojo mobilnost v tkivu. Migraciji jim omogočajo interakcije

adhezijskih molekul, površinskih vaskularnih celičnih adhezijskih molekul 1 (VCAM-1), s komponentami ECM. Med najpomembnejšimi dejavniki migracije in proliferacije endotelijskih celic ter angiogeneze so fibroblastni rastni dejavniki (FGF-1, FGF-2), VEGF in PDGF. Za končni nastanek kapilar so kasneje pomembne medcelične interakcije endotelijskih celic ter interakcije med endotelijskimi celicami in ECM. Medcelične stike endotelijskih celic posredujejo tesni stiki in trombocitne endotelijske celične adhezijske molekule 1 (angl. *platelet endothelial cell adhesion molecule*, PECAM-1). Povezave ECM z endotelijskimi celicami pa posredujejo integrini β_1 .

Proces epitelizacije se začne že v nekaj urah po poškodbi. Za obnovo krovnege epitela so ključne bazalne celice epidermisa in bazalne celice kožnih adneksov. Keratinociti s teh področij omogočajo epitelizacijo preko naslednjega zaporedja sprememb: prekinitvev

celičnih stikov, migracija, proliferacija, diferenciacija in stratifikacija. Na enak način kot fibroblasti in endotelijske celice tudi keratinociti migrirajo v tkivu s pomočjo celičnih interakcij z ECM in izločanjem proteaz. Keratinociti začnejo pod vplivom EGF, TGF- α in keratinocitnega ravnega dejavnika izločati komponente ECM, ki kasneje tvorijo njihovo bazalno membrano. Med pomembnejšimi komponentami bazalne membrane so laminin, kolagen tipa IV in heparansulfat. Pomembna je tudi kontaktna inhibicija, saj se migracija keratinocitov po vzpostavitvi stikov z drugimi keratinociti ustavi, nadaljuje pa se njihova proliferacija in stratifikacija, torej vertikalna rast, in dokončna diferenciacija v korneocite. Epitelij na ta način zavzame svojo funkcijo in vzpostavi zanesljivo bariero med okolico in spodaj ležečimi tkivi (2, 3, 5-7).

Ključni dogodki v fazi maturacije so povečana organiziranost kolagenskih in elastičnih vlaken, zmanjšanje števila kapilar, kontrakcija rane in povečana natezna trdnost. Brazgotina s časom poblede, kar je posledica zmanjšane števila kapilar in povečanja volumnske gostote kolagenskih vlaken v primerjavi z granulacijskim tkivom. Prehod med granulacijskim in brazgotinskim tkivom je posledica preoblikovanja ECM, za kar je ključno uravnoteženo delovanje MMP, tkivnih inhibitorjev MMP in sinteza komponent ECM, predvsem kolagena tipa I. Makrofagi, fibroblasti, sinovijske in epitelijske celice sintetizirajo MMP pod vplivom rastnih dejavnikov (PDGF, FGF), citokinov (IL-1, TNF), njihovo sintezo pa zavirajo TGF- β in steroidi. Kontrakcijo rane omogočajo diferencirani fibroblasti, imenovani miofibroblasti, ki so po svojih ultrastrukturnih značilnostih v marsičem podobni gladkomišičnim celicam, med drugim izražajo kontraktilna proteina gladkomišičnih celic α -aktin in vimentin. Kontrakcija brazgotine zmanjša njen volumen (2, 3, 5). Natezna trdnost rane se v prvem tednu po odstranitvi šivov vrne na 10% prvotne, v času prvega meseca in nekako do treh mesecev po odstranitvi šivov doseže natezna trdnost plato in znaša 70–80% prvotne natezne trdnosti. Povečanje natezne trdnosti in izboljšanje organizacije kolagenskih vlaken je posledica njihove kontinuirane sinteze in nastajanja križnih povezav med posameznimi fibrilami (6).

KRONIČNA RANA

Kadar se travmatske, kirurške ali druge rane ne zacelijo v 6–8 tednih, govorimo o kroničnih ranah. Posamezne faze celjenja so podaljšane, se med seboj prepletajo in se ne zaključijo. Dejavniki, ki zavirajo celjenje, so lahko eksogeni, npr. tujski ali okužba, ali endogeni, npr. neka sistemska bolezen, vplivajo lahko na katerokoli stopnjo procesa (tabela 1) (2, 3). Med kronične rane prištevamo tudi tiste, ki nastanejo spontano brez večje poškodbe, največkrat zaradi kronične sistemske bolezni. Najpogosteje se takšne rane pojavljajo v sklopu sladkorne bolezni, periferne arterijske okluzivne bolezni, kroničnega venskega popuščanja in zaradi lokalnega pritiska. Njihovo celjenje je zavrto, zdravljenje pa izredno težavno (1–3, 7, 8).

Motnje v celjenju

Motnje v celjenju se kažejo z zastojem v fazi vnetja, kar odražajo višje vrednosti citokinov,

Tabela 1. Etiološki dejavniki nastanka kroničnih ran.

Okužbe
Tujki
Kajenje
Ishemija: <ul style="list-style-type: none"> • srčnožilni dejavniki – srčno popuščanje, mikroangiopatije, makroangiopatije, vaskulitisi, hipertenzija, vensko popuščanje • pljučna obolenja – kronična obstruktivna pljučna bolezen, restriktivne pljučne bolezni • lokalni pritisk, edem
Metabolne bolezni: <ul style="list-style-type: none"> • sladkorna bolezen • kronične ledvične bolezni – uremija • kronične jetrne bolezni
Sistemske bolezni veziva
Maligna obolenja
Rentgensko sevanje
Malnutricija: <ul style="list-style-type: none"> • pomanjkanja vitaminov A, C • prenizek vnos proteinov • pomanjkanje mineralov – cink, železo
Zdravila: <ul style="list-style-type: none"> • kortikosteroidi • imunosupresivi • citostatiki

kot so IL-1, IL-6 in TNF- α , višje vrednosti tkivnih proteinaz, MMP in nižje vrednosti inhibitorjev MMP ter rastnih dejavnikov. Kronične rane imajo zmanjšano proliferativno in sintetsko aktivnost fibroblastov, zato je vsebnost kolagena, fibronektina in laminina manjša, granulacijsko tkivo pa posledično ne nastaja (2, 7).

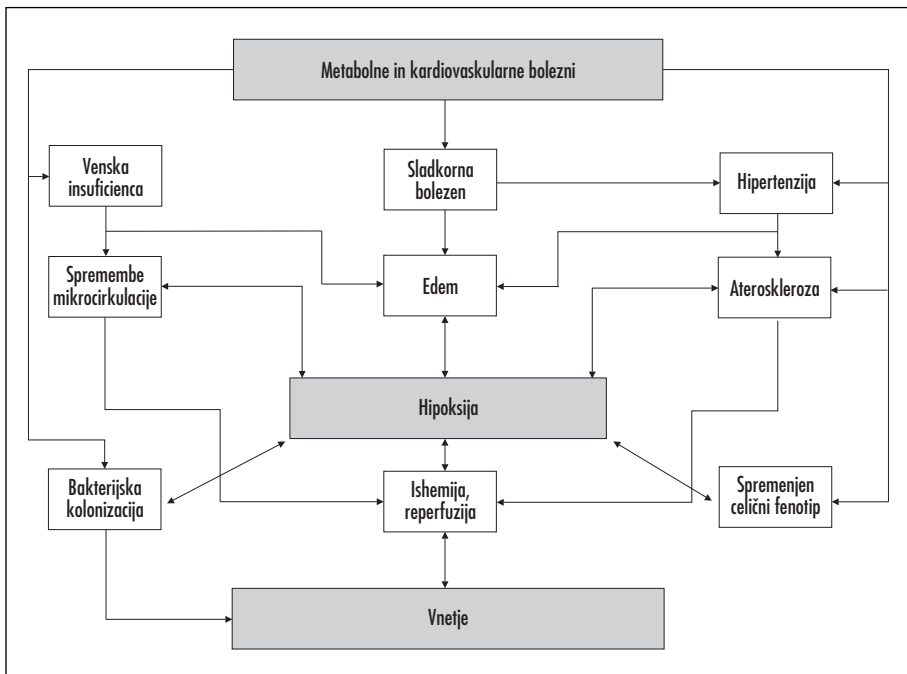
Eksudat je s proteini in celicami bogata zunajžilna tekočina, ki ima pomembno vlogo pri celjenju. Njegova prisotnost nakazuje povečano prepustnost žilja in vnetja v okolici rane (6). Eksudat pospešuje celjenje akutnih ran, saj vsebuje pomembne rastne dejavnike, citokine, proteaze (MMP, kolagenaze, elastaze), inhibitorje MMP, osnovne elemente ECM (predstopnje kolagena, fibronektin, proteoglikane, laminin) in imunomodulatorne molekule, ki omogočajo optimalno celjenje. Povsem drugače je pri okuženih travmatskih ranah in pri kroničnih ranah različnih etiologij. Eksudat iz takšnih ran zavira celjenje, za kar so odgovorni citokini vnetnih celic, delovanje MMP, nezadostno delovanje inhibitorjev MMP in zmanjšana količina rastnih

dejavnikov (5). V kroničnih ranah je zmanjšana sinteza elementov medceličnine, kar so pokazali s poliakrilamidno gelsko elektroforezo z natrijevim dodecilsulfatom (SDS-PAGE). Med pomembnejšimi elementi medceličnine, odsotnost katerih so dokazali s SDS-PAGE v eksudatu kroničnih ran, so topne predstopnje kolagena I in III, heparinsulfat, proteoglikan 2 in matriksne komponente, ki organizirajo kolagenske fibrile in bazalno membrano (fibulin-1) (9).

Mehanizem nastanka kroničnih ran

Številni dejavniki prispevajo k nastanku kroničnih ran. Njihov vpliv je po navadi kompleksen in medsebojno povezan (slika 2). Vzroki za nastanek kroničnih ran so naštetih v tabeli 1. Med pomembnejšimi so motnje prekrvavitve, nevropatije, okužbe, lokalni pritisk in imunski dejavniki (2, 3).

Periferna okluzivna arterijska bolezen je najpogosteje posledica napredujoče ateroskleroze. Glavni dejavniki tveganja so sladkorna bolezen, kajenje in hipertenzija. Zaradi



Slika 2. Prikaz medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov pri nastanku kroničnih ran.

razporeditve prizadetosti žilja so največkrat prizadeti distalni deli spodnjih okončin. Zaradi lokalne zožitve je skozi prizadeti del cirkulacije zvečan upor ter zmanjšan pretok krvi. Posledična hipoksija in ishemija povzročata acidozo in znižano metabolno aktivnost tkiva, kar ovira sintetsko ter proliferativno aktivnost celic. Zaradi zmanjšane delitvenega potenciala keratinocitov je epidermis tanjši, zmanjšana je tudi njegova mehanska odpornost. Motena je sinteza kolagena oz. njegove posttranslacijske modifikacije, saj hidroksilacija lizinskih in prolinskih ostankov ne poteka, ko parcialni tlak kisika v tkivu pade pod 40 mmHg. Že manjše poškodbe se zaradi omenjenih motenj slabo celijo, dovzetne so tudi za okužbo. Kronične rane lahko nastanejo tudi brez poškodbe ob nastopu kritične ishemije, ki je definirana po Transatlantskem konsenzu (TASC) kot krvni pritisk na nivoju gležnja 50–70 mmHg ali krvni pritisk na prstih stopala pod 30 mmHg. S poslabšanjem prekrvavitve tkiva se kronična rana lahko širi do nastanka gangrene, ki v končni stopnji vodi v amputacijo prizadetega dela uda (2, 3, 8, 10).

Sladkorna bolezen negativno vpliva na celjenje in je pogost vzrok za nastanek kroničnih ran. Pri sladkornih bolnikih se te največkrat pojavijo na spodnji okončini. Hiperглиkemija preko poliolne poti in neencimske glikacije proteinov povzroča nastanek komplikacij sladkorne bolezni. Nevropatija in angiopatija, ki sta posledica teh metabolnih motenj, sta ključna dejavnika za nastanek kroničnih ran v sklopu sladkorne bolezni. Nevropatija zmanjša občutljivost za bolečino, vpliva na propriocepcijo, poruši normalno biomehaniko gibanja, motena pa je tudi avtonomna regulacija kožnih žlez. Zaradi motene propriocepcije in biomehanike so sklepi nepravilno obremenjeni, lahko tudi deformirani. Mehka tkiva so podvržena velikim pritiskom in strižnim napetostim, pacient ne občuti bolečine. Koža je suha in topla zaradi motenega delovanja žlez znojnic ter motene regulacije mikrocirkulacije. Zaradi naštetih vzrokov prihaja do ponavljajočih se manjših poškodb in prekinitve kožnega pokrova, kar predstavlja začetno rano. Zaradi posledic mikroangiopatije se začetne rane slabše celijo. Tudi pri sladkornih bolnikih je makroangiopatija najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek

gangrene in posledično amputacije uda. Prizadetost mikrocirkulacije se histološko kaže z zadebeljeno bazalno membrano kapilar in hialinozo arteriol. Spremenjena mikrocirkulacija s pridruženo avtonomno nevropatijo kaže zmanjšano maksimalno reaktivno hiperemijo, zmanjšano avtoregulacijo pretoka, motnje v izmenjavi hranil in kisika ter spremenjeno migracijo levkocitov. Poleg tega imajo sladkorni bolniki motnje imunskega odziva in druge motnje na nivoju sinteze medceličnine. PMN diabetikov so funkcionalno okvarjeni, fibroblasti kažejo manjši delitveni potencial, izločajo manj kolagena, angiogeneza je zmanjšana. Zaradi motenj v imunskem odzivu se razjede pogosto okužijo. Okužene razjede so težavne za zdravljenje, predvsem kadar se okužba razširi na globlje ležeča tkiva. Posledično so pri sladkornih bolnikih pogostejši osteomielitisi in okužbe mehkih tkiv, kot so celulitisi, abscesi ter nekrotizirajoči fasciitisi, ki lahko v začetku potekajo brez znatnih kliničnih znakov (2, 3, 11, 12).

Okužbe povzročajo nastanek kroničnih ran tudi pri sicer zdravih bolnikih zaradi izločanja različnih bakterijskih endotoksinov, proteolitično pospešene razgradnje ECM in imunskega odgovora organizma. Toksini določajo virulenco mikroorganizmov in pospešujejo napredovanje okužbe. Povzročajo obsežne nekroze tkiva, primer je alfatoksin klostridijev, posredujejo pritrđitev bakterij na celice gostitelja in preprečujejo njihovo fagocitozo, primer je protein M stafilokokov, ter okvarjajo endotelij in mikrocirkulacijo, primera sta toksina A in B streptokokov. Pomembno vlogo pri okvari tkiva imajo tudi aktivirani PMN, aktivirani plazemski proteini komplementa, bradikinin-kalikeinskega sistema in dejavniki koagulacije. Lokalna okvara mikrocirkulacije zaradi povečane prepustnosti, edema in tromboze povzroča ishemijo, kar vodi v nekrozo tkiva ter onemogoča dotok antibiotikov v rano preko krvnega obtoka. Bakterijski toksini povzročajo tudi sistemski citokinski izbruh, ki vodi v septično stanje (2, 13).

Kronične rane nastanejo tudi v sklopu kronične venske insuficience. Nastajajo izključno na spodnjih okončinah zaradi vpliva hidrostatskega pritiska. Dejavniki, ki prispevajo k njihovemu nastanku, so: stalno zvišan venski pritisk, vnetje, spremembe v mikrocirku-

laciji in spremembe celičnih funkcij. Zaradi povišanega venskega pritiska pride do prestopanja eritrocitov v intersticij. Razpadni produkti eritrocitov, med njimi tudi hemosiderin, so kemotaktični dejavniki za makrofage in levkocite ter aktivirajo endotelijske celice. Endotelijske celice postkapilarnih venul na svojem površju izražajo adhezijske molekule: selektine L in P. Te molekule posredujejo začetne šibkejšje interakcije z levkociti. V kasnejši fazi se tvorijo močnejše interakcije, ki jih posredujejo površinske celične adhezijske molekule (angl. *intercellular cell adhesion molecule*, ICAM-1) na endotelijskih celicah in molekule CD11/CD18 (adhezijske molekule iz družine integrinov) na levkocitih (14). Pritrjeni levkociti dodatno upočasnjujejo krvni pretok skozi mikrocirkulacijo in povzročajo dodatne poškodbe tkiva, vendar natančni molekularni mehanizmi za zdaj še niso znani. Zaradi prestopanja plazemskih proteinov se v okolici kapilar in postkapilarnih venul ustvari polimeriziran fibrinski pas, ki moti difuzijo kisika in hranil ter onemogoča prestopanje rastnih dejavnikov v prizadeto tkivo. V tkivu tako nastane neravnovesje med proinflammatorymi citokini in dejavniki, ki delujejo protivnetno, ter med MMP in njihovimi inhibitorji. Fibroblasti v vezivnem tkivu imajo zaradi tega spremenjen fenotip, izločajo manj kolagena in imajo zmanjšan delitveni potencial (3, 15). Evropska svetovalna skupina za dekubitalne ulkuse preležanine definira kot območja lokaliziranih poškodb kože in podkožnih tkiv zaradi pritiska, strižnih sil ali kombinacije teh. Najpogostejša mesta nastanka so na spodnji polovici telesa, kjer so mehka tkiva stisnjena med kostno prominenco in zunanjo površino. Prizadeti bolniki so načeloma starejši, nepomični, nevrološki bolniki, bolniki po poškodbi hrbtnice in vezani na voziček. Glavni dejavniki za nastanek preležanin so lokalni pritisk, strižne napetosti, drgnjenje ob podlago in maceracija kože zaradi vlage. Pritisk, ki lahko naraste tudi do 200 mmHg, in strižne napetosti povzročajo ishemijo, trombozo v mikrocirkulaciji, motnje v limfni drenaži ter ishemično-reperfuzijske poškodbe tkiva (16, 17). Tkivo preležanin prav tako kaže neravnovesje citokinov, rastnih dejavnikov, spremenjene celične funkcije fibroblastov in moteno sinte-

zo ECM. Naštete motnje so dejansko skupni imenovalc vseh kroničnih ran (18).

OBRAVNAVA KRONIČNIH RAN

Klinična ocena rane

Za oceno kronične rane je pomembna anamneza predvsem pri ugotavljanju etioloških dejavnikov motenj v celjenju. Pomembno je, kako dolgo je rana prisotna in kakšni so bili predhodni postopki zdravljenja. Klinični pregled zajema ocenjevanje rane, njene globine, velikosti, dna, barve, ocenjevanje eksudata (barva, vonj, količina), robov rane, prisotnosti podminiranja robov in ocenjevanje okolne kože (2, 19, 20).

Ob prisotnosti bakterij v ranah je pomembna razlika med kontaminacijo, kolonizacijo, kritično kolonizacijo in okužbo rane. Sama prisotnost bakterij v rani še ne pomeni okužbe. Kontaminacija rane pomeni, da so v njej prisotne bakterije, vendar ne v zadostnem številu, se ne razmnožujejo, prav tako ne najdemo znakov vnetnega odgovora organizma. Vsaka rana je pravzaprav kontaminirana. Vir kontaminacije z baterijami je bolnikova koža ali njegova okolica. Kadar se bakterije razmnožujejo, ne najdemo pa znakov vnetja, govorimo o kolonizaciji. Verjetnost za razvoj okužbe se občutno poveča, ko število mikroorganizmov v rani preseže vrednost 10^5 . V tem primeru govorimo o kritični kolonizaciji. Prisotnost tujkov v rani, virulenca mikroorganizmov in motnje imunosti lahko to prazno vrednost še dodatno znižajo. O okužbi govorimo takrat, ko telo na prisotnost in razmnoževanje bakterij odgovori z vnetjem. Takšna rana je makroskopsko edematозна, pordela, z obilnim eksudatom, lahko je prisoten tudi gnoj. Kadar so rane kritično kontaminirane ali okužene, je treba odvzeti primerne biopsijske vzorce in uvesti empirično sistemsko antibiotično terapijo (2, 3, 21).

Zdravljenje kroničnih ran

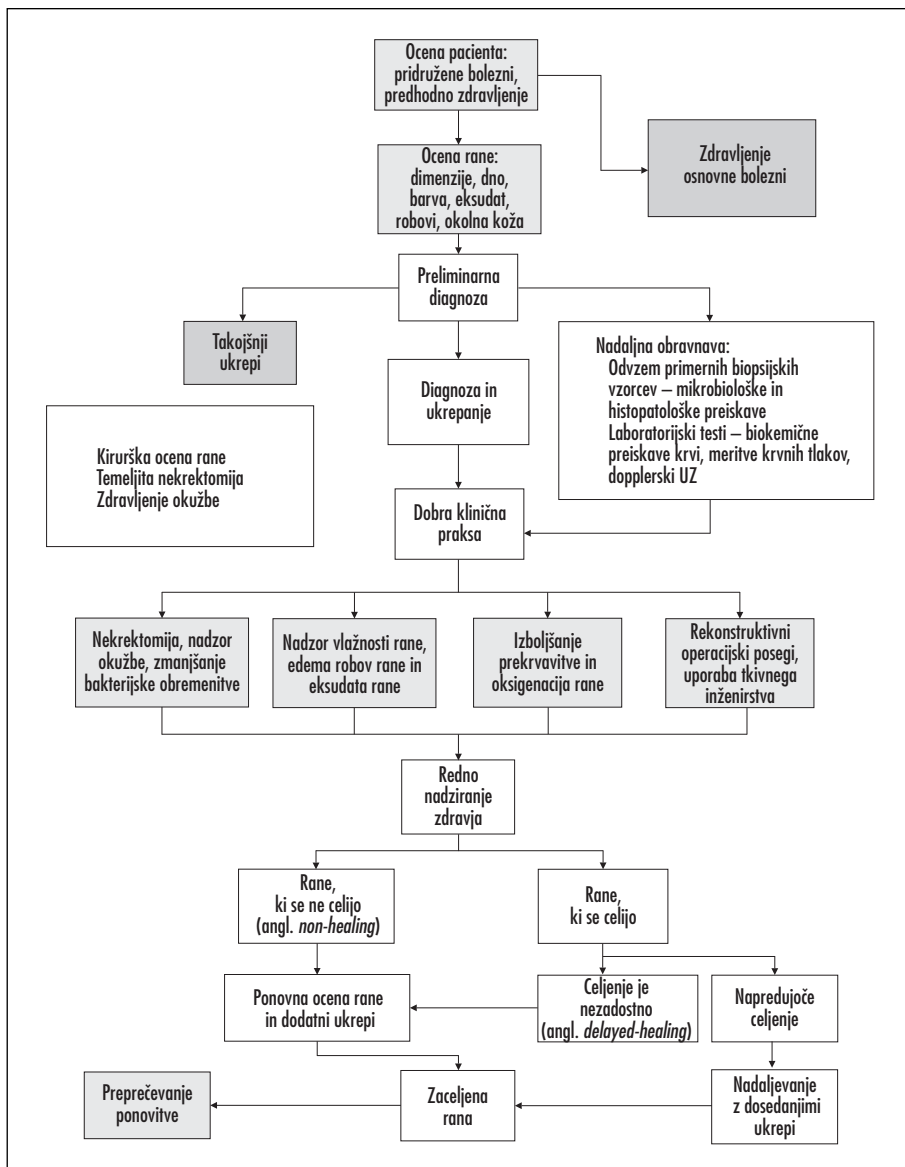
Klinična ocena kronične rane je v povezavi z osnovnim patofiziološkim procesom pomembna za optimalno izbiro metode zdravljenja, omogoča pa tudi oceno izida celjenja (22). Vse vrste kroničnih ran so težavne zaradi dolgotrajnosti in zapletenosti zdravljenja, pogosto so tudi okužene. Cilj vseh lokalnih postopkov

je temeljita odstranitev mrtvin in žarišč okužbe, da se omogoči nastajanje čistih granulacij. Pomembno je poudariti, da so lokalni ukrepi lahko neučinkoviti, če ne zdravimo osnovne bolezni, ki je v ozadju kronične rane. K zdravljenju kroničnih ran pristopamo stopenjsko in sistematično (slika 3).

Lokalno zdravljenje kroničnih ran zajema različne oblike nekrektomij in uporabo sodob-

nih materialov za oskrbo ran. Kronične rane se lahko dokončno oskrbi kirurško z rekonstruktivnimi posegi ali pa se jih zdravi regenerativno s tvorbo brazgotine in epitelizacijo (3, 23, 29).

Z nekrektomijo odstranjujemo nekrotične mase, fibrinske obloge, vnetni detritus in omogočamo razraščanje čistih granulacij. Kirurška nekrektomija pomeni mehansko



Slika 3. Algoritem obravnave bolnika s kronično rano.

odstranjevanje mrtvin in tujkov iz rane s kirurškimi instrumenti. Njene prednosti so hitrost postopka in učinkovitost, slabost pa neselektivnost zaradi možnosti poškodovanja zdravega tkiva.

Poznamo tudi avtolitično nekrektoomijo, pri kateri organizem s svojimi obrambnimi sposobnostmi imunskega odziva odstranjuje nekrotično maso. Primerne pogoje za avtolitično nekrektoomijo omogoča uporaba ustreznih materialov za oskrbo ran. Ta oblika nekrektoomije je zelo selektivna, varna in enostavna za uporabo, vendar poteka počasneje kot druge oblike nekrektoomij.

Encimska nekrektoomija izkorišča lastnosti različnih prebavnih encimov, da s svojo aktivnostjo razgrajujejo nekrotično tkivo. Encimi, ki se uporabljajo, so: kolagenaze, triptaze, različne terminalne peptidaze, endopeptidaze in lipaze. Metoda je hitra, selektivna in ne poškoduje zdravega tkiva, možno pa je lokalno draženje (1–3, 7).

Biokirurška nekrektoomija izkorišča sterilne laboratorijsko vzgojene mušje ličinke vrste *Lucilia sericata*. Ličinke mehanske s svojimi ustnimi kavljii in encimsko z različnimi prebavnimi encimi odstranjujejo nekrotično tkivo rane. Poleg teh učinkov so opazili tudi proliferativne in protivnetne učinke izločkov ličink ter protibakterijsko delovanje, ki je posledica izločanja baktericidnih snovi, mehanskega odstranjevanja biofilmov in izločanja snovi prirojenega imunskega odziva ličink. Zaradi omenjenih lastnosti izločkov ličink so v razvoju moderni materiali za oskrbo, ki uporabljajo te izločke tudi samostojno (23, 24).

Razvoj tkivnega inženirstva nam omogoča dodatne možnosti zdravljenja kroničnih ran z uporabo rastnih dejavnikov, sintetičnih tkivnih nadomestkov in vzgajanjem lastnih celic. Glede na postopek pridobivanja so lahko rastni dejavniki rekombinantni, avtologni ali heterologni (2, 3, 7). Primer uporabe je t. i. trombocitni gel. Koncentriranim trombocitom, ki jih pridobimo od bolnika (avtologni) ali iz krvne banke (alogenski), se v določenem razmerju doda trombin s prebitkom kalcijevih ionov. Trombin aktivira fibrinogen in trombocite, ti pa z degranulacijo v svojo okolico izločijo številne rastne dejavnike in citokine, med njimi predvsem PDGF in tudi TGF- β ter EGF. Te snovi se nahajajo v alfa-

granulah trombocitov. Zamreženi trombociti s fibrinom tvorijo trombocitni gel, ki pospešuje celjenje ran (25, 26).

Fizikalni metodi zdravljenja kroničnih ran sta terapija s hiperbaričnim kisikom in novejša metoda fotobiomodulacija. Terapija s hiperbaričnim kisikom pomeni sistemsko zdravljenje s čistim kisikom v posebnih komorah, kamor se bolnika za določen čas namesti, ali pa lokalno s posebnimi polietilenskimi vrečami, ki objamejo prizadeti del telesa, v katere se dovaja čisti kisik z določenim pretokom. Uporablja se za zdravljenje ishemičnih ran zaradi sladkorne bolezni, ran zaradi ionizirajočega sevanja (radioterapija v onkologiji) in drugih kroničnih ran, ki so okužene z anaerobnimi mikroorganizmi. Mehanizmi, ki so odgovorni za učinke hiperbarične terapije, so izboljšanje oksigenacije rane, zvišana sintetska in proliferativna aktivnost tkiva ter izboljšana funkcija levkocitov zaradi učinkovitejšega oksidativnega izbruha (2, 7, 27). Pri fotobiomodulaciji s svetlečimi diodami (angl. *light emitting diode*, LED) vplivamo na celični metabolizem in celjenje. Osvetljevanje z LED med drugim pospešuje proliferacijo fibroblastov, sintezo kolagena, stimulira celice imunskega sistema in uravnava imunski odziv (28).

Antiseptiki in antibiotiki imajo pomembno vlogo pri zdravljenju kroničnih ran. Antiseptiki se uporabljajo za lokalno zdravljenje kroničnih ran z namenom preprečevanja okužbe, preprečevanja ponovitve okužbe kritično koloniziranih ran ali za zdravljenje okuženih ran. Uporabljajo se v materialih za oskrbo ran in za spiranje ali perfuzijo rane. Na rane se lahko nanesejo za krajši čas vsak dan, tudi do nekajkrat na dan, lahko pa so v stiku z rano do nekaj dni. Za zdaj še ni natančnih priporočil glede optimalnega načina in časa uporabe antiseptikov za kronične rane (29, 30). Pogosteje uporabljeni antiseptiki so polivinilpolidon jodid (povidon jod, PVP-jod), srebrovi preparati (novejši so srebrovi sulfadiazinski preparati, ki imajo kombiniran učinek antibiotika in antiseptika), poliheksamid in oktenidin. Potrebna je pozornost glede možnih preobčutljivostnih ali toksičnih reakcij na določene antiseptike. V preizkusnih koncentracijah antiseptiki ne dosežejo svojega protimikrobne učinka, v previsokih koncentracijah pa zavirajo celjenje, saj zmanjšajo sintezo kolagena

in ovirajo proliferativno aktivnost fibroblastov. Razvoj rezistence na antiseptike je manj verjeten v primerjavi z antibiotiki. Naravni antiseptik, ki se uporablja v materialih za oskrbo ran, je čebelji med.

Uporaba antibiotikov je indicirana pri kritično koloniziranih in okuženih ranah. Uporabljajo se lokalno ali sistemsko. Antibiotikov, ki so za sistemsko uporabo, se nikoli ne daje lokalno na rano v obliki obkladkov ali mazil zaradi možnosti razvoja rezistence, selekcije bakterij, ki na antibiotik niso občutljive, in zaradi možnih preobčutljivostnih reakcij. Problem lokalne uporabe antibiotikov je tudi v njihovi slabi absorpciji v nevitarno tkivo. Kadar je kronična rana globoka in ima pridruženo okužbo kostnega tkiva, se za lokalno zdravljenje lahko uporabljajo antibiotične kroglice, ki so največkrat polimetilmetakrilatne, prepojene z gentamicinsulfatom. Antibiotične kroglice se za določen čas vložijo v rano po temeljiti kirurški nekrektomiji in se jih čez dva do tri tedne s ponovnim kirurškim posegom tudi odstrani. Za lokalno antibiotično zdravljenje obstajajo tudi resorbilni materiali, ki so prepojeni z antibiotikom. Primer je kolagenska mrežica, ki je prepojena z gentamicinsulfatom. Takšna mrežica ima poleg protimikrobne aktivnosti še dodatne funkcije, saj kolagen stimulira agregacijo trombocitov, aktivira intrinzično pot strjevanja krvi in pospešuje celjenje. Prednost resorbilnih materialov je v tem, da jih naknadno ni treba odstranjevati. Sistemska uporaba antibiotikov je potrebna pri kritično koloniziranih in okuženih ranah, drugih okužbah mehkih tkiv, osteitisu ali ob znakih sepse. Kriteriji za uporabo sistemskih antibiotikov se razlikujejo glede na različno etiologijo kroničnih ran. Načeloma se pri ranah sladkornih bolnikov zaradi strahu pred gangreno in posledično amputacijo uda hitreje odločamo za sistemsko antibiotično zdravljenje kot pri ranah bolnikov s kroničnim venskim popuščanjem, pri katerih se antibiotike uporablja izključno pri kritično koloniziranih in okuženih ranah (31). Izjema so tudi rane, kjer izoliramo betahemolitične streptokoke, pri katerih moramo uvesti antibiotično terapijo, tudi kadar znaki okužbe niso prisotni, zaradi možnosti razvoja akutnega poststreptokoknega glomerulonefritisa (30). Zdravljenje z antibiotiki naj bo sprva empirično glede na pričakovane mikroorga-

nizme v rani, kasneje pa ciljano glede na ustrežno interpretacijo mikrobioloških izvidov iz pridobljenih bioptov (3, 7, 21).

SODOBNI MATERIALI ZA OSKRBO RAN

Materiali za oskrbo ran zaradi svoje zgradbe ter zaradi pozitivnih fizikalnih in kemičnih lastnosti pospešujejo celjenje. Njihove najpomembnejše lastnosti in funkcije so uravnavaanje vlažnosti, temperature in pH, absorpcija eksudata ter zaviranje okužbe. Poleg tega ne dražijo, so nealergeni in neadherentni ter zagotavljajo bolnikovo udobje, zmanjšujejo bolečino in preprečujejo širjenje neprijetnega vonja. Materiale za oskrbo ran razdelimo glede na njihove lastnosti v različne skupine: alginati, hidrogeli, hidrokoloidi, hidrokapilarne obloge, kolageni, nelepljive kontaktne mrežice, obloge z dodatki (med, srebrovi preparati, drugi antiseptiki, rastni dejavniki, proteolitični encimi), obloge z mehkim silikonom, poliuretanske pene, poliuretanski filmi in resorptivne terapevtske obloge (tabela 2) (3, 7, 8). Med materiale za oskrbo ran prištevamo tudi terapijo s kontroliranim negativnim tlakom (angl. *topical negative pressure therapy*, TNP), ki je oblika aktivne obloge, pri kateri se preko mikroprocesorsko vodene črpalke v rani ustvarja podtlak. TNP ima pomembno vlogo pri oskrbi akutnih travmatskih ran z obsežnimi primanjkljaji mehkih tkiv, pa tudi pri zdravljenju okuženih ran in drugih kroničnih ran (32).

Novost na področju materialov za oskrbo ran z učinkovinami je obloga s slovenskim kostanjevim medom. Med preprečuje razmnoževanje bakterij in pospešuje celjenje zaradi hiperosmolarnosti in vsebnosti antibakterijskih snovi, med njimi različnih encimov ter vodikovega peroksida (33).

ZAKLJUČKI

Zdravljenje kroničnih ran predstavlja breme za bolnika in tudi finančno obremenitev zdravstva. Poznavanje fiziologije celjenja, patofiziologije kroničnih ran, poznavanje novih metod zdravljenja ran ter dobro poznavanje in sledenje novosti na področju sodobnih materialov za oskrbo ran omogoča zdravnikom optimalno izbiro metode ter posledično hitro in uspešno zdravljenje ran.

Tabela 2. Lastnosti sodobnih materialov za oskrbo ran.

Generično ime obloge	Prednosti	Slabosti	Indikacije
Hidrogeli	Poltransparentnost, udobje, neadherentnost, vpojnost, pospeševanje avtolitične nekrektomije, tvorba granulacij, polprepustnost	Potrebujejo sekundarno oblogo, pogosta menjava, potrebna pozornost ob okužbi rane	Boleče rane, površinske rane, odstranjevanje fibrinskih oblog, suhih nekroz, kronične rane, razjede
Alginati	Visoka vpojnost, deluje hemostatsko, neadherentnost, pogoste menjave niso potrebne	Potrebujejo sekundarno oblogo, neprijeten vonj gela, pogoste menjave ob močni eksudaciji	Visoko eksudativne rane, površinske rane, globoke rane, kronične rane, razjede, pooperativne rane
Hidrokoloidi	Fibrinolitično delovanje, pospešujejo angiogenezo in epitelizacijo, visoka vpojnost, okluzivnost (ne prepuščajo vode in plinov)	Netransparentnost, neprijeten vonj gela, ni primerna za okužene rane	Površinske in globoke rane, kronične rane in razjede, opekline rane, odvzema mesta presadkov
Hidrokapilare	Visoka vpojnost, polprepustnost, preprečuje maceracijo robov rane	Potreba po sekundarni oblogi, netransparentnost, potreben nadzor ob okužbi rane	Površinske rane, razjede z eksudacijo, kirurške rane, abrazije
Pene	Visoka vpojnost, prilagajanje konturam telesa, polprepustnost	Netransparentnost, potrebujejo sekundarno oblogo, možna je adhezija na rano	Eksudativne rane, kronične rane, razjede, preležanine zaradi razporeditev pritiskov na rano
Filmi	Transparentnost, barierna funkcija, polprepustnost, adherentnost, možna uporaba z drugimi oblogami	Možna adhezija na rano, nabiranje tekočine pod filmom	Odvzema mesta kožnih presadkov, površinske opekline, površinske rane z minimalnim eksudatom, razjede
Obloge z dodatki	Široka paleta možnih učinkovin: povidon jod, srebrov nitrat, oktenidin, med, rastni dejavniki, proteolitični encimi	Se navezujejo na posamezne učinkovine	Opekline rane, površinske in globoke rane, kronične rane s fibrinskimi oblogami, okužene rane

LITERATURA

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
3. Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz's principles of surgery. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2010.
4. Harding GK, Morris HL, Patel GK. Healing chronic wounds. BMJ. 2002; 324 (7330): 160-3.
5. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. Am J Surg. 1998; 176 Suppl 2A: 26-38.
6. Kumar R, Abbas A, Fausto N, et al, eds. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
8. Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin: diagnosis and therapy - practical approach. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2005.
9. Eming SA, Koch M, Krieger A. Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds. J Proteome Res. 2010; 9 (9): 4758-66.
10. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000; 31 (1 Pt 2): 1-296.

11. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998; 176 (Suppl 2A): 5–10.
12. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1736–43.
13. Sarani B, Strong M, Pascual J, et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (2): 2279–89.
14. Simka M. A potential role of interferon-c in the pathogenesis of venous leg ulcers. *Medical Hypotheses*. 2006; 67 (3): 639–44.
15. Raffetto JD, Marston WA. Venous ulcers: what's new?. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127 Suppl 1: 279–88.
16. Grey JE, Enoch S, Harding KG. Pressure ulcers. *BMJ*. 2006; 332 (7539): 472–5.
17. Campbell C, Parish LC. The decubitus ulcer: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28 (5): 527–32.
18. Vande Berg JS, Rose MA, Haywood-Reid PL, et al. Cultured pressure ulcer fibroblasts show replicative senescence with elevated production of plasmin, plasminogen activator inhibitor-1, and transforming growth factor-b1. *Wound Repair Regen*. 2005; 13 (1): 76–83.
19. Nicks BA, Ayello EA, Woo K, et al. Acute wound management: revisiting the approach to assessment, irrigation, and closure considerations. *Int J Emerg Med*. 2010; 3 (4): 399–407.
20. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, et al. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (3 Suppl): 1–17.
21. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28 (5): 519–26.
22. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther*. 2006; 19 (6): 383–90.
23. Smrke D, Parač Z, Smrke B, et al. Biološka nekretomija ran z ličinkami muhe *Licilia sericata*. In: Tonin M, ed. Zbornik predavanj XLII. podiplomskega tečaja kirurgije; 2007 Feb 2–3; Ljubljana, Slovenija.
24. Jaklič D, Zupančič K, Lapanje A, et al. Uvedba zdravljenja kroničnih ran z ličinkami muh *Lucilia sericata* v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2008; 77: 199–206.
25. Rožman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenereal Alp Panonic Adriatic*. 2007; 16 (4): 156–65.
26. Smrke D, Gubina B, Domanovič D, et al. Uporaba trombocitnih rastnih dejavnikov v travmatologiji. *Bilten DCTIS*. 2007; 3 (3): 13–4.
27. Ishii Y, Ushida T, Tateishi T, et al. Efficacy of topical hyperbaric oxygen for refractory foot ulcer. *Materials Science and Engineering*. 2004; 24: 329–32.
28. Frangež I, Smrke D. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. In: Smrke D, Triller C, Nikolič J, et al., eds. IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo; 2009 Apr 23–24; Portorož, Slovenija.
29. Andriessen A. Wounds at risk for infection and clinically infected wounds: novel approaches for their treatment. VI. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2011 May 12–13; Portorož, Slovenija.
30. Wound infection in clinical practice. An international consensus. *Int Wound J*. 2008; 5 Suppl 3: 3–11.
31. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (2): 143–9.
32. Triller C, Smrke D. V. A. C. terapija (vacuum-assisted closure therapy). In: Smrke D. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2006 Jun 2–3; Portorož, Slovenija.
33. Kralj Kunčič M, Lapanje A, Debelak A, et al. Učinkovitost slovenskega medu pri celjenju kroničnih ran. In: Smrke D, Triller C, Nikolič J, et al. IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo; 2009 Apr 23–24; Portorož, Slovenija.

Prispelo 27. 10. 2011

Simona Gaberšček¹, Katja Zaletel²

Jod in ščitnica

Iodine and the Thyroid Gland

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jod, ščitnica, Slovenija

Jod je sestavni del ščitničnih hormonov, ki uravnavajo številne presnovne procese. Optimalni dnevni vnos joda za odraslega je med 150 in 250 µg, v nosečnosti in času dojenja pa naj bi bil okrog 250 µg. Blago pomanjkanje joda povzroči rast ščitnice in nastanek avtonomnih žarišč. Hudo pomanjkanje, ki je v razvitih državah izredno redko, pa lahko povzroči hipotirozo in motnje nevroumne razvoja otroka. Ob presežku joda je večje tveganje za avtoimunske bolezni ščitnice, predvsem Hashimotov tiroiditis, ki pogosto vodi v hipotirozo. Pri bolnikih z avtonomnim tkivom presežek joda lahko povzroči hipertirozo. Slovenija je bila vrsto let področje z blagim pomanjkanjem joda. Od leta 1999, ko smo jodiranje kuhinjske soli zvišali z 10 mg kalijevega jodida na kg soli na 25 mg, je jodna preskrba optimalna tudi za nosečnice in doječe matere. Neustrezen vnos joda je mogoč pri posameznikih, ki uživajo manj slano ali celo neslano presno prehrano, ali pri tistih, ki z uživanjem jodnih preparatov nenadzorovano povečajo vnos joda.

ABSTRACT

KEY WORDS: iodine, thyroid gland, Slovenia

Iodine is a constituent element of thyroid hormones which regulate many metabolic processes. Optimal daily intake of iodine for adults ranges between 150 and 250 µg, while during pregnancy and breastfeeding it should be around 250 µg. Mild iodine deficiency leads to thyroid growth and the occurrence of autonomous foci. Severe iodine deficiency, which is extremely rare in the developed countries, can cause hypothyroidism and impaired neurointellectual development in children. In iodine excess, an increased risk of autoimmune thyroid disease is observed, especially that of Hashimoto's thyroiditis, which often leads to hypothyroidism. In patients with autonomous tissue, iodine excess may cause hyperthyroidism. For many years, Slovenia has been an area with mild iodine deficiency. Since 1999, when salt iodization was increased from 10 mg to 25 mg of potassium iodide per kg of salt, iodine supply reached the optimal level also for pregnant women and nursing mothers. However, inadequate iodine intake is possible in individuals consuming less salted or even uncooked unsalted vegetable food, or in those taking iodine preparations with consequently uncontrolled increase of iodine intake.

¹ Doc. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

² Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; katja.zaletel@kclj.si

METABOLIZEM JODA

Jod je element, ki je nujno potreben za normalno delovanje ščitnice. Je sestavni del ščitničnih hormonov, ki uravnavajo rast, razvoj in številne presnovne procese v telesu, sodeluje pa tudi pri uravnavanju velikosti in delovanja ščitnice. Zaužiti jod se v obliki jodida hitro in v približno 90 % absorbira v kri. Na področjih z ustrežno jedno preskrbo se ga do 10 % nakopiči v ščitnici, kjer sodeluje v sintezi ščitničnih hormonov, približno 90 % pa se ga izloči z urinom. Zato je koncentracija joda v urinu pri večji skupini posameznikov v neki populaciji sorazmerno dober pokazatelj jedne preskrbe v tej populaciji (1). Zelo malo se ga izloči tudi z blatom in to predvsem tisti jod, ki nastane z razgradnjo ščitničnih hormonov.

SINTEZA ŠČITNIČNIH HORMONOV IN NJENO URAVNAVANJE

Jod vstopa v ščitnično celico v obliki jodida (I^-) s pomočjo aktivnega transporta, v katerem sodeluje transportna beljakovina, imenovana NIS (natrijev jodidni simporter) (2–4). Gre za kotransport natrija in jodida. Gradient natrija vzpostavlja natrijeva kalijeve ATP-aza, za kar porablja energijo. Jod se koncentrira v ščitnični celici, kjer sodeluje v sintezi ščitničnih hormonov. Ti se nato glede na potrebe organizma sproščajo v kri. Potrebe organizma so izražene prek hipofiznega regulacijskega hormona tirotropina (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), ki stimulira vse faze v sintezi ščitničnih hormonov. Tudi jod sam uravnava delovanje ščitnice. Velik vnos joda zavre sintezo ščitničnih hormonov, saj zmanjša tvorbo H_2O_2 , ki je z encimom TPO (tiroidna peroksidaza) odgovoren za sintezo ščitničnih hormonov. Pojav se imenuje akutni Wolff-Chaikoffov učinek. Ta zavora pa je pri zdravih kratkotrajna, traja približno 48 ur. V tem času se namreč zaradi velike koncentracije joda v tirocitu zmanjša ekspresija proteina NIS na membrani (5). Zmanjša se vstop jodida v ščitnično celico in s tem njegov zaviralni učinek, zato se vzpostavi normalna sinteza ščitničnih hormonov. Obratno se dogaja, če je joda premalo. Takrat se količina proteina NIS na membrani poveča, s tem pa se poveča vstop jodida v ščitnično celico. Tako lahko zdrava

ščitnica tolerira majhen in velik vnos joda, od nekaj 10 μg do nekaj mg, ne da bi se spremenil nivo ščitničnih hormonov v krvi.

V ščitnici nastaja veliko več tiroksina (T_4) kot trijodtironina (T_3). T_4 se z izgubo enega atoma joda s pomočjo dejodaz nato v tkivih spremeni v T_3 , ki je aktivnejša oblika hormona. Zanj imamo v jedrih receptorje. Kompleks hormon-receptor deluje kot transkripcijski faktor za prepisovanje tistih genov, ki so pod vplivom ščitničnih hormonov. Prosta hormona se po izstopu iz ščitnične celice večinoma vežeta na serumske transportne beljakovine, od katerih je najpomembnejši globulin, ki veže tiroksin (angl. *thyroxine-binding globulin*, TBG). V prosti obliki ostane manj kot 1 % ščitničnih hormonov in le ti lahko vstopajo v tkiva ter tam učinkujejo (2, 6).

JODNA PRESKRBA

Joda je v zemlji in pitni vodi malo, kar naj bi bila posledica zadnje ledene dobe, ko se je iz tal spral v morja. Zaradi tega ga je malo tudi v sadju, zelenjavi, mleku in mesu. Nekoliko več ga je v ribah in morskih sadežih, ki pa so v velikem delu sveta redko na jedilniku. Podatki Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) kažejo, da še vedno približno 2 milijardi ljudi živita na področjih s pomanjkanjem joda (1). Večina razvitih držav rešuje problem ustreznega vnosa joda z jodiranjem kuhinjske soli, ki jo uporabljajo v vsakem gospodinjstvu. Sol lahko jodiramo s kalijevim jodidom (KI) ali s kalijevim jodatom (KIO_3). Ponekod skušajo ustrezen vnos joda zagotoviti z jodiranjem živalske krme ali mleka.

Po priporočilih SZO oz. njihovega Odbora za preprečevanje motenj zaradi pomanjkanja joda (angl. *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders*, ICCIDD) naj bi dnevni vnos joda za odraslega znašal vsaj 150 μg . Po kriterijih SZO in ICCIDD je preskrba z jodom v neki populaciji optimalna, kadar je mediana koncentracija joda v urinu med 100 in 200 $\mu g/l$ (1).

JODNA PRESKRBA V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

V nosečnosti se potreba po jodu poveča. Takrat namreč jod ne prehaja le v ščitnico ter

se izloča prek ledvic in z blatom, ampak tudi v plod, saj ga ta potrebuje za sintezo ščitničnih hormonov. Izločanje z urinom je zaradi večje glomerulne filtracije med nosečnostjo nekoliko večje. Večje so tudi potrebe po jodu v sami ščitnici, saj se sinteza ščitničnih hormonov med nosečnostjo poveča za približno 25–50 % (7, 8). V serumu je zvečana koncentracija vezanih in s tem celokupnih ščitničnih hormonov, kar je odraz večje koncentracije vezalnih beljakovin. Zaradi vpliva estrogena namreč za približno dvainpolkrat naraste serumska koncentracija TBG.

V nosečnosti nekoliko zaniha tudi koncentracija TSH in prostega T_4 , kar je predvsem posledica delovanja humanega horionskega gonadotropina, ki je podoben molekuli TSH in lahko šibko stimulira sintezo ščitničnih hormonov (9, 10). Plod v prvem trimesečju še ne sintetizira ščitničnih hormonov. Takrat je zanj pomemben prehod materinih hormonov skozi placento. Ti omogočajo razvoj ploda v tem obdobju. V 10. embrionalnem tednu prične plodova ščitnica kopičiti jodid. V drugem trimesečju se vzpostavi sinteza ščitničnih hormonov, ki narašča skozi vso nosečnost. V poteku nosečnosti naraščajo v plodu poleg koncentracije ščitničnih hormonov in TSH tudi koncentracije vezalnih beljakovin, predvsem TBG (11).

Zaradi vseh naštetih sprememb priporočajo za obdobje nosečnosti dnevni vnos joda okoli 250 μg . Podobne so potrebe po jodu med dojenjem, saj je jod iz materinega mleka edini vir joda za dojenčka in njegovo sintezo ščitničnih hormonov. Dnevni vnos pa naj ne bi presegel dvakratne količine, kar ustreza približno 500 μg (12).

POMANJKANJE JODA

O pomanjkanju joda v neki **populaciji** govorimo, kadar je mediana koncentracija joda v urinu v populaciji manjša od 100 $\mu\text{g/l}$. Pri blagem pomanjkanju je mediana koncentracija joda v urinu 50–99 $\mu\text{g/l}$, pri zmernem 20–40 $\mu\text{g/l}$, pri hudem pomanjkanju pa je nižja od 20 $\mu\text{g/l}$ (1). Če je vnos joda v neki populaciji manjši od priporočenega, so na tem področju ščitnice povprečno večje, večja je torej pojavnost golše (vidno, tipno ali ultrazvočno povečane ščitnice). Pogosteje se v žlezi razvije tudi avtonomno tkivo, ki je posledica

večjega števila mutacij v takšnih pogojih. Če je pomanjkanje joda hujše, pa je to večji zdravstveni problem, zlasti če se dogaja med nosečnostjo. Zmanjša se namreč sinteza ščitničnih hormonov, ki so nujni za normalen potek nosečnosti, za rast in razvoj ploda, zlasti možganov. Posledice so motnje v nevrointelektualnem razvoju ploda ali celo kretinizem. Na srečo je v razvitem svetu tako hudo pomanjkanje joda zelo redko (13).

Pomanjkanje joda pri **posamezniku**, ki živi na področju zadostne jodne preskrbe, je izredno redko, vendar je mogoče pri populoma presni prehrani. Ta način prehranjevanja ne vključuje soli, saj posamezniki pijejo le vodo in uživajo neslano surovo sadje, zelenjavo in oreške. Hipotiroza, ki pomeni stanje pomanjkanja ščitničnih hormonov, se lahko pojavi že po nekaj mesecih takšnega prehranjevanja, ko se izčrpajo zaloge ščitničnih hormonov iz ščitnice in iz transportnih beljakovin.

PRESEŽEK JODA

Glede na kriterije SZO govorimo o presežnem vnosu joda v **populaciji**, če je mediana koncentracija joda v urinu v populaciji nad 200 $\mu\text{g/l}$ (6). Pri mediani koncentraciji 200–300 $\mu\text{g/l}$ ocenjujejo, da je v prvih 5–10 letih po dvigu jodne profilakse večje tveganje za hipertirozo, ki je stanje presežka ščitničnih hormonov. Tveganje je večje predvsem pri posameznikih, ki imajo golšo za avtonomnim tkivom, ali bazedovka, ki je ena od oblik avtoimunske bolezni ščitnice (14). Pri mediani koncentraciji joda v urinu nad 300 $\mu\text{g/l}$ pa je večje tudi tveganje za nastanek avtoimunske bolezni ščitnice, predvsem Hashimotovega tiroiditisa, ki pogosto vodi v hipotirozo (15, 16). Tveganje za ščitnične bolezni je odvisno tudi od stopnje jodne preskrbe pred povečanjem vnosa joda.

Presežek joda pri **posamezniku** je lahko posledica nekritičnega uživanja različnih multivitaminskih preparatov, prehranskih dodatkov, preparatov morskih alg ali jodiranih olj, ki so v prosti prodaji v lekarnah ali preko spletnih strani. Običajna vsebnost KI v multivitaminskih preparatih je 70–220 μg , v preparatih morskih alg pa vsebnost joda največkrat ni deklarirana. Nekateri kombinirajo več

tovrstnih preparatov. S tem lahko zaužijejo precej več joda, kot so dnevne potrebe.

V medicini so pomembni viri presežka joda amiodaron in rentgenska kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod. Amiodaron je učinkovit antiaritmik, ki v eni 200-miligramski tableti vsebuje 75 mg joda, kar je 500-krat več kot znaša dnevna potreba. Po zaužitju ali intravenski aplikaciji se nakopiči v maščevju, jetrih, miokardu, ščitnici in roženici, od koder se lahko sprošča tudi več mesecev. Rentgenska kontrastna sredstva imajo prostega joda nekaj 10 µg/l. Večina je vodotopnih, zato se ob normalni ledvični funkciji ta jod hitro izloči z urinom (17).

PRESEŽEK JODA IN BOLNA ŠČITNICA

Najpogostejša bolezen, ki jo dolgotrajen prekomeren vnos joda lahko izzove ali poslabša, je **avtoimunska bolezen ščitnice** – izredno pogost je Hashimotov tiroiditis, bazedovka pa je nekoliko redkejša (18). Znano je, da sta na področjih večjega vnosa joda incidenca in prevalenca Hashimotovega tiroiditisa višji (15, 16). Ščitnica, spremenjena zaradi avtoimunske bolezni, prekomernega vnosa joda ne tolerira. Presežek joda pri bazedovki lahko povzroči ali poslabša hipertirozo, pri Hashimotovem tiroiditisu pa povzroči ali poslabša hipotirozo.

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša ščitnična bolezen, pa tudi najpogostejša avtoimunska bolezen, s katero se srečamo pri ženskah v rodni dobi. Po podatkih večje ameriške epidemiološke raziskave NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), kjer je preskrba z jodom primerljiva s Slovenijo, ima zvišana ščitnična protitelesa kar 18 % vseh prebivalcev in vsaka tretja ženska po 60. letu starosti (19). Pojav avtoimunske bolezni ščitnice v 79 % pripisujejo genetskim dejavnikom, v 21 % pa dejavnikom okolja in endogenim dejavnikom (20). Med dejavniki okolja je najpomembnejši vnos joda (21), drugi pa so kajenje, okužbe, določena zdravila in izpostavljenost vratne regije sevanju. Med endogenimi dejavniki sta najpomembnejša ženski spol in poporodno obdobje, omenjajo pa tudi izpostavljenost stresu in nizko porodno težo (22).

Druga najpogostejša bolezen, ki jo presežek joda poslabša, je **avtonomno tkivo** v ščitnici. Zanj je značilno, da nima mehanizma avtoregulacije, zato celice nenadzorovano sintetizirajo in sproščajo ščitnične hormone. Presežek joda zato največkrat sproži ali poslabša hipertirozo. Avtonomno tkivo je pogostejše pri starejših posameznikih z golšo, ki so vrsto let živeli na področjih s pomanjkanjem joda (23).

ZGODOVINA JODNE PRESKRBE V SLOVENIJI

Podobno kot v drugih evropskih državah je bilo tudi za Slovenijo značilno pomanjkanje joda v prehrani. Golša je bila še pred desetletji zelo pogosta bolezen, zlasti na Koroškem in Štajerskem. V obdobju med obema vojnama so šolski zdravniki v Ljubljani ugotovili, da ima golšo 58 % otrok, v nekaterih drugih predelih Slovenije pa celo do 80 % otrok. Problematiko golšavosti so obravnavali že leta 1933 na prvem sestanku Slovenskega zdravniškega društva, ustanovljen pa je bil tudi Odbor za preprečevanje golšavosti. Leta 1953 je bila zato uvedena jodna profilaksa z obveznim dodajanjem 10 mg KI na kg soli (24, 25). Več raziskav pri šoloobveznih otrocih je potrdilo ugodne učinke jodne profilakse. Leta 1958 so ugotavljali zmanjšanje prevalence golšavosti med šolarji z 58 % na 22,4 %. Leta 1982 so z raziskavo med 121 ljubljanskimi srednješolci ugotavljali golšo pri 14 % pregledanih. Večja epidemiološka raziskava v letih 1991–1994, ki je zajela 1.740 trinajstletnih otrok iz 50 slovenskih šol, je pokazala, da ima 11 % otrok golšo. Mediana koncentracija joda v urinu je bila 82,9 µg joda/g kreatinina, v 73,7 % je bilo izločanje manjše od 100 µg joda/g kreatinina (26). Rezultati raziskav so Slovenijo po kriterijih SZO uvrstili med področja z blagim pomanjkanjem joda, kar je pomenilo, da je količina zaužitega joda še vedno prenizka in da jodiranje z 10 mg KI na kg soli ne zadostuje. Od leta 1999 vsebuje sol, ki se uporablja v proizvodnji živil ali za pripravo jedi oz. za prehrano ljudi, okoli 25 mg (med 20 in 30 mg) KI/kg. To pomeni, da vsebuje 6 g soli približno 150 µg joda. Takšno stopnjo jodiranja urejata Odredba o količini jodovih soli v kuhinjski soli in Pravilnik o kakovosti soli (27, 28).

Po letu 1999 smo ugotavljali ugodne učinke izboljšanja jodne profilakse. Epidemiološka raziskava v letih 2002–2003, ki je zajela 676 trinajstletnikov iz vse Slovenije, je pokazala, da ima le 1 % otrok golšo. Mediana koncentracija joda v urinu je bila 148 $\mu\text{g/l}$, le 22 % otrok pa je imelo koncentracijo joda v urinu pod 100 $\mu\text{g/l}$ (29). Leta 2006 objavljena raziskava pri 2.464 otrocih je potrdila, da ima golšo 0,9 % otrok, mediana koncentracija joda v urinu pa je bila 140 $\mu\text{g/l}$ (30). Raziskava pri slovenskih nosečnicah je pokazala, da je mediana koncentracija joda v urinu v tretjem trimesečju 170 $\mu\text{g/g}$ kreatinina, 4 mesece po porodu pa 144 $\mu\text{g/g}$ kreatinina (31). Leta 2007 so z raziskavo 2.581 otrok ocenili, da znaša mediana vrednost vnosa joda 155,8 μg dnevno, povprečna vrednost pa 189,7 μg dnevno (32). To je sicer optimalen vnos, ki pa ga zagotavlja prekomeren vnos soli pri slovenskih otrocih: pri dečkih je ta 11,5 g/dan, pri deklicah pa 9,4 g/dan (33).

Po zvečanju jodne profilakse v Sloveniji ugotavljamo pomembne spremembe v epidemiologiji benignih ščitničnih bolezni. Pri odraslih se je znižala incidenca difuzne golše za več kot 80 %, avtonomnega tkiva za 27 %, za več kot dvakrat pa se je zvišala incidenca Hashimotovega tiroiditisa (29). Spremenil se je tudi delež podtipov raka ščitnice. Delež prognostično ugodnega papilarnega raka ščitnice se je povečal s 66 % v obdobju 1972–1998 na 75 % v obdobju 1999–2002, delež zelo malignega anaplastičnega karcinoma ščitnice pa se je znižal z 12 % v obdobju 1972–1998 na 6 % v obdobju 1999–2002 (34, 35).

OCENA DNEVNEGA VNOSA JODA V SLOVENIJI

Če poskusimo oceniti dnevni vnos joda v Sloveniji, si lahko najprej pomagamo s podatki o vsebnosti joda v kuhinjski soli in s podatkom o dnevnem vnosu soli. Če je v 6 g soli 150 μg joda, po podatkih Inštituta za varovanje zdravja pa zaužijemo v Sloveniji med 11 in 14 g soli dnevno (36), bi znašal povprečni dnevni vnos joda okoli 300 μg . Morda si visok vnos soli lažje predstavljamo ob podatku, da naj bi ena sama rezina kruha po podatkih IVZ vsebovala 1,54 g soli in z njo 40 μg jodida.

Če si pri oceni pomagamo s podatki o koncentraciji joda v urinu, ki je med 140 in 150 μg , in predpostavko, da dnevno povprečno izločimo 1,5 litra urina, lahko sklepamo, da izločimo dnevno približno 225 μg joda. Če temu prištejemo še jod, izločen z blatom, kar znaša do 10 %, in jod, ki ga nakopiči ščitnica, kar spet znaša približno 10 %, pridemo do številke okoli 280 μg dnevno.

Sklepamo lahko, da je vnos joda v Sloveniji do 300 μg dnevno, kar je na zgornji meji optimalnega. Pričakujemo lahko, da se bo ob prizadevanjih za znižanje vnosa soli tudi vnos joda nekoliko zmanjšal, kar pomeni, da bo treba jodno preskrbo še naprej spremljati z epidemiološkimi raziskavami.

Tudi pri nosečnicah in doječih materah podatki različnih raziskav, opravljenih po letu 1999, kažejo ustrezen vnos joda. Ne smemo pa pozabiti, da nosečnicam pogosto zaradi določenih zapletov v nosečnosti svetujejo manjši vnos soli in zato uživajo manj slano hrano. To so upoštevala tudi slovenska priporočila, ki sta jih leta 2003 objavila Združenje za perinatalno medicino in Slovensko združenje za nuklearno medicino (37). Nosečnicam, ki uživajo manj slano hrano, je treba dodajati jod v obliki jodida.

KDAJ JE DODAJANJE JODA VARNO?

Tveganje za nastanek ali poslabšanje bolezni ščitnice ob presežku joda je večje pri posameznikih, ki imajo avtoimunsko bolezen ščitnice ali golšo z avtonomnimi žarišči, pa tudi pri genetsko obremenjenih posameznikih. Glede na izredno visoko prevalenco avtoimunske bolezni ščitnice dodajanje joda pogosto ni priporočljivo. Pri oceni tveganja moramo poleg tega upoštevati tudi količino zaužite jodirane soli in količino dodatno zaužitega joda v obliki multivitaminskih preparatov ali prehranskih dodatkov. Ne glede na ščitnično bolezen pa je dodaten vnos joda nujno potreben pri posameznikih, ki uživajo neslano hrano.

Splošno priporočilo za uživanje preparatov z jodom zato ni varno, varno je le pri posameznikih, ki zanesljivo nimajo ščitnične bolezni. Še posebej previdni moramo biti pri nosečnicah, pri katerih je ustrezna jodna preskrba ključna za normalen razvoj ploda.

Odločitev glede dodajanja joda je pogosto individualna, temelji naj na oceni funkcijskega in morfološkega stanja ščitnice ter prehranskih navadah.

ZAKLJUČEK

V prispevku je predstavljen pomen ustrezne jodne preskrbe za delovanje zdrave ščitnice na nivoju populacije in posameznika, pa tudi v času nosečnosti in dojenja. Pomanjkanje

joda je lahko povezano z večjo pojavnostjo golše in avtonomnega tkiva, zelo hudo pomanjkanje pa celo s hipotirozo in zapleti v nosečnosti. Ob presežku joda se poveča tveganje za nastanek ali poslabšanje avtoimunske bolezni ščitnice ter hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva. V Sloveniji je jedna preskrba optimalna tudi za nosečnice in doječe matere. Ob izraziti spremembi prehranskih navad pa se lahko poveča tveganje za nastanek ali poslabšanje ščitničnih bolezni.

LITERATURA

- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30 (4): 376–408.
- Gaberšček S, Zaletel K, Hojker S. Fiziologija ščitnice: vloga Na⁺/I⁻-simporterja in metabolizem jodida. *Zdrav Vestn.* 2000; 69 (4): 261–5.
- Heufelder AE, Hofbauer LC. How iodide gets access to thyrocytes: molecular details on the thyroid iodide transporter. *Eur J Endocrinol.* 1996; 135 (1): 34–6.
- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996; 379 (6564): 458–60.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999; 140 (8): 3404–10.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007; 116 (15): 1725–35.
- Glinooer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18 (3): 404–33.
- Gaberšček S. Fiziologija ščitnice in spremembe v nosečnosti. In: Geršak K, Gaberšček S eds. *Nosečnost in ščitnica*. SZD, Združenje za perinatalno medicino, Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2003. p. 13–9.
- Fister P, Gaberšček S, Zaletel K, et al. Thyroid function in the third trimester of pregnancy and after delivery in an area of adequate iodine intake. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112 (1): 52–5.
- Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7 (5): 697–706.
- Geršak K. Plodova ščitnica. In: Geršak K, Gaberšček S eds. *Nosečnost in ščitnica*. SZD, Združenje za perinatalno medicino, Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2003. p. 21–6.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8 Suppl): 1–47.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008; 372 (9645): 1251–62.
- Bürgi H, Kohler M, Morselli B. Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet.* 1998; 352 (9133): 1034.
- Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, et al. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139 (1): 23–8.
- Heydarian P, Ordoorkhani A, Azizi F. Goiter rate, serum thyrotropin, thyroid autoantibodies and urinary iodine concentration in Tehranian adults before and after national salt iodization. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30 (5): 404–10.
- Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. Obremenitev z jodom in ščitnica. *Zdrav Vestn.* 2000; 69 (6): 449–52.
- Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Gaberšček S, Zaletel K eds. *Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike*. Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2009. p. 37–41.

19. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 489–99.
20. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, et al. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (1): 29–38.
21. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, et al. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139 (3): 290–7.
22. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007; 3 (2): 217–23.
23. Pirnat E. Avtonomno tkivo v ščitnici in zdravljenje z radiojodom. In: Gaberšček S, Zaletel K eds. *Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike. Slovensko združenje za nuklearno medicino*; 2006. p. 37–41.
24. Porenta M, Hojker S, Avčin J, et al. Golšavost v Sloveniji. *Radiol Oncol.* 1993; 27 Suppl 6: 46–50.
25. Hojker S, Dremelj M, Porenta M. Endemska golša v Sloveniji. *Zdrav Var.* 1994; 33 Suppl 1: 177–82.
26. Zaletel K, Hojker S. Jodni deficit u Sloveniji. In: Tahirović H, Konjhodžić F, eds. *Jodni deficit u regionu. Sarajevo: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine*; 2000. p. 61–9.
27. Odredba o količini jodovih soli v kuhinjski soli. *Uradni list RS* 29. 1. 1999, 6/99.
28. Pravilnik o kakovosti soli. *Uradni list RS* 18. 7. 2003, 70/03.
29. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011; 52 (5): 615–21.
30. Kotnik P, Širca Čampa A, Zupančič M, et al. Goiter prevalence and urinary iodine concentration in Slovenian adolescents. *Thyroid.* 2006; 16 (8): 769–73.
31. Fister P, Gaberšček S, Zaletel K, et al. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145 (1): 45–8.
32. Štímeč M, Mis NF, Smole K, et al. Iodine intake of Slovenian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51 (5): 439–47.
33. Štímeč M, Kobe H, Smole K, et al. Adequate iodine intake of Slovenian adolescents is primarily attributed to excessive salt intake. *Nutr Res.* 2009; 29 (12): 888–96.
34. Bešič N, Pilko G, Petrič R, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol.* 2008; 97 (3): 221–5.
35. Bešič N, Hočevar M, Žgajnar J. Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia. *Thyroid.* 2010; 20 (6): 623–6.
36. Hlastan Ribič C, Zakotnik Mavčec J, Vertnik L, et al. Salt intake of the Slovene population assessed by 24h urinary sodium excretion. *Public Health Nutr.* 2010; 13 (11): 1803–9.
37. Gaberšček S, Geršak K, Cerar MV, et al. Nosečnost in ščitnica. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (1): 25–9.

Prispelo 30. 11. 2011



www.ocuvite.info



Zaustavite staranje vaših oči.

Zamegljen vid je ena izmed posledic staranja. Posebna hranila za oči ščitijo in ohranijo naš vid.
OCUVITE® – ZA JASEN VID SKOZI VSE ŽIVLJENJE

Jernej Avsenik¹, Simon Podnar²

Meralgija parestetika: diagnostika in zdravljenje

Meralgia Paresthetica: Diagnosis and Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: meralgija parestetika, zunanji kožni živec za stegno, utesnitvena nevropatija

Meralgija parestetika je relativno pogosta utesnitvena nevropatija, ki nastane zaradi utesnitve zunanjšega kožnega živca za stegno. Nosečnost, tesna oblačila, debelost in nekatere od anatomskega variant v poteku živca povzročajo utesnitev živca ob izstopišču iz medenice pod ingvinalnim ligamentom. Med redkeje vzroke štejemo brazgotinjenje po operativnih posegih v spodnjem delu trebuha, tumorje, hematome in tope poškodbe zgornjega dela stegna pri športu. Simptomi meralgije parestetike so navadno enostranski, obojestransko simptomatiko navaja le od 10–20% bolnikov. Klinična slika vključuje pekoče bolečine, mravljinčenje ali omrtvičenost po lateralni površini stegna. Karakteristična lokalizacija simptomov in tipični anamnestični podatki o dejavnikih, ki simptome poslabšajo, pomagajo pri razločevanju od ostalih diagnostičnih možnosti. V prid diagnozi meralgije parestetike govori takojšnja umiritev simptomov po injiciranju lokalnega anestetika, k potrditvi klinične diagnoze pa lahko pomembno pripomorejo tudi nevrofiziološke meritve. Zdravljenje idiopatske meralgija parestetike je običajno konzervativno. Odstraniti je treba potencialne zunanje vzroke kompresije. Od zdravljenja pridejo v poštev nesteroidna protivnetna zdravila. Lokalne injekcije anestetika s kortikosteroidom so uspešnejše, če so izvedene pod ultrazvočnim nadzorom. Ob neuspehu konzervativnega zdravljenja pride v poštev kirurško zdravljenje: nevroлиза in/ali transpozicija živca ali transekcija živca.

ABSTRACT

KEY WORDS: meralgia paresthetica, lateral femoral cutaneous nerve, entrapment neuropathy

Meralgia paresthetica is a relatively frequent entrapment neuropathy. It is usually caused by damage to the lateral femoral cutaneous nerve as it passes under the inguinal ligament to enter the thigh. Pregnancy, tight clothing, obesity and highly variable regional anatomy of the nerve most commonly predispose to nerve entrapment below the inguinal ligament. Less common causes include scarring after lower abdominal surgery, tumors, hematomas and blunt sports injuries of the upper thigh. Meralgia paresthetica is generally unilateral, although between 10–20% of patients report bilateral symptoms. Patients typically present with varying degrees of numbness, paresthesias and pain over the lateral aspect of the thigh. The condition can be differentiated from other neurologic disorders by the typical exacerbating factors and the characteristic symptom distribution. The diagnosis of meralgia paresthetica is usually made clinically. However, relief of symptoms after local anesthetic injection and electrophysiologic

¹ Jernej Avsenik, dr. med., Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; jernej.avsensnik@gmail.com

² Prof. dr. Simon Podnar, dr. med., Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

evaluation may help confirm the diagnosis. Nonsurgical treatment consists of avoiding compression agents. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the mainstay of treatment to alleviate inflammation. Ultrasound guided technique increases the rate of success if blockage of the lateral femoral cutaneous nerve is performed. If pain persists despite conservative measures, surgical neurolysis and/or transposition or nerve transection can be considered.

UVOD

Meralgija parestetika (MP) je mononevropatija, ki nastane zaradi utesnitve zunanega kožnega živca za stegno – ZKŽ (lat. *nervus cutaneus femoris lateralis*). Utesnitev je največkrat na mestu, kjer živec pod ingvinalnim ligamentom preči sprednji zgornji iliakalni trn – SZIT (lat. *spina iliaca anterior superior*) in prehaja v stegno (1–5).

Kombinacijo bolečine, omrtvičenosti in mravljinčenja po zunanji površini stegna je prvi opisal nemški nevropatolog Bernhardt leta 1878. Hager je bil sedem let kasneje prvi, ki je vzrok bolečinam pripisal utesnitvi ZKŽ, izraz meralgija parestetika pa je iz grških besed *meros* (stegno) in *algos* (bolečina) prvi uporabil ruski nevrolog Roth leta 1895 (6). Še vedno pa se v literaturi uporablja tudi izraz Bernhardt-Rothov sindrom.

ANATOMIJA

Poznavanje anatomskih razmer v poteku ZKŽ je ključno za razumevanje patoloških sprememb ob MP. ZKŽ je senzorični živec, ki izvira iz ledvenega pleteža in nastane z združitvijo dovodnega nitja sprednjih vej 2. in 3. ledvenega hrbteničnega živca. Živec poteka skozi medenico ob lateralnem robu mišice *psaos*, nato se globoko pod iliakalno fascijo čez mišico iliakus usmeri proti SZIT. Tik pred SZIT se živec skozi iliakalno fascijo prebije na površje. V stegno navadno prehaja ležeč pred iliakalno mišico, pod lateralnim delom ingvinalnega ligamenta, ali pa skozi odprtino, ki jo tvorita lateralno narastišče ingvinalnega ligamenta in SZIT (7, 8). Na tem mestu je živec najbolj ranljiv in občutljiv na utesnitev (9, 10). Približno 10 cm distalneje od ingvinalnega ligamenta živec prebada *fascio lato* in se deli v anteriorne in posteriorne veje (7, 8).

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

MP je relativno pogosta utesnitvena nevropatija z letno incidenco 4,3 bolnike na 10.000 ljudi (11–13). Med bolniki, napotenimi k nevrologu zaradi bolečin ali nelagodja v spodnji okončini, je diagnoza MP postavljena v 7–35% (13). Idiopatska oblika MP se pogosteje pojavlja pri mišičastih ali debelih moških srednjih let, medtem ko je pri ženskah MP pogostejša po operativnih posegih v področju medenice (14). Najpogostejši poseg, ki ima kar pri 10% bolnic za posledico MP, je pelvična osteotomija zaradi kirurškega zdravljenja displazije kolka ob iliofemoralnem pristopu (15).

V literaturi je opisanih vsaj 80 možnih vzrokov za nastanek MP. Nosečnost, tesna oblačila in debelost ogrožata posameznika za utesnitev živca pod ingvinalnim ligamentom. Redkejši vzroki so brazgotinjenje po operativnih posegih v spodnjem delu trebuha, tumorji, hematomi in operacije, ki zajemajo mišico *psaos* ali strukture iliakalnega razdelka. Živec lahko poškoduje kirurg tudi pri odvzemu kostnega presadka iz iliakalne kosti, v zgornjem delu stegna pa je okvara živca najpogostejše posledica topega udarca pri športu. Anatomske študije trupel so razkrile, da je v poteku ZKŽ možnih več anatomskih variant (16). Štiri variante, ki ogrožajo posameznika za nastanek MP, je leta 1961 sistematično opisal Ghent (5, 7, 8). Pri prvi varianti gre za klasičen razcep lateralnega dela ingvinalnega ligamenta, ki ustvari vezivno odprtino, skozi katero živec pod ostrim kotom zavije v stegno. Druga anatomska varianta vključuje oster greben iliakalne fascije, ki leži posteriorno od normalno potekajočega živca in povzroča deformacijo v obliki tetive loka. V tretji opisani anatomski varianti živec vstopa v mišico *sartorius* na mestu njenega pripenjališča in

v dolžini 3–5 cm poteka skozi mišico. V četrti anatomske varianti pa živec vstopa v stegno posteriorno in lateralno od SZIT (7). Utesnitve živca ob prehodu skozi mišico *sartorius* in ob preboju skozi *fascio lato* so po rezultatih novejših študij na truplih zelo redke (11).

Motnje metabolizma, kot so sladkorna bolezen, alkoholizem in zastrupitev s svincem, lahko povzročijo izolirano nevropatijo ZKŽ. Motnje v perifernem živčnem prevajanju pri sladkornih bolnikih so lahko povezane z višjimi koncentracijami sorbitola ob iztirjeni presnovi glukoze (17). Po drugi teoriji pa so sladkorni bolniki bolj nagnjeni k utesnitvam perifernih živcev zaradi edema živčnega tkiva ob zmanjšanem aksoplazemskem transportu (18). Izboljšana kontrola krvnega sladkorja pri sladkornih bolnikih ni pripomogla k izboljšanju simptomov MP (9).

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI

V primeru blage utesnitve ne pride do aksonske degeneracije vlaken ZKŽ (19). Kljub temu pa so študije v področju ingvinalnega ligamenta na truplih, kjer je ZKŽ upognjen pod ostrim kotom, tudi pri za življenja asimptomatskih posameznikov pokazale zmerno paranodalno demielinizacijo ali Wallerjevo degeneracijo predvsem debelejših senzoričnih vlaken. Nemielinizirana C-vlakna so v teh primerih ostala relativno ohranjena (20). Pri zmerni stopnji kronične utesnitve je ZKŽ občutljiv na neposredno mehansko draženje in prehodno ishemijo živčnih vlaken, ki zato postanejo generatorji akcijskih potencialov (5, 21). Ob tem čutijo bolniki predvsem pozitivne simptome (neboleče, a neprijetno mravljinčenje). Pri hudi utesnitvi živca pa pride do napredujoče distalne atrofije, ki se mikroskopsko kaže kot zmanjšanje premera aksonov. Takšno stanje lahko napreduje v sekundarno demielinizacijo in degeneracijo aksonov (21). Na utesnitev in ishemijo so najbolj občutljiva debelejša, tanko mielinizirana vlakna (22).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi MP so navadno enostranski, saj navaja obojestransko simptomatiko le 10–20% bolnikov (11). Bolniki najpogosteje opisujejo pekoče bolečine, mravljinčenje ali omrtvi-



Slika 1. Inervacijsko področje zunanjega kožnega živca za stegno. IP – inervacijsko področje zunanjega kožnega živca za stegno.

čenost po lateralni površini stegna (slika 1). Dejavniki, ki lahko simptome poslabšajo, so hoja, stoja in ležanje oziroma ekstenzija v kolku. Nasprotno pa sedenje simptome običajno omili. Pri pregledu največkrat ugotovimo hipestezijo ali anestezijo, redkeje disestezijo na lateralni površini stegna (2). V prid klinični diagnozi MP govori tudi lokalna palpatorna občutljivost neposredno distalno od SZIT (14). Ob perkusiji nad SZIT ali lateralno tretjino ingvinalnega ligamenta lahko pri nekaterih bolnikih z MP izzovemo tudi pozitiven Tinelov znak (23).

DIAGNOSTIKA

Diagnoza MP navadno temelji na značilni klinični sliki (24). Karakteristična lokalizacija simptomov in tipični anamnestični podatki o dejavnikih, ki simptome poslabšajo, pomagajo pri razločevanju od ostalih diagnostičnih možnosti (9). Izključiti je treba intraspinalno (npr. zdrs medvretenčne ploščice L2–3 ali L3–4), retroperitonealno, trebušno in medenično kompresijo in multiplo mononevropatijo (3). V prid diagnozi MP govori tudi takojšnja umiritev bolečine in prenehanje mravljinčenja

po injiciranju lokalnega anestetika v področje tik ob SZIT (9).

Nevrofiziološke meritve

Nevrofiziološke meritve lahko pomembno pripomorejo k potrditvi klinične diagnoze in postavitvi prognoze MP (3, 25, 26). Poleg tega so uporabne pri izključitvi ostalih možnih vzrokov za bolnikove težave (1, 3). Nevrofiziološki pristop k diagnostiki MP je usmerjen v iskanje motenj v prevajanju perifernega senzoričnega živca (meritev senzoričnega nevrograma) ali v iskanje nenormalnih somatosenzoričnih izvabljenih odzivov (SIO) (25).

SIO vrednotimo glede na njihovo amplitudo (μV) in zakasnitev (ms). Klinična uporaba meritev prevajanja temelji na potrditvi nenormalnega prevajanja v senzoričnem sistemu bolnika, prikazu subklinične prizadetosti senzoričnega sistema («tihe okvare»), pomaga določiti anatomsko lokacijo nevrološke okvare, pripomore k ugotovitvi patofiziologije procesa in omogoča spremljanje sprememb v živčni okvari bolnika. Nad skalpom posneti somatosenzorični izvabljeni odzivi, ki jih izvabimo s perkutano električno stimulacijo, so rezultat akcijskih in sinaptičnih potencialov, ki izvirajo iz generatorjev znotraj dorzalnega lemniska in talamo-kortikalnega senzoričnega sistema. Dovodna vlakna perifernega senzoričnega živca vstopajo v pripadajoče segmente hrbtenjače. Od tod potekajo rostralno v dorzalnih stebričkih hrbtenjače (lat. *funiculus cuneatus* in *gracilis*) ter v jedrih dorzalnih stebričkov podaljšane hrbtenjače (lat. *nucleus cuneatus* in *gracilis*) tvorijo sinapse z nevroni drugega reda. Aksoni teh nevronov prečkajo sredinsko črto in se kot medialni lemnisk vzpenjajo skozi možgansko deblo v talamus, kjer tvorijo sinapse z nevroni tretjega reda. Slednji pošiljajo svoje nitje v primarno somatosenzorično skorjo. Odzivi možganske skorje, posneti na skalpu, torej odsevajo senzorični priliv iz periferije v pripadajoči predel primarne somatosenzorične skorje v parietalnem režnju možganov (27).

Meritev senzoričnega nevrograma je objektivna, kvantitativna in dobro ponovljiva metoda za oceno funkcije perifernega živca in je uveljavljena metoda v diagnostiki nevropatij (28). Uporablja se tudi za spremljanje bolnikov z boleznimi perifernega živ-

čevja in za oceno uspešnosti zdravljenja pri teh bolnikih (29). Za draženje perifernih živcev in snemanje senzoričnih nevrogramov se uporabljajo površinske ali igelne elektrode (3, 5, 16, 19). Periferni živec lahko dražimo bodisi ortodromno (v smeri fiziološkega prevajanja akcijskih potencialov) ali antidromno (v smeri, nasprotni od fiziološkega prevajanja akcijskih potencialov) (3). Dobljenemu senzoričnemu nevrogramu lahko določimo zakasnitev in amplitudo, iz zakasnitve in razdalje med mestoma draženja in snemanja pa lahko izračunamo hitrost prevajanja po perifernem živcu (3, 19).

Stopnja patohistoloških sprememb je pri bolnikih z MP v tesni povezavi z nevrofiziološkimi najdbami (5). Hitrost prevajanja po senzoričnem živcu distalno od mesta utesnitve je namreč pri blagi utesnitvi kljub jasni klinični sliki MP lahko ohranjena (19). Po drugi strani pa pri hudi kronični utesnitvi pogosto ne uspemo izmeriti senzoričnega nevrograma zaradi Wallerjeve degeneracije večine mieliniziranih senzoričnih vlaken (5).

V iskanju primernejše metode so bile narejene študije, v katerih so primerjali omenjeni nevrofiziološki meritvi, ki pa niso dale enotnih rezultatov (1, 4, 25, 30, 31). Po nekaterih študijah naj bi bila meritev senzoričnega nevrograma zanesljivejša in imela večjo občutljivost v diagnostiki MP (30, 31). Ti avtorji zagovarjajo stališče, da je meritev SIO indicirana le pri prekomerno težkih posameznikih, pri katerih s površinskimi elektrodami senzoričnega nevrograma ne moremo izvabiti (4). Druge študije pa nasprotno dokazujejo, da je meritev SIO najboljša metoda za objektivno diagnozo MP (25, 30). Multiplo mononevropatijo in ledveno pleksopatijo, ki lahko klinično potekata podobno kot MP, je mogoče ločiti od MP z meritvami nevrogramov na dodatnih živcih in z igelno elektromiografijo (EMG) (3).

ZDRAVLJENJE

Konzervativno zdravljenje

Zdravljenje idiopatske MP je običajno konzervativno. Odstraniti je treba potencialne zunanje vzroke kompresije (tesne hlače, težke denarnice, debelost) (32–34). Od zdravil pridejo v prvi vrsti v poštev nesteroidna protiv-

netna zdravila. Za zdravljenje nevropatske bolečine se uporabljajo tudi triciklični anti-depresivi, antikonvulzivi in nekateri antiaritmiki (35). Topikalno zdravljenje s kapsaicinom in z lidokain-prilokainsko kremo ali obliži se uporablja za zmanjšanje občutljivosti prizadete področja na zunanji površini stegna (36). Uspešna je tudi transkutana električna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS). Pri nosečnicah se stanje po porodu večinoma hitro popravi (7).

Lokalne injekcije ksilokaina s kortikosteroidom se uporabljajo za zmanjšanje vnetja na mestu utesnitve. Standardno mesto vboda je 1 cm medialno od SZIT oziroma na mestu največje palpatorne občutljivosti, poseg pa je glede na klinični potek treba večkrat ponoviti. V eni od raziskav so na ta način dosegli popolno prenehanje simptomov pri 74 % bolnikov, ki so jih spremljali še eno leto po zdravljenju (37). Problem pri aplikaciji zdravila »na slepo« predstavljajo omenjene anatomske variante v poteku ZKŽ. Te se pojavljajo v kar 30 %, razdalja med SZIT in živcem na točki prehoda pod ingvinalnim ligamentom pa variira od 0,3 do 6,5 cm (38, 39). Do 60 % takšnih posegov je zato neuspešnih, občasno pa prihaja tudi do neželene infiltracije femoralnega ali obturatornega živca ali do aplikacije zdravila v trebušno votlino (40, 41). Za lokalizacijo živca in natančnejšo infiltracijo je uporaben ultrazvok (41). Na ta način se zmanjša možnost zapletov, izboljša se uspešnost zdravljenja, za enak učinek pa so potrebne manjše količine lokalnega anestetika (42, 43).

Podatki o uspešnosti konzervativnega zdravljenja so v literaturi zelo različni. Williams in Trzil sta dosegla popolno prenehanje simptomov pri 91 % od 277 bolnikov (44). Bollinger pa je bil uspešen le pri 25 % od 158 bolnikov (45).

Kirurško zdravljenje

Ob neuspehu konzervativnega zdravljenja pride v poštev kirurško zdravljenje. Prvi poskusi kirurškega zdravljenja MP segajo v leto 1885, danes pa se v ta namen uporabljajo tri osnovne kirurške tehnike: nevroлиза (dekompresija živca z odstranitvijo vezivnega tkiva, ki ga utesnjuje), nevroлиза s transpozicijo ZKŽ in transekcija (kirurška prekinitev živca) (9). Začetno kirurško zdravljenje MP je nevroлиза in/ali transpozicija živca, saj ima transekcija za posledico trajni senzorični izpad na inervacijskem področju ZKŽ, nekateri pa po posegu poročajo tudi o neprijetnih disestezijah. Kljub temu pa je transekcija metoda izbora pri bolnikih, pri katerih je zaradi kompresije prišlo do nepovratnih okvar živca, pri bolnikih, pri katerih se živec razveji, še preden pod ingvinalnim ligamentom preide v stegno, in pri bolnikih z anatomsko varianto, pri kateri živec preči greben iliakalne kosti (9).

ZAKLJUČEK

MP je relativno pogosta utesnitvena nevropatija, ki nastane zaradi utesnitve ZKŽ na mestu, kjer pod ingvinalnim ligamentom preči SZIT in prehaja v stegno. Diagnoza MP navadno temelji na značilni klinični sliki, za potrditev klinične diagnoze in izključitev ostalih možnih vzrokov za bolnikove težave pa so uporabne nevrofiziološke meritve. Nevrofiziološki pristop k diagnostiki MP je usmerjen v iskanje motenj v prevajanju perifernega senzoričnega živca ali v iskanje nenormalnih kortikalnih odzivov. Zdravljenje idiopatske MP je običajno konzervativno, ob neuspehu pa pride v poštev kirurško zdravljenje.

LITERATURA

1. Cordato DJ, Yiannikas C, Stroud J, et al. Evoked potentials elicited by stimulation of the lateral and anterior femoral cutaneous nerves in meralgia paresthetica. *Muscle Nerve*. 2004; 29 (1): 139–42.
2. Caramelli R, Del Corso F, Schiavone V, et al. Proposal of a new criterion for electrodiagnosis of meralgia paresthetica by evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23 (5): 482–5.
3. Laguëny A, Deliac MM, Deliac P, et al. Diagnostic and prognostic value of electrophysiologic tests in meralgia paresthetica. *Muscle Nerve*. 1991; 14 (1): 51–6.

4. Seror P. Somatosensory evoked potentials for the electrodiagnosis of meralgia paresthetica. *Muscle Nerve*. 2004; 29 (2): 309-12.
5. Spevak MK, Prevec TS. A noninvasive method of neurography in meralgia paraesthetica. *Muscle Nerve*. 1995; 18 (6): 601-5.
6. Schneck JM. Sigmund Freud, Josef Breuer, and Freud's self-observations on meralgia paresthetica. *N Y State J Med*. 1983; 83 (7): 968-9.
7. Ghent WR. Further studies on meralgia paresthetica. *Can Med Assoc J*. 1961; 85: 871-7.
8. Ghent WR. Meralgia paraesthetica. *Can Med Assoc J*. 1959; 81: 631-3.
9. Grossman MG, Ducey SA, Nadler SS, et al. Meralgia paresthetica: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001; 9 (5): 336-44.
10. Aszmann OC, Dellon ES, Dellon AL. Anatomical course of the lateral femoral cutaneous nerve and its susceptibility to compression and injury. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 100 (3): 600-4.
11. Kitchen C, Simpson J. Meralgia paresthetica. A review of 67 patients. *Acta Neurol Scand*. 1972; 48 (5): 547-55.
12. van Slobbe AM, Bohnen AM, Bernsen RM, et al. Incidence rates and determinants in meralgia paresthetica in general practice. *J Neurol*. 2004; 251 (3): 294-7.
13. Stevens H. Meralgia paresthetica. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1957; 77 (6): 557-74.
14. Macnicol MF, Thompson WJ. Idiopathic meralgia paresthetica. *Clin Orthop Relat Res*. 1990; 245: 270-4.
15. Weikel AM, Habal MB. Meralgia paresthetica: a complication of iliac bone procurement. *Plast Reconstr Surg*. 1977; 60 (4): 572-4.
16. Laroy V, Knoops P, Semoulin P. The lateral femoral cutaneous nerve: nerve conduction technique. *J Clin Neurophysiol*. 1999; 16 (2): 161-3.
17. Kim J, Kyriazi H, Greene DA. Normalization of Na(+)-K(+)-ATPase activity in isolated membrane fraction from sciatic nerves of streptozocin-induced diabetic rats by dietary myo-inositol supplementation in vivo or protein kinase C agonists in vitro. *Diabetes*. 1991; 40 (5): 558-67.
18. Nahabedian MY, Dellon AL. Meralgia paresthetica: etiology, diagnosis, and outcome of surgical decompression. *Ann Plast Surg*. 1995; 35 (6): 590-4.
19. Stevens A, Rosselle N. Sensory nerve conduction velocity of n. cutaneus femoris lateralis. *Electromyography*. 1970; 10 (4): 397-8.
20. Jefferson D, Eames RA. Subclinical entrapment of the lateral femoral cutaneous nerve: an autopsy study. *Muscle Nerve*. 1979; 2 (2): 145-54.
21. Baba M, Fowler CJ, Jacobs JM, et al. Changes in peripheral nerve fibres distal to a constriction. *J Neurol Sci*. 1982; 54 (2): 197-208.
22. Rydevik B, Nordborg C. Changes in nerve function and nerve fibre structure induced by acute, graded compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980; 43 (12): 1070-82.
23. Pateder DB, Brems J, Lieberman I, et al. Masquerade: nonspinal musculoskeletal disorders that mimic spinal conditions. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75 (1): 50-6.
24. Ivins GK. Meralgia paresthetica, the elusive diagnosis: clinical experience with 14 adult patients. *Ann Surg*. 2000; 232 (2): 281-6.
25. Esteban A. [Lateral femoral cutaneous neuropathy: paresthetic meralgia. Neurophysiological diagnosis]. *Rev Neurol*. 1998; 26 (151): 414-5.
26. Po HL, Mei SN. Meralgia paresthetica: the diagnostic value of somatosensory evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992; 73 (1): 70-2.
27. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 Suppl 2: 16-22.
28. Kimura J. Facts, fallacies, and fancies of nerve conduction studies: twenty-first annual Edward H. Lambert Lecture. *Muscle Nerve*. 1997; 20 (7): 777-87.
29. Dyck PJ, O'Brien PC, Litchy WJ, et al. Monotonicity of nerve tests in diabetes: subclinical nerve dysfunction precedes diagnosis of polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28 (9): 2192-200.
30. el-Tantawi GA. Reliability of sensory nerve-conduction and somatosensory evoked potentials for diagnosis of meralgia paraesthetica. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120 (7): 1346-51.
31. Seror P. Lateral femoral cutaneous nerve conduction v somatosensory evoked potentials for electrodiagnosis of meralgia paresthetica. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999; 78 (4): 313-6.
32. Boyce JR. Meralgia paresthetica and tight trousers. *JAMA*. 1984; 251 (12): 1553.
33. Orton D. Meralgia paresthetica from a wallet. *JAMA*. 1984; 252 (24): 3368.
34. Deal CL, Canoso JJ. Meralgia paresthetica and large abdomens. *Ann Intern Med*. 1982; 96 (6 Pt 1): 787-8.
35. Massey EW. Sensory mononeuropathies. *Semin Neurol*. 1998; 18 (2): 177-83.
36. Puig L, Alegre M, de Moragas JM. Treatment of meralgia paraesthetica with topical capsaicin. *Dermatology*. 1995; 191 (1): 73-4.
37. Prabhakar Y, Bahadur RA, Mohanty PR, et al. Meralgia paraesthetica. *J Indian Med Assoc*. 1989; 87 (6): 140-1.

38. Keegan JJ, Holyoke EA. Meralgia paresthetica. An anatomical and surgical study. *J Neurosurg.* 1962; 19: 341–5.
39. Bjurlin MA, Davis KE, Allin EF, et al. Anatomic variations in the lateral femoral cutaneous nerve with respect to pediatric hip surgery. *Am J Orthop. (Belle Mead NJ)* 2007; 36 (3): 143–6.
40. Shannon J, Lang SA, Yip RW, et al. Lateral femoral cutaneous nerve block revisited. A nerve stimulator technique. *Reg Anesth.* 1995; 20 (2): 100–4.
41. Ng I, Vaghadia H, Choi PT, et al. Ultrasound imaging accurately identifies the lateral femoral cutaneous nerve. *Anesth Analg.* 2008; 107 (3): 1070–4.
42. Kim JE, Lee SG, Kim EJ, et al. Ultrasound-guided Lateral Femoral Cutaneous Nerve Block in Meralgia Paresthetica. *Korean J Pain.* 2011; 24 (2): 115–8.
43. Hurdle MF, Weingarten TN, Crisostomo RA, et al. Ultrasound-guided blockade of the lateral femoral cutaneous nerve: technical description and review of 10 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (10): 1362–4.
44. Williams PH, Trzil KP. Management of meralgia paresthetica. *J Neurosurg.* 1991; 74 (1): 76–80.
45. Bollinger A. Meralgia paraesthetica: Clinical picture and pathogenesis based on 158 personal cases. *Schweiz Arch Neurol Psychiatry.* 1961; 87: 58–102.

Prispelo 22. 12. 2011

Krka v skrbi za vaše bolnike z depresijo

ecytara®
filmsko obložene tablete
po 10 mg
escitalopram

Stopite na svetlo.

Hitro in varno
iz depresije in
anksioznosti

Indikacije Zdravljenje epizod hude depresije. Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje. Zdravljenje socialne anksiozne motnje (socialne fobije). Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje. Odmerjanje *Depresija, socialna anksiozna motnja in obsesivno-kompulzivna motnja* Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko poveča na največ 20 mg na dan. *Panična motnja z agorafobijo ali brez nje* V prvem tednu zdravljenja se priporoča odmerek 5 mg na dan, kasneje ga povečamo na 10 mg na dan. Glede na posameznikov odziv lahko odmerek kasneje povečamo na največ 20 mg na dan. Če želimo zdravljenje z escitalopramom prekiniti, odmerek zmanjšujemo postopoma. Kontraindikacije Preobčutljivost za escitalopram ali katerokoli pomožno snov. Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze (MAO). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Uporaba pri otrocih in adolescentih, mlajših od 18 let, se ne priporoča, ker ni na voljo ustreznih raziskav. Previdnost pri jemanju je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo (prilagoditev antiidiabetične terapije), pri bolnikih s kronarnimi srčnim obolenjem, ob sočasni uporabi zdravil iz skupine SSRI in elektrokonvulzivnega zdravljenja, ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki povzročajo hiponatriemijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli znake manjše ali hipe-manije. Pri prehodu v manično fazo je treba zdravljenje prekiniti. Pri povečani pogostosti krčev je treba zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI prekiniti. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali

malabsorpcijo glukoze/galakteze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje** z drugimi zdravili in druge oblike interakcij Priporočamo previdnost pri sočasnem jemanju escitaloprama z naslednjimi zdravili: selegrilin, serotonergična zdravila, litij, triptofan, šentjanževka, peroralni antikoagulant, zdravila, ki znižujejo prag za krče, cimetidin, flekainid, propafenon, metoprolol (kadar se uporablja za srčno odpoved). Previdnost je prav tako potrebna ob sočasnem jemanju nekaterih antidepresivov in antipsihotikov, ki se v glavnem presnavljajo prek CYP2D6. Omeprazol lahko povzroči zvišanje ravni escitaloprama v plazmi. Kombinacija z alkoholom se odsvetuje. Nosečnost in dojenje Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). Escitaloprama ne dajemo nosečim ženskam ali doječim materam, razen če morebitne koristi za mater odtehtajo morebitno tveganje za plod. Neželeni učinki Najpogostejše se pojavljajo slabost, povečanje telesne mase, nespečnost, zaspanost, omotica, parestezije, tremor, sinuzitis, zehanje, driska, zaprtje, bruhanje, suha usta, povečano potenje, artralgija, mialgija, zmanjšan apetit, povečan apetit, utrujenost, zvišana telesna temperatura, pri moških motnje ejakulacije, impotenca, anksioznost, nemir, nenavadne sanje, pri moških in ženskah zmanjšan libido, pri ženskah anorgazmija. Oprema 28 filmsko obloženih tablet po 10 mg escitaloprama. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Junij 2011.

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

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
www.krka.si

KRKA

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

Jernej Avsenik¹, Katarina Šurlan Popovič²

Vloga funkcionalnega magnetnoresonančnega slikanja v sodobni diagnostiki možganskih tumorjev

The Role of Physiology-Based Magnetic Resonance Imaging in Modern Evaluation of Brain Tumors

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magnetna resonanca, možganski tumorji, spektroskopija, difuzija, perfuzija

Možganski tumorji so pomemben javnozdravstveni problem in predstavljajo izziv sodobni slikovni diagnostiki. Nevroradiološke preiskave so sestavni del sodobnih protokolov za obravnavo bolnikov z možganskimi tumorji. Vloga slikovnih diagnostičnih metod ni več omejena zgolj na oceno strukturnih sprememb in prepoznavo s tumorjem povezanih zapletov. Diagnostična nevroradiologija se je razvila v celovito diagnostično vejo, ki poleg strukturnih zajema tudi oceno fizioloških sprememb. S tem omogoča prepoznavo vrste možganskih tumorjev, oceno njihove malignosti ter spremljanje uspešnosti in učinkovitosti zdravljenja. Sodobne magnetnoresonančne preiskave omogočajo razpoznavo bioloških procesov in s tem oceno funkcionalnih, hemodinamskih, metabolnih, celičnih in citoarhitektonskih sprememb. Prisotnost tumorja povzroči spremembe v možganovini, ki se odražajo v spremenjenem gibanju protonov, spremenjenem metabolizmu možganskih celic in spremenjenem načinu prekrvavitve. Te spremembe so deloma posledica značilne možganske citoarhitekture in strukturnih ter funkcionalnih razmejitev znotraj možganovine. Prikažemo in vrednotimo jih s funkcionalnimi magnetnoresonančnimi preiskavami. Magnetnoresonančna spektroskopija, perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje, difuzijsko obteženo slikanje in difuzijsko tenzorsko slikanje so ključne funkcionalne magnetnoresonančne preiskave, ki poleg anatomske strukture ocenjujejo tudi funkcijo tkiva. Namen našega prispevka je predstaviti uporabnost in vrednost funkcionalnih magnetnoresonančnih preiskav v diagnostiki najpogostejših možganskih tumorjev.

ABSTRACT

KEY WORDS: magnetic resonance, brain tumors, spectroscopy, diffusion, perfusion

Brain tumors are a significant public health problem and present several imaging challenges. Neuroimaging plays an integral role in intracranial tumor management, but it is no longer limited to providing anatomic details and identifying tumor related complications. Instead, it has evolved into a comprehensive diagnostic tool that allows characterization of anatomic as well as physiologic alterations to diagnose and grade brain masses and to monitor and assess treatment response and patient prognosis. Sophisticated magnetic resonance imaging techniques allow insight into biological processes and detect functional, hemodynamic, metabolic, cellular and cytoarchitectural alterations. Structural and functional barriers of the brain, as well

¹ Jernej Avsenik, dr. med., Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; jernej.avsenik@kclj.si

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

as its cytoarchitecture, offer opportunities for advanced imaging techniques to exploit unique changes of proton motion, metabolic activity, and hemodynamics created by the presence of tumor. Magnetic resonance spectroscopy, diffusion weighted imaging, diffusion tensor imaging and perfusion weighted imaging have played a pivotal role in the transition of clinical magnetic resonance imaging from a strictly anatomy based discipline to one that combines structure with function. This article provides an overview of physiology based magnetic resonance imaging methods and discusses their role in the diagnosis and classification of the most common intracranial tumors.

UVOD

Možganski tumorji predstavljajo okoli pet odstotkov vseh tumorjev in se pojavljajo z letno incidenco 10–17/100.000 prebivalcev (1, 2). Za razvrščanje možganskih tumorjev se, tako na področju raziskav kot v klinični onkologiji, uporablja klasifikacija tumorjev centralnega živčnega sistema Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2007 (3). Omenjena histološka razvrstitev predstavlja temeljno usmeritev pri odločanju o načinu zdravljenja in ima določeno napovedno vrednost uspešnosti zdravljenja in preživetja bolnika (4). Radiološka merila za oceno možganskega tumorja lahko razdelimo na tista, ki merijo premer tumorja – diametrične metode, in tista, ki ocenjujejo prostornino tumorja – volumetrične metode. Med diametrične metode spadajo merila *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, ki upoštevajo največji premer tumorja v aksialni ravnini, in Macdonaldova merila, katerih uporabo priporoča Svetovna zdravstvena organizacija in upoštevajo produkt dveh med seboj pravokotnih premerov tumorja na istem aksialnem rezu (5). Žal na podlagi trenutno obstoječih razvrstitev ni mogoče zanesljivo predvideti, kako bo posamezni možganski tumor odgovoril na zdravljenje (4). Poleg tega prihajajo v klinično uporabo novi načini zdravljenja, pri katerih ustaljena radiološka merila niso več dovolj zanesljiva za oceno uspešnosti zdravljenja (5).

Zaradi naštetih pomanjkljivosti ustaljenih radioloških meril danes v diagnostiki možganskih tumorjev uporabljamo funkcionalne magnetnoresonančne preiskave (FMP), ki nam omogočajo pridobivanje novih informacij o bioloških razlikah med možganskimi tumorji. Ti se namreč zelo različno odzivajo na zdrav-

ljenje, četudi so si po histološkem tipu in gradusu enaki (1, 4). Namen našega prispevka je predstaviti uporabnost in vrednost FMP pri radiološki obravnavi bolnikov z možganskimi tumorji.

ZNAČILNOSTI MOŽGANSKEGA OKOLJA

Človeški možgani imajo edinstveno večplastno zaščito. Poleg lobanje, ki predstavlja najpomembnejšo strukturno zaščito pred poškodbami, zaščito predstavljajo še druge strukturne in funkcionalne razmejitev ter številni avto-regulacijski mehanizmi, ki ohranjajo homeostazo možganskega okolja (6). Strukturne razmejitev v možganih so možgansko-krvna prepreka, mielinske ovojnice, aksoni bele možganovine in celična jedra sive možganovine. Naštete strukture predstavljajo zahtevno okolje za rast in razvoj tumorskih celic, ne glede na histološke značilnosti in genetski izvor tumorja. Prisotnost tumorja povzroči spremembe v možganovini, ki se odražajo v spremenjenem gibanju protonov v celici tumorja in v okolni možganovini, spremenjenem metabolizmu možganskih celic in spremenjenem načinu prekrvavitve s tumorjem prizadetega področja. Te spremembe prikažemo in vrednotimo s FMP (4).

FUNKCIONALNE MAGNETNORESONANČNE PREISKAVE

Z uporabo FMP vloga slikovnih diagnostičnih preiskav pri obravnavi bolnikov z možganskimi tumorji ni več omejena zgolj na oceno strukturnih sprememb in prepoznavo s tu-

morjem povezanih zapletov. Diagnostična nevrologija se je zaradi hitrega tehnološkega razvoja na področju magnetnoresonančnega slikanja (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) razvila v celovito diagnostično vejo, ki poleg strukturnih zajema tudi oceno funkcionalnih, hemodinamskih, metabolnih, celičnih in citoarhitektonskih sprememb. Sodobna radiološka diagnostika poleg strukture in položaja možganskih tumorjev ocenjuje tudi njihove biološke značilnosti. S tem omogoča prepoznavo vrste možganskih tumorjev, oceno njihove malignosti ter spremljanje uspešnosti in učinkovitosti zdravljenja (4).

Začetna slikovna ocena možganskih tumorjev temelji na ustaljenem magnetnoresonančnem slikanju v različnih ravninah z uporabo gadolinijevega kontrastnega sredstva. Tem t. i. običajnim sekvencam so v protokolih magnetnoresonančnega slikanja možganskih tumorjev pridružene še sodobne ali funkcionalne magnetnoresonančne preiskave (FMP). Med klinično najbolj uporabne in dostopne FMP spadajo (4):

- magnetnoresonančna spektroskopija (angl. *magnetic resonance spectroscopy*, MRS),
- perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje (perfuzijski MRI),
- difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in
- difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI).

Magnetnoresonančna spektroskopija

Spektroskopija pomeni določanje kemijske sestave snovi z analizo elektromagnetnega sevanja, ki iz te snovi izhaja. Prve *in vivo* magnetnoresonančne spektroskopije (MRS) so bile narejene že v času uvajanja MRI v klinično prakso v začetku 80-ih let, do danes pa se je MRS razvila v pomembno neinvazivno diagnostično metodo s široko klinično uporabnostjo (7). Za MRS se največkrat uporabljajo vodikova jedra oziroma protoni (^1H), saj imajo primerne magnetne lastnosti in so široko zastopani v organskih tkivih. Ko biološko snov postavimo v statično magnetno polje, začnejo vodikova jedra krožiti okrog smeri zunanega magnetnega polja z značilno frekvenco, ki je odvisna od jakosti zunanega

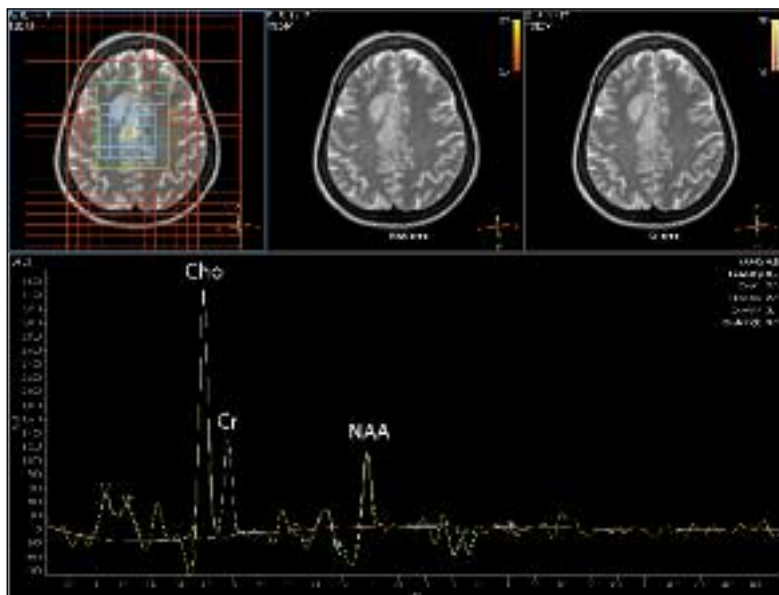
magnetnega polja in od kemijske sestave snovi. To značilno frekvenco imenujemo Larmorjeva frekvenca. Ko takšni snovi z dodatnim izmeničnim magnetnim poljem dovajamo energijo, pri določeni frekvenci vodikova jedra preidejo iz osnovnega v vzbujeno stanje. Po prekinitvi zunanega vira energije se jedra vračajo v osnovno stanje, ob tem pa oddajajo energijo, ki je osnova za magnetnoresonančni signal (7, 8). Rezultat spektralne analize takšnega signala je krivulja, ki kaže niz vrhov pri različnih frekvencah. Položaj posameznega vrha na frekvenčnem spektru je odvisen od kemijske sestave okolja, v katerem se vodikova jedra nahajajo, medtem ko je višina posameznega vrha odvisna od koncentracije takšnih jeder (8). S pomočjo MRS pridobimo podatke o biokemični sestavi tkiv in celic, na osnovi katerih lahko posredno sklepamo o intenzivnosti delitve celic, vitalnosti živčnih celic in presnovi v celicah možganskih tumorjev. Celični presnovki, ki se v možganih nahajajo v zadostni koncentraciji za prikaz z MRS, so (7):

- N-acetilaspargat (NAA),
- laktat,
- holin,
- kreatin,
- mioinozitol,
- glutamin in glutamat,
- lipidi,
- levcin in
- alanin.

Spekter tumorskega tkiva se razlikuje od spektra normalnega možganskega tkiva (slika 1). Tkivo možganskih tumorjev ima (9–11):

- višje vrednosti holina,
- znižan ali odsoten vrh NAA,
- prisotni so lahko vrhovi laktata ali lipidov, ki jih v normalnem tkivu ne zaznamo.

Presnovki, ki so odgovorni za vrh NAA, se nahajajo pretežno v živčnih celicah. Znižan vrh NAA je torej posledica lokalnega razraščanja tumorskih celic, ki uničujejo ali nadomeščajo okolno živčno tkivo. Zvišane vrednosti holina nastanejo zaradi pospešene sinteze in razgradnje celičnih membran ob razraščanju tumorja in propadanju zdravega živčnega tkiva. Nastanejo lahko tudi kot posledica višjih koncentracij fosfolipaze v tumorskem tkivu. Visoke vrednosti laktata nastanejo zaradi



Slika 1. Magnetnoresonančna spektroskopija. Spekter tumorskega tkiva kaže zvišane vrednosti holina in znižane vrednosti *N*-acetilaspartata ter kreatina. Cho – holin, Cr – kreatin, NAA – *N*-acetilaspartat.

anaerobnih pogojev znotraj tumorja, ki vodijo v nepopolno razgradnjo glukoze (2). V spektroskopski oceni možganskega tumorja so poleg posameznih presnovkov pomembna tudi naslednja razmerja med njimi (9):

- razmerje med NAA in kreatinom,
- med NAA in holinom in
- med holinom in kreatinom.

Za gliome velja, da z naraščanjem malignosti v tumorskem tkivu padajo vrednosti NAA in naraščajo vrednosti holina, naraste tudi razmerje med vrednostjo holina in kreatina (12). V kombinaciji z morfološkimi sekvencami MRS pripomore k zanesljivejšemu razlikovanju med nizko in visoko malignimi gliomi in olajša ločevanje gliomov od ostalih možganskih tumorjev (12, 13). MRS uporabljamo tudi za ločevanje nekroze, nastale po obsevanju, od ostanka ali ponovitve tumorja in za določitev optimalnega mesta za biopsijo (12, 14, 15).

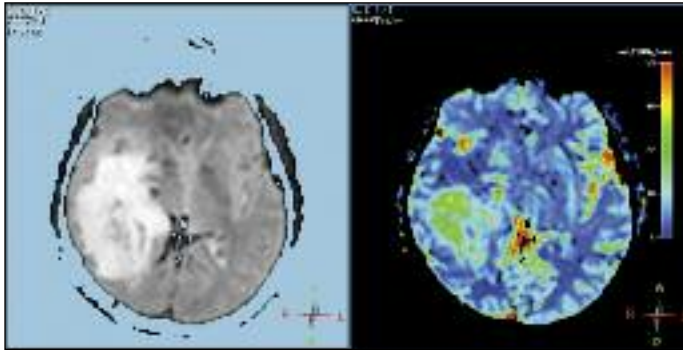
Perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje

Perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje (perfuzijski MRI) temelji na uporabi gadolinijevega kontrastnega sredstva, ki ob prehodu

skozi mikrocirkulacijo povzroči znižanje jakosti signala (16, 17). Padec jakosti signala je premo sorazmeren padcu področne koncentracije gadolinijevega kontrastnega sredstva v mikrocirkulaciji. Ker vemo, kako se jakost signala spreminja s časom, lahko izračunamo tudi krivuljo koncentracije kontrastnega sredstva v odvisnosti od časa. Iz omenjene krivulje nato izračunamo vrednosti perfuzijskih parametrov in naredimo barvne mape (slika 2). Izračunani perfuzijski parametri so naslednji:

- prostornina krvi (PK),
- pretok krvi,
- kapilarna prepustnost oziroma prepustnost možgansko-krvne prepreke in
- povprečen čas prehoda kontrastnega sredstva.

Pri perfuzijskem MRI uporabljamo eksogena kontrastna sredstva, katerih osnova je paramagneten gadolinijev (III) ion (16). V radiološki diagnostiki možganskih tumorjev se perfuzijski MRI uporablja za neinvazivno oceno prepustnosti možgansko-krvne prepreke in razvoja tumorskega žilja. Omenjena biološka kazalca odražata stopnjo malignosti tumorja



Slika 2. Perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje. V področju možganskega tumorja v desni polobli velikih možganov so spremenjeni perfuzijski parametri v primerjavi z normalno možganovino nasprotne strani. Barvna mapa prikazuje povečano prostornino krvi v osrednjem delu tumorja.

in omogočata napoved uspešnosti zdravljenja in bolnikovega preživetja (4).

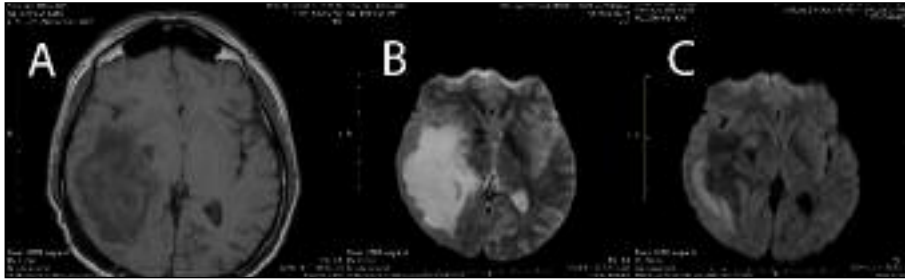
Študije so pokazale, da je višji gradus gliomov povezan z večjo PK pri perfuzijskem MRI, vendar natančna povezava med PK in histološkimi značilnostmi tumorja še ni pojasnjena (4, 12). Kljub temu so žilna struktura tumorja in z njo posredno povezana PK in ostali perfuzijski parametri pri astrocitomih pomembni dejavniki pri določanju malignega potenciala tumorja, izbiri načina zdravljenja in napovedi preživetja bolnika. Izjema so astrocitomi s komponentami oligodendroglije, ki imajo kljub nizki stopnji malignosti močno povečano PK, primerljivo s PK pri glioblastomih (18). Diagnostika oligodendrogliomov zato še vedno temelji na uporabi strukturnih magnetnoresonančnih sekvenc in računalniške tomografije (angl. *computerised tomography*, CT), saj so pri oligodendrogliomih pogosto vidne kalcinacije (4).

Drugi najpogostejši primarni možganski tumorji so meningeomi. Ti ekstraaksialni tumorji so pogosto benigni in potencialno ozdravljivi s popolno kirurško odstranitvijo. Atipični meningeomi so redkejši, klinično agresivnejši in se po kirurškem posegu pogosto ponovijo (4). Razlikovanje med benignimi in malignimi podtipi je klinično pomembno zaradi načrtovanja kirurškega zdravljenja in morebitne pomožne radioterapije (19). Ne glede na histološki tip so meningeomi dobro ožiljeni tumorji, ki se pretežno prehranjujejo iz duralnih vej zunanje karotidne

arterije in iz pialnega žilja (4). Na perfuzijskem MRI imajo pogosto večjo PK kot ostali primarni in sekundarni možganski tumorji, na podlagi perfuzijskih parametrov znotraj in v okolici tumorja pa je mogoče razlikovati med nekaterimi malignimi in benignimi podtipi meningeomov (20).

Radiološka prepoznavna možganskih zasevkov je težavna predvsem takrat, ko gre za posamično spremembo, ki je hkrati prvi klinični znak razsejane bolezni. S perfuzijskim MRI jih težko ločimo od visoko malignih primarnih tumorjev, saj imajo zaradi podobnega razvoja tumorskega žilja tudi podobne vrednosti perfuzijskih parametrov (2). Lahko pa jih razlikujemo na podlagi vrednosti perfuzijskih parametrov v okolnem edemu. V področju edema okoli glioma je zaradi infiltracije tumorskih celic PK pomembno večja kot v področju edema izključno žilnega izvora ob možganskem zasevku (21).

Primarni limfomi centralnega živčevja so visoko maligni tumorji, ki imajo na strukturnih MRI sekvencah videz glioblastoma, možganskega zasevka ali abscesa. Ustrezna radiološka obravnava, ki vključuje tudi perfuzijski MRI, vodi do pravilne diagnoze, ta pa je pri limfomih ključna pri izbiri ustreznega načina zdravljenja, ki se razlikuje od prej naštetih tumorjev. Za primarne limfome centralnega živčevja je v primerjavi z gliomi značilna nižja PK, kar je najverjetneje posledica manj intenzivnega razvoja tumorskega žilja (4).



Slika 3. Difuzijsko obteženo slikanje. T1 – obtežena slika možganskega tumorja v desni polobli velikih možganov (A). Difuzijska mapa (B) in mapa navideznega difuzijskega koeficienta (C) kažeta zmanjšano difuzijo v področju tumorja in okolna edema.

Difuzijsko obteženo slikanje

Pri difuzijsko obteženem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) so razlike v jakosti signala posledica gibanja molekul vode z difuzijo. Signal tkiva ali telesne tekočine je odvisen od povprečne razdalje, ki jo molekula vode prepotuje v enoti časa pri svojem naključnem translacijskem gibanju, imenovanem tudi Brownovo gibanje. To gibanje je omejeno s strukturnimi preprekami, kot so celice, membrane in makromolekule, lahko pa je gibanje omejeno le v določeni smeri, ki je odvisna od strukture tkiva (22).

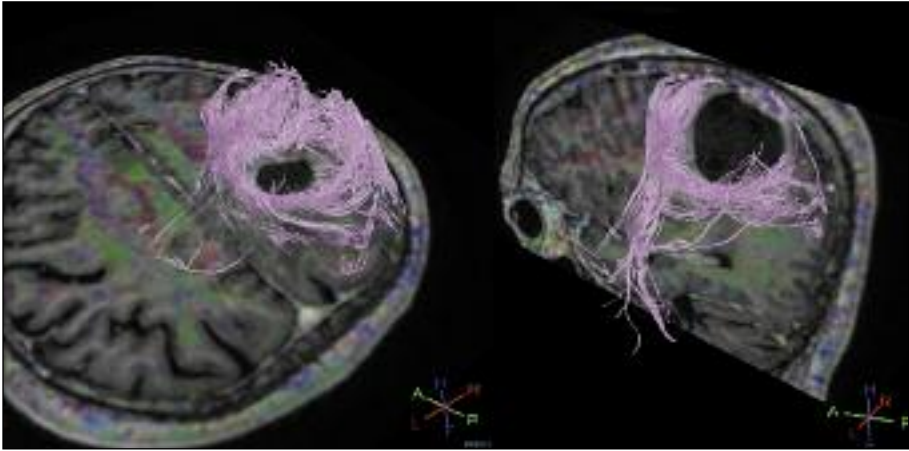
Pri radiološkem ocenjevanju histoloških značilnosti gliomov se DWI uporablja za oceno celičnosti tumorja. Difuzija vode v izven-celičnem prostoru je namreč obratno sorazmerna s količino znotrajceličnih sestavin. Pri večji celičnosti tumorja je delež znotraj-celičnega prostora večji, stopnja difuzije vode pa je nižja, saj znotrajcelične sestavine predstavljajo oviro naključnemu gibanju delcev po izven-celičnem prostoru.

Spremembo v difuziji vode količinsko izrazimo s spremembo vrednosti navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC), slikovno pa z mapami navideznega difuzijskega koeficienta in difuzijskimi mapami (slika 3). Tumor z višjim histološkim gradusom je bolj gostoceličen in ima posledično nižje vrednosti ADC. Uporabnost map navideznega difuzijskega koeficienta in difuzijskih map je pri ocenjevanju gradusa gliomov zaradi njihove izrazite strukturne raznovrstnosti omejena, tako med različnimi gradusi gliomov kot tudi znotraj istega gradusa (4). Do sedaj opravljene raziskave so dokazale povezavo med celičnostjo tumorja

in nižanimi vrednostmi ADC pri limfomih in malignih oziroma atipičnih meningeomih (23, 24).

DWI ima pomembno vlogo tudi pri razlikovanju sprememb v zdravi možganovini, nastalih po kirurškem, radioterapevtskem ali kemoterapevtskem zdravljenju, od ostanka ali ponovitve tumorja. Z uporabo morfoloških sekvenc je razlikovanje namreč težavno, saj so pri obeh bolezenskih procesih prisotni nespecifični radiološki znaki, kot so vazogeni edem, učinek mase in barvanje po kontrastnem sredstvu. Pri oceni difuzijskih parametrov so vrednosti ADC v zdravi možganovini, spremenjeni zaradi zdravljenja, ponavadi višje kot v tumorju. Tako z uporabo DWI skoraj zanesljivo ločimo spremembe možganovine zaradi zdravljenja od ponovitve ali ostanka tumorja in se izognemo nepotrebnemu ponovnemu zdravljenju (4).

Še vedno pa ostaja vprašljiva vloga DWI pri razlikovanju različnih oblik tumorskega edema. Pri metastatskih ali neinfektivnih možganskih tumorjih (npr. meningeomih) poznamo edem žilnega izvora, ki nastane zaradi povečane prepustnosti patološko spremenjenih tumorskih kapilar. Nasprotno pri gliomih govorimo o infiltrativnem edemu, saj so poleg plazemske tekočine in proteinov v edematozni možganovini prisotne tudi infiltrirajoče tumorske celice. Te ostajajo znotraj možgansko-krvne prepreke in prodirajo ob aksonskih poteh bele možganovine (4). Razi-skave kažejo, da je stopnja difuzije zaradi prisotnosti tumorskih celic pri infiltrativnem edemu značilno znižana in ga je tako s pomočjo DWI mogoče razlikovati od edema žilnega izvora (25).



Slika 4. Difuzijsko tenzorsko slikanje. Tumor na konveksiteti desne poloble velikih možganov utesnjuje in odvrača nitje bele možganovine.

Difuzijsko tenzorsko slikanje in traktografija bele možganovine

Difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) je magnetnoresonančno slikanje, ki omogoča tridimenzionalni prikaz živčnih prog (lat. *tractus*) bele možganovine in raziskovanje možganske citoarhitekture na mikroskopskem nivoju. Trenutno se uporablja v številnih raziskavah, ki zajemajo tehnično optimizacijo in slikovno procesiranje, hkrati pa preučujejo klinično uporabnost metode pri številnih obolenjih centralnega živčnega sistema. Tensor je matematično-fizikalni izraz za količino, ki jo izrazimo z večrazsežno matriko ali tabelo. Pri DTI tenzor predstavlja matriko števil, ki jih dobimo z merjenjem difuzije vode v posameznih smereh za vsako prostorsko enoto posebej (4). Difuzija vode v možganskem tkivu je namreč tridimenzionalni proces in ni enaka v vseh smereh. Ta pojav imenujemo difuzijska anizotropija (gr. *anisos* – neenakomerno, *tropos* – smer) in v možganih še ni popolnoma raziskan (22). Pomembno vlogo pri difuzijski anizotropiji imajo lipidni dvosloji mielinskih ovojnica in aksoni z znotrajceličnimi komponentami, kot so mikro- in neurofilamenti, mikrotubuli in membrane. Za slikovni prikaz poteka živčnih vlaken v beli možganovini tako izrabljamo dejstvo, da je stopnja difuzije največja v smeri poteka živčnih prog in zelo majhna pravokotno nanje (4).

Traktografija bele možganovine se je na področju možganskih tumorjev uveljavila predvsem kot vodilo pri načrtovanju kirurške odstranitve tumorja (26). Mape DTI živčnih prog lahko prekrijemo z anatomskimi magnetnoresonančnimi posnetki visoke ločljivosti in tako preučujemo vpliv možganskega tumorja na ohranjenost in potek bližnjih živčnih snopov (slika 4). V vsakdanjem kliničnem delu se je uveljavila predvsem traktografija kortikospinalne proge, ki predstavlja uspešno neinvazivno metodo za pripravo na kirurško odstranitev tumorja in pooperativno sledenje bolnikov (4).

ZAKLJUČEK

Možganski tumorji predstavljajo pomemben javnozdravstveni problem. S tehnološkim razvojem magnetnoresonančnega slikanja se je radiološka obravnava bolnikov z možganskimi tumorji razvila v celovito diagnostično vejo, ki poleg strukture ocenjuje tudi funkcionalne, hemodinamske, metabolne, celične in citoarhitektonske lastnosti tumorjev. Funkcionalne magnetnoresonančne preiskave, kot so magnetnoresonančna spektroskopija, perfuzijsko magnetnoresonančno slikanje, difuzijsko obteženo slikanje in difuzijsko tenzorsko slikanje, so postale sestavni del sodobnih protokolov za prikaz možganskih tumorjev. Z njimi strukturno in anatomsko zamejimo tumorje, ocenjujemo stopnjo malignosti in spremljamo učinkovitost zdravljenja.

LITERATURA

1. Poeck K, Werner H. Neurologie. Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 1998.
2. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, et al. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. Radiographics. 2006; 26 Suppl 1: S173-89.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 114 (2): 97-109.
4. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27 (3): 475-87.
5. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29 (3): 419-24.
6. Nolte J. The human brain: an introduction to its functional anatomy, 4th edition. St. Louis: Mosby; 1999.
7. Zafar S, Shahbaz A. Magnetic resonance spectroscopy (MRS): basic principles and applications in focal brain lesions. Pak J Neurological Sci. 2007; 2 (1): 42-6.
8. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996; 17 (1): 1-15.
9. Müller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology. 2002; 44 (5): 371-81.
10. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, et al. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21 (4): 659-65.
11. Burtcher IM, Holtås S. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumours: clinical applications. Neuro-radiology. 2001; 43 (5): 345-52.
12. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuro-radiol. 2003; 24 (10): 1989-98.
13. Vuori K, Kankaanranta L, Häkkinen AM, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. Radiology. 2004; 230 (3): 703-8.
14. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185 (6): 1471-6.
15. McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. J Neurosurg. 2002; 97 (4): 794-802.
16. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology. 2002; 223 (1): 11-29.
17. Alsop D. Perfusion imaging of the brain. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV 3rd, eds. Clinical magnetic resonance imaging. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 333-76.
18. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25 (2): 214-21.
19. Zhang H, Rüdiger LA, Shen T, et al. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. Neuroradiology. 2008; 50 (6): 525-30.
20. Zhang H, Rüdiger LA, Shen T, et al. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. Neuro-radiology. 2008; 50 (10): 835-40.
21. Law M, Cha S, Knopp EA, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. Radiology. 2002; 222 (3): 715-21.
22. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging. 2001; 13 (4): 534-46.
23. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. Radiology. 2002; 224 (1): 177-83.
24. Filippi CG, Edgar MA, Uluğ AM, et al. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22 (1): 65-72.
25. Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24 (5): 937-41.
26. Yu CS, Li KC, Xuan Y, et al. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: a helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment. Eur J Radiol. 2005; 56 (2): 197-204.

Tina Bizjak¹, Iztok Takač²

Reproduktivno zdravstveno varstvo pri zapornicah

Reproductive Health Care among Incarcerated Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ženske, kazenske ustanove, nosečnost, prekinitve nosečnosti, otroci

Kljub dejstvu, da ženske predstavljajo le majhen delež obsojenih ljudi na prestajanju zaporne kazni, je pri njih treba upoštevati posebne pogoje in stanja. Zapornice pogosteje pestijo duševne in spolno prenosljive bolezni. Večinoma izhajajo iz nižjega družbenega okolja in slabšega gmotnega položaja ter so bile v preteklem življenju soočene s stresnimi situacijami. Marsikatera ženska je ob začetku prestajanja kazni noseča, zaradi česar so kazenske ustanove pomemben člen pri zagotavljanju preiskav v nosečnosti, pogosto pa tudi v preprečevanju neželenih nosečnosti. Pri preprečevanju neželene nosečnosti uporabljamo urgentno kontracepcijo, ki je učinkovita le nekaj dni po spolnem odnosu, in umetno prekinitve nosečnosti. Pred ponovnim vključevanjem v družbo je ženskam v rodni dobi treba nuditi kontracepcijo. Pri zapornicah so zapleti v nosečnosti pogostejši zaradi okoliščin, v katerih so bile pred prihodom v ustanovo. Materam je v kazenskih ustanovah treba omogočiti stik z otroki; v večini zaporov so novorojeni otroci za določeno časovno obdobje pri materah. Glede na razmere v svetu imajo zaprte matere z otroki v Sloveniji ugodne pogoje.

213

ABSTRACT

KEY WORDS: women, correctional facilities, pregnancy, pregnancy termination, children

Despite the fact that women represent only a small proportion of convicted people, special standards and conditions should be taken into consideration in their treatment. Incarcerated women are often affected by various mental disorders and sexually transmitted diseases. They mostly come from socially marginalized environments and have often been confronted with stressful circumstances. Many women entering prison are pregnant; therefore, correctional facilities are an important venue for providing pregnancy-related care, including access to abortion services. To prevent unwanted pregnancies, we use emergency contraception, which can be administered for only a few days after sexual intercourse, as well as artificial termination of pregnancy. Contraception should also be offered to all women of reproductive age before their reintegration into society. Because of difficult circumstances prior to the start of the prison sentence, complications of pregnancy are more common during incarceration. Mothers in correctional facilities should be able to have contact with their children; in most prisons, newborn children can stay with their mothers for various lengths of time. Compared to prisons around the world, the living conditions for incarcerated mothers in Slovenia are relatively favorable.

¹ Tina Bizjak, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Prof. dr. Izток Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; iztok.takac@ukc-mb.si

UVOD

Zapornice predstavljajo le majhen delež vseh oseb v zaporih, a se njihovo število v zadnjem času povečuje hitreje kot število moških zapornikov. V Združenih državah Amerike (ZDA) je ocenjeno, da je bila verjetnost obsodbe ženske na zapor leta 2001 šestkrat večja kot leta 1974 (1). Zaradi majhnega deleža žensk v zaporih je v državah na splošno manj zavodov za izvrševanje kazni za ženske, zato so pogosto nameščene daleč od doma, kar pomeni dodatno obremenitev za njihove družine (2).

Zapornice pogosto izhajajo iz slabših družbenih in gmotnih razmer. To dejstvo je pogosto povezano s slabšo zdravstveno oskrbo in posledično slabšim zdravstvenim stanjem. Zapornice imajo pogosteje kot povprečno prebivalstvo spolno prenosljive okužbe, kot so klamidijaska okužba, sifilis, gonoreja, okužba s humanim imunodeficientnim virusom HIV, virusom hepatitisa B ali C itd. (2, 3). Pogosteje so bile žrtve spolnega nasilja oz. so pogosto menjavale spolne partnerje. Ne zgodi se izjemoma, da ženska šele v zaporu ugotovi, da je noseča.

Prav tako imajo v zaporih na splošno več težav z duševnim zdravjem, kar je lahko povezano tudi z zaporno kaznijo (2). Deleži samopoškodovanja in samomorov so opazno višji med zaprtimi ženskimi kot med moškimi.

Pogosto v zavodih za izvrševanje kazni niso upoštewane posebne potrebe žensk glede primerne prehrane, zdravja in telesne dejavnosti nosečnic. Višje zahteve glede higijene predvsem v času menstruacije, kot so redno tuširanje in dostop do brezplačnih higienskih pripomočkov, ki morajo biti pravilno odstranjeni, pogosto niso izpolnjene (2).

Kazniva dejanja, ki jih storijo ženske, so redko nasilna in so pogosteje povezana z alkoholom, drogami ter lastninskimi kaznivimi dejanji. Ženske so redko preprodajalke drog. Kadar storijo nasilno dejanje, je to večinoma nasilno dejanje nad moškim, ki jih je zlorabil, se pravi večinoma ni povezano z oškodovanjem širše javnosti (2).

V Sloveniji imamo le en zavod za prestajanje kazni za ženske, ki ima prostore v starem gradu na Igu. Primeri nosečih žensk v kazenskih ustanovah tudi v Sloveniji niso nič nenavadnega, njihovi pogoji glede na razmere v svetu pa so precej ugodni.

SREDSTVA ZA PREPREČEVANJE NEŽELENE NOSEČNOSTI IN PREKINITEV NOSEČNOSTI

Mnoge ženske so pri vstopu v kazenske ustanove noseče, zaradi česar so zavodi za prestajanje kazni pomemben člen tudi v nujenju prekinitev neželenih nosečnosti oz. preprečevanju le-teh (4). Pred prihodom v kazensko ustanovo imajo zapornice večinoma omejen dostop do zdravstvene oskrbe. Kazenske ustanove imajo zato edinstven potencial v oskrbi zdravstveno in drugače manj privilegirane prebivalstva (2).

Urgentna kontracepcija

Večina žensk doživlja težke življenjske trenutke pred prihodom v kazensko ustanovo, kar je pogosto povezano s spolnim tveganjem. Urgentna kontracepcija je kontracepcija za zaščito pred neželjeno nosečnostjo neposredno po nezaščitenem spolnem odnosu. Na voljo sta dve metodi: hormonska urgentna kontracepcija ali jutranja tabletko (angl. *morning-after pill*), ki deluje z inhibicijo ovulacije, ter nujna vstavitve bakrenega znotrajmaterničnega vložka (angl. *intrauterine device*, IUD), ki povzroči vnetni odziv endometrija in prepreči implantacijo, baker v cervikalni sluzi pa ovira gibljivost semenčic (5). V Sloveniji se vstavitve IUD kot metoda urgentne kontracepcije ne uporablja (6). Urgentna hormonska kontracepcija, ki je pogosteje uporabljena metoda, lahko zmanjša tveganje neželene nosečnosti v 85 % primerov, če se vzame v petih dneh po nezaščitenem spolnem odnosu. V kohorti žensk v raziskavi Sufrinove in sodelavcev je bilo 29 % žensk upravičenih do urgentne kontracepcije (7). Kar 48 % upravičenk je bilo zainteresiranih za to metodo preprečevanja neželene nosečnosti. Iz te raziskave je razvidno, da lahko pri tretjini žensk ob prihodu v kazensko ustanovo pričakujemo pozitivno anamnezo nezaščitenih spolnih odnosov in obenem neželjeno nosečnost. V tem primeru je ženskam treba nuditi ustrezne rešitve, ki v prvi fazi zajemajo urgentno kontracepcijo.

Umetna prekinitev nosečnosti

Število žensk v zaporu, ki letno opravijo umetno prekinitev nosečnosti oz. se odločijo za nada-

ljevanje nosečnosti, ni znano. V ZDA je ocenjeno, da je okoli polovica nosečnosti med splošnim ženskih prebivalstvom neželenih; 22% nosečnosti je prekinjenih z umetnim splavom (8).

Leta 1977 je bil v Sloveniji sprejet Zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvu otrok, s katerim je bila liberalizirana umetna prekinitve nosečnosti (9). Umetna prekinitve nosečnosti na zahtevo razsodne nosečnice je dovoljena do 10. tedna nosečnosti, v kasnejši nosečnosti pa z odobritvijo Komisije za umetno prekinitve nosečnosti. Po zakonu se umetna prekinitve nosečnosti opravlja v bolnišnicah, ki imajo organizirano ginekološko-porodniško ali kirurško službo in v posebej pooblaščenih ustanovah (10).

Možnost umetnega splava pri ženskah v zavodih za prestajanje kazni je po svetu različna. V marsikateri državi zaprte ženske nimajo pravice odločanja o izidu nosečnosti. Čeprav je prvotna naloga kazenskih ustanov omejevanje in kaznovanje zaprte osebe, tudi zanje veljajo osnovne ustavne in človekove pravice. Pravica o odločanju glede nadaljevanja nosečnosti oz. o umetni prekinitvi nosečnosti še vedno pripada ženski (8).

Kontracepcija

Kljub dejstvu, da je okoli 70% žensk v zaporih starih med 18 in 39 let, je zelo malo raziskav osredotočenih na njihovo reproduktivno zdravje, predvsem na kontracepcijo. Ženske v kazenskih ustanovah imajo izjemno veliko tveganje neželene nosečnosti takoj po izpustu zaradi pogoste revščine, zlorabe drog in alkohola, ki lahko vodijo v tvegano spolno aktivnost brez kakršne koli kontracepcije (11). Prav neželena nosečnost pa lahko pri ženskah v obdobju ponovnega vključevanja v družbo po izpustu iz kazenske ustanove posega v rekonstitucijo njihovega življenja (12).

Študija o ženskah v zavodih za prestajanje kazni na Rhode Islandu je pokazala, da je bilo 84% žensk spolno aktivnih v zadnjih treh mesecih pred prihodom v kazensko ustanovo in le 28% od njih je dosledno uporabljalo kontracepcijo. Pri več kot 80% teh žensk so bile v anamnezi predhodne neželene nosečnosti (12). V zavodih za prestajanje kazni je treba ženske obvestiti o možnostih kontracep-

cije in jim ponuditi možnost uporabe le-te. Pomembno je tudi dodatno izobraževanje medicinskega osebja v zaporih o možnostih in uporabnosti kontracepcije. Najpogosteje svetovana, predpisana in izdana metoda kontracepcije v kazenskih ustanovah so oralne kontracepcijske tabletki (13).

PRENATALNO OBDOBJE

Nosečnosti pri zaprtih ženskah so po navadi nenačrtovane, visoko tvegane in imajo slabši izid, saj se veliko žensk pred prihodom v kazensko ustanovo ne udeleži predporodnega zdravstvenega varstva. Pogosta uporaba prepovedanih drog lahko vodi v prezgodnji porod, spontani splav, zastoj plodove rasti in pred eklampsijo, alkohol v nosečnosti pa lahko povzroči fetalni alkoholni sindrom. Znano je, da kajenje v nosečnosti zviša možnost nenadne otrokove smrti, zastoja plodove rasti v maternici, nižje porodne teže, prezgodnjega poroda, pojava placente previje, pred eklampsije, abrupcije placente in prirojenih nepravilnosti ploda (14).

Pri ženskah v zaporu je bolj pogost pojav psihiatričnih obolenj, pri čemer je plod izpostavljen teratogenosti zdravil. Prav tako imajo zaprte ženske pogosteje spolno prenosljive okužbe, kar poveča možnost prenosa HIV (15–17). Pojav kajenja pri ženskah je v kazenskih ustanovah po ameriških raziskavah ocenjen kar z 90% (18). Pri nosečih ženskah v kazenskih ustanovah je zato pomembno nameniti izjemno pozornost zapletom in izjemnim stanjem.

Bivanje v kazenski ustanovi v času nosečnosti je stresno in za marsikatero žensko ponižujoče. Kljub temu je iz mnogih raziskav razvidno, da prestajanje kazni v kazenskih ustanovah v času nosečnosti izboljša izid nosečnosti, saj življenje nosečnic v zavodu za prestajanje kazni omogoča redno prehrano, zavetišče, redne zdravniške preglede in omejevanje uporabe prepovedanih drog (19–21). Kazenske ustanove zagotavljajo minimalno zdravstveno oskrbo v predporodnem obdobju in včasih nudijo dodatne zdravstvene storitve v nosečnosti, ki po večini ženskam s slabšim družbenim in gmotnim stanjem niso dosegljive (22). Zagotavljanje oskrbe z vitamini, kot je folna kislina, katere pomanjkanje lahko vodi

v nepravilno zapiranje hrbteničnega kanala pri plodu, je v tej situaciji izjemno pomembno, saj si jih zapornice ne morejo priskrbeti same.

POROD IN POPORODNO OBDOBJE

V ZDA je ocenjeno, da je v zaporu povprečno nosečih 10 % žensk (23). Ženske v zavodih za izvrševanje kazni pogosto izhajajo z obrobja družbe, pogosto zaznamovanega z revščino, drogami, nevarnostjo, nepravilno prehrano in neprimernim zavetiščem. Po raziskavah sodeč so izidi nosečnosti pri zaprtih ženskah v primerjavi s podobno marginalizirano populacijo tem boljši, čim daljša je doba v kazenski ustanovi. Zapori so povezani z nižjim pojavom mrtvorojenosti in tudi z manjšim tveganjem za nižjo porodno težo v primerjavi s podobno družbeno-gmotno prikrajšanimi ženskami (24). To kaže na to, da potrebe te populacije ni mogoče reševati le z zdravstveno oskrbo; bistveno vprašanje so okoliščine, kot so zatočišče, hrana, varnost in zdravljenje zasvojenosti.

Pri nosečnici, ki je obsojena na prestajanje kazni v kazenski ustanovi, je sistem pogosto pretirano osredotočen na varnost in uporabo prisilnih sredstev med porodom. Poleg neposrednega policijskega nadzora je ženska med porodom pogosto priklenjena na posteljo, kar zanjo predstavlja dodatni napor in onemogoča počitek med popadki, zdravniku pa je otežena ocena stanja matere in ploda ter hitro ukrepanje (25). Kljub ponekod slabim razmeram poroda je treba izpostaviti, da je večina obsojenih žensk pred porodom izpuščenih iz kazenskih ustanov zaradi olajševalnih okoliščin glede na njihovo situacijo (25).

DRUŽINSKO ŽIVLJENJE

Mnoge ženske v zaporih so matere in pogosto primarni ali edini skrbnik svojih otrok. Ocenjujejo, da je v Evropi zaradi materine zaporne kazni prizadetih okoli 10.000 dojenčkov in otrok, mlajših od dveh let. Če štejemo otroke, mlajše od 18 let, je ta številka mnogo višja (2).

Novorojenčki, rojeni materam v kazenskih ustanovah, večinoma ostanejo z njimi; tudi zelo majhni otroci lahko spremljajo matere v zavode. V svetu so velike razlike v omogoča-

nju stikov med materami in njihovimi otroki. Nekatere države imajo enote za matere z dojenčki/otroki s posebnimi stanovanjskimi objekti za podporo razvoja odnosa med materjo in otrokom. Ponekod otroci živijo z materami v zavodih za prestajanje kazni brez neposrednega nadzora in upoštevanja posebnih okoliščin. V kazenskih ustanovah so pogoji glede varnosti, zdravja in razvoja otroka pogosto nezadostni in neprimerni (2).

Pomembno je imeti predpisan režim za matere z dojenčki oz. otroki, ki materam dovoljuje negovanje in navezovanje stikov z otrokom. Doba, ki je dovoljena, da so otroci pri materah v zaporih, se po Evropi razlikuje. Tri leta so običajna meja, z odstopanji od nič do šest let starosti. V Evropi je Norveška edina država, ki popolnoma prepoveduje bivanje otrok z materami v kazenskih ustanovah (2).

STANJE V SLOVENIJI

Edina kazenska ustanova, namenjena ženskam, leži na Ljubljanskem barju in je od Ljubljane oddaljena 10 kilometrov. V Zavodu za prestajanje kazni zopora Ig (ZPKZ Ig) so zaprte obsojenke, pripornice in ženske, zoper katere se izvršuje uklonilni zapor, ter mladoletnice, obsojene na mladoletniški zapor. Kapaciteta zavoda je 83 oseb. V ZPKZ Ig se enkrat mesečno izvaja ginekološka ambulanta. Če je potrebno, se zaprto žensko z ginekološkimi težavami bodisi spremlja na Ginekološko kliniko v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana na osnovi predpisane napotnice ali pa organizira izjemen obisk ginekologa. Pristojni ginekolog predpisuje tudi kontracepcijo.

Če pride pri obsojenki v ZPKZ Ig do neželene nosečnosti, se ženska pogovori s pristojno ginekologinjo. Postopek umetnega splava je primerljiv s postopkom nezaprte osebe, razlikuje se le v tem, da je ob potrebi premestitve na Ginekološko kliniko potrebno spremstvo. Leta 2011 je po evidencah ZPKZ Ig imela umetni splav ena zapornica.

Po evidenčnih podatkih ZPKZ Ig so bile leta 2010 v postopku prestajanja kazni tri noseče ženske: eni je bilo v času nosečnosti prekinjeno prestajanje zaporne kazni zaradi tvegane nosečnosti, drugi dve sta rodili v času prestajanja kazni. Leta 2011 so bile eviden-

tirane štiri nosečnice. Noseče zapornice rodijo na Ginekološki kliniki v Ljubljani, kjer se izvaja tudi vsa pred- in poporodna diagnostika matere in otroka.

Po odpustu iz porodnišnice se matere z novorojenimi otroki premesti v ZPKZ Ig. Po Zakonu o izvrševanju kazenskih sankcij sme otrok ostati pri materi na njeno zahtevo do prvega dopolnjenega leta starosti (10). Če bi otrokova mati v prvih dveh letih njegove starosti dokončala zaporno kazen ali če obstajajo posebni zdravstveni ali socialni razlogi, sme otrok pri materi ostati do drugega dopolnjenega leta starosti. O tem odloči generalni direktor Uprave za izvrševanje kazenskih sankcij.

V ZPKZ Ig mati z otrokom biva v posebnih apartmajih, ki imajo ločen dnevni in spalni prostor ter kopalnico. Če obsojenka ni zmožna priskrbeti vse potrebne opreme za nego otroka, ji to priskrbi zavod.

ZAKLJUČEK

Zdravstveni sistem ima v kazenskih ustanovah odlične možnosti za doseg populacije

z nižjim družbenim in slabšim gmotnim standardom. Pomembno je, da ženske ohranijo pravico do odločanja glede svojega družinskega življenja in da jim je družinsko življenje omogočeno. Noseče obsojenke imajo mnogokrat lažji dostop do zdravstvene oskrbe v kazenskih ustanovah kot proste ženske v okoljih s podobnim družbeno-gmotnim stanjem. To se kaže tudi v pozitivnejših izidih nosečnosti pri zapornicah v primerjavi z ženskami s podobnimi družbeno-gmotnimi pogoji (7).

V večini zavodov za izvrševanje kazni po svetu, namenjenih zapornicam, razmere ženskam niso zadostno prilagojene. Glede na podatke o edinem slovenskem zavodu za izvrševanje kazni ZPKZ Ig, namenjenem izključno ženskam, lahko zaključimo, da so razmere v Sloveniji ugodne za ženske z neželjeno nosečnostjo, noseče ženske ter matere majhnih otrok in dojenčkov. Pri nosečih obsojenkah se zaporna kazen mnogokrat skrajša. Če to ni mogoče, imajo nosečnice redne preglede in so primerno oskrbljene v času poroda. Po porodu jim je ponujena materialna pomoč, nastanjene pa so v ločenih prostorih skupaj z novorojenim otrokom.

LITERATURA

1. Bonzcar T. Prevalence of Imprisonment in the US Population, 1974-2001 [internet]. Washington (DC): US Dept of Justice, Bureau of Justice Statistics special report NCJ; 2003 [citirano 2011 Dec 1]: NCJ 197976. Dosegljivo na: <http://bjs.ojp.usdoj.gov/content/pub/pdf/piusp01.pdf>
2. World Health Organization. Women's health in prison: correcting gender inequity in prison health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2009.
3. Fogel CL. Pregnant inmates: risk factors and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1993; 22 (1): 33-9.
4. Sufrin CB, Creinin MD, Chang JC. Incarcerated women and abortion provision: a survey of correctional health providers. *Perspect Sex Reprod Health.* 2009; 41 (1): 6-11.
5. Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B. Guidelines for emergency contraception. *Zdrav Vestn.* 2011; 80: 727-33.
6. Pinter B, Pretnar-Darovec A. Nove smernice v predpisovanju postkoitalne kontracepcije. *Isis.* 2004; 1: 112.
7. Sufrin CB, Tulsy JP, Goldenson J, et al. Emergency contraception for newly arrested women: evidence for an unrecognized public health opportunity. *J Urban Health.* 2010; 87 (2): 244-53.
8. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception.* 2011; 84 (5): 478-85.
9. Kasdan D. Abortion access for incarcerated women: are correctional health practices in conflict with constitutional standards. *Perspect Sex Reprod Health.* 2009; 41 (1): 59-62.

10. Zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvu otrok (ZZUUP) 1977. Uradni list SRS 11/1977.
11. Pinter B, Grebenc M. Fertility and abortion rates among adolescents in Slovenia. *Zdrav Vestn.* 2010; 79: 609–17.
12. Clarke JG, Rosengard C, Rose J, et al. Pregnancy attitudes and contraceptive plans among women entering jail. *Women Health.* 2006; 43 (2): 111–30.
13. Clarke JG, Hebert MR, Rosengard C, et al. Reproductive health care and family planning needs among incarcerated women. *Am J Public Health.* 2006; 96 (5): 834–9.
14. Sufrin CB, Creinin MD, Chang JC. Contraception services for incarcerated women: a national survey of correctional health providers. *Contraception.* 2009; 80 (6): 561–5.
15. Higgins S. Smoking in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14 (2): 145–51.
16. Deville KA, Kopelman LM. Moral and social issues regarding pregnant women who use and abuse drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25 (1): 237–54.
17. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, et al. Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *J Pediatr.* 1997 (5); 131: 718–21.
18. Durrah TL. Correlates of daily smoking among female arrestees in New York City and Los Angeles, 1997. *Am J Public Health.* 2005; 95 (10): 1788–92.
19. Martin SL, Rieger RH, Kupper LL, et al. The effect of incarceration during pregnancy on birth outcomes. *Public Health Rep.* 1997; 112 (4): 340–6.
20. Cordero L, Hines S, Shibley KA, et al. Duration of incarceration and perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1991; 78 (4): 641–5.
21. Kyei-Aboagye K, Vragovic O, Chong D. Birth outcome in incarcerated, high-risk pregnant women. *J Reprod Med.* 2000; 45 (3): 190–4.
22. Safyer SM, Richmond L. Pregnancy behind bars. *Semin Perinatol.* 1995; 19 (4): 314–22.
23. United States General Accounting Office. Women in prison: issues and challenges confronting US correctional systems. Washington, DC: US General Accounting Office; 1999 Dec [citirano 2011 Dec 1]: GAO/GGD-00-22. Dosegljivo na: <http://www.gao.gov/archive/2000/gg00022.pdf>
24. Knight M, Plugge E. The outcomes of pregnancy among imprisoned women: a systemic review. *BJOG.* 2005; 112 (11): 1467–74.
25. Clarke JG, Adashi EY. Perinatal Care for Incarcerated Patients: a 25-year-old woman pregnant in jail. *JAMA.* 2011; 305 (9): 923–9.

Katja Zaletel¹, Simona Gaberšček², Andrej Doma³, Sergej Hojker⁴

Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda ob neslani presni vegetarijanski prehrani

Severe Hypothyroidism Caused by Iodine Deficiency Related to the Consumption of Unsalted Uncooked Vegetarian Food

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jedna preskrba, neslana presna vegetarijanska prehrana, golša, hipotiroza

Ustrezna jedna preskrba je potrebna za normalno delovanje in velikost ščitnice. Glavni vir joda je v večini razvitih držav jodirana kuhinjska sol. V Sloveniji je sol jodirana s 25 mg kalijevega jodida na kg, kar zagotavlja ustrezno jedno preskrbo za večino populacije. Pomanjkanje joda se lahko pojavi pri posameznikih, ki uživajo manj slano ali celo neslano hrano. Pri 27-letnem moškem, ki se je štiri leta prehranjeval s presno, popolnoma neslano vegetarijansko hrano, smo ugotovili hudo hipotirozo in veliko golšo z volumnom 107,4 ml, kar je približno štirikrat več od normalne velikosti. S preiskavami smo izključili avtoimunsko bolezen ščitnice in druge pogoste vzroke hipotiroze. Golšo in hipotirozo smo pripisali hudemu pomanjkanju joda v hrani in zaviralnemu učinku tiocianatov iz surove zelenjave na transport jodida v tirocit. Bolnika smo najprej zdravili s kombinacijo L-tiroksina in jodida, po šestih mesecih pa samo s preparatom jodida. Prenehal se je prehranjevati s presno neslano hrano. Po letu in pol je bila ščitnica štirikrat manjša in je delovala normalno. Dolgotrajna popolnoma neslana hrana lahko povzroči hudo pomanjkanje joda, ki vodi v izrazito rast ščitnice in hudo hipotirozo.

ABSTRACT

KEY WORDS: iodine supply, unsalted uncooked vegetarian food, goiter, hypothyroidism

Adequate iodine supply is necessary for normal thyroid function and size. The main source of iodine in most developed countries is iodized salt. In Slovenia, salt is iodized with 25 mg of potassium iodide per kg, which ensures an adequate iodine supply to the general population. Iodine deficiency may occur in individuals consuming less salted or even unsalted food. In a 27-year-old man who had consumed uncooked and unsalted vegetarian food for 4 years, we diagnosed severe hypothyroidism and a large goiter with a volume of 107.4 ml, which was approximately four times its normal size. With investigations, autoimmune thyroid disease and other frequent causes of hypothyroidism were excluded. Goiter and hypothyroidism were attributed to the severe lack of ingested iodine and to the inhibitory effect of thiocyanates from raw vegetables on iodide transport into the thyrocyte. For six months, the patient was treated with a combination of L-thyroxine and iodide, followed by iodide tablets only. He also

¹ Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

² Doc. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; simona.gaberscek@kclj.si

³ Andrej Doma, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Sergej Hojker, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

stopped eating fresh unsalted food. After a year and a half, his thyroid gland was four times smaller and its function had returned to normal. Long-term consumption of completely unsalted food may cause severe iodine deficiency, which leads to significantly increased thyroid growth and severe hypothyroidism.

UVOD

Jod je sestavni del ščitničnih hormonov in je nujno potreben za uravnavanje delovanja in velikosti ščitnice. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi znašal dnevni vnos joda za odraslega človeka 150 µg, za nosečnice in doječe matere pa približno 250 µg (1). V Sloveniji smo ustrezno jodno preskrbo zagotovili leta 1999, ko se je vsebnost joda v kilogramu kuhinjske soli povečala s prejšnjih 10 mg kalijevega jodida (KI) na 20–30 mg KI (povprečno 25 mg KI/kg soli). Že 6 gramov soli dnevno zadostuje za vnos 150 µg joda. Rezultati novejših raziskav v Sloveniji kažejo, da je ob normalni prehrani, ki vključuje jodirano kuhinjsko sol, vnos joda ustrezen (2, 3).

Jod v obliki jodida (I⁻) prehaja v ščitnično celico proti koncentracijskemu in električnemu gradientu s pomočjo transportne beljakovine, ki jo imenujemo natrijev/jodidni simporter (Na⁺/I⁻-simporter, NIS). V prisotnosti encima tiroidna peroksidaza (TPO) in vodikovega peroksida (H₂O₂) se nato jodid oksidira. Sledi vezava joda na tirozilne ostanke na molekuli tiroglobulina (Tg) z nastankom monojodtirozinov in diiodtirozinov, ki se nato povežejo pretežno v tiroksin (tetrajodtironin, T₄) in v manjši meri v trijodtironin (T₃). Hormona se s proteolizo sprostita s Tg in v prosti obliki prehajata v kri. Aktivna oblika hormona je T₃, ki nastaja v največji meri z dejodiranjem T₄ pod vplivom dejodaz v perifernih tkivih (4–7).

Ključna dejavnika, ki uravnavata delovanje in velikost zdrave ščitnice, sta hormon hipofize tirotropin (tiroideo stimulirajoči hormon, TSH) in jodna preskrba (4, 8). TSH stimulira vse faze v sintezi in sproščanju ščitničnih hormonov (ekspresijo NIS, TPO, Tg, H₂O₂, proteolizo Tg), z vplivom na dejodaze pa stimulira tudi pretvorbo T₄ v T₃. TSH se zaradi mehanizma negativne povratne zan-

ke zviša, če je koncentracija ščitničnih hormonov prenizka.

Če je vnos joda manjši od priporočenega, se poveča ekspresija proteina NIS in s tem privzem jodida v tirocit, lahko tudi do 50-krat. Ker je na razpolago manj joda, se v ščitnici tvori več T₃ kot T₄, jodid pa se intracelularno učinkoviteje reciklira. Pomanjkanje joda v ščitnici poveča sintezo rastnih dejavnikov, ki povzročijo proliferacijo tirocitov, fibroblastov in žilja, kar volumsko poveča žlezo. Na področjih z zmanjšanim vnosom joda so ščitnice povprečno večje kot na področjih z ustreznim vnosom. Po kriterijih SZO ima na področjih endemske golšavosti več kot 5% otrok, starih 6–12 let, golšo in izločajo z urinom manj kot 100 µg joda/l (1). Po raziskavah v Sloveniji ima golšo le 1% šolskih otrok in adolescentov, kar je odraz ustrezne jodne preskrbe (2, 3). Le zelo hudo pomanjkanje joda pa je lahko vzrok za zmanjšano sintezo ščitničnih hormonov in hipotirozo, kar je sicer v razvitem svetu, ki ima ustrezno jodno profilakso, silno redek pojav. Z njim se lahko srečamo pri ekstremnih načinih prehranjevanja, npr. pri vegetarijancih. Če ne uživajo prehranskih dodatkov ali alg, naj bi znašal vnos joda le 40–65% priporočenega (9–11).

PRIKAZ PRIMERA

27-letnega moškega smo na Oddelek za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino sprejeli zaradi velike golše in hude hipotiroze. Bolnik je pol leta opažal vedno večjo oteklino na vratu, ki mu ni povzročala lokalnih težav. Bolnik je pol leta opažal vedno večjo oteklino na vratu, ki mu ni povzročala lokalnih težav. Navajal je še utrujenost, zaspanost, slabo je prenašal mraz, zapletal se mu je jezik, koža je bila suha in rumenkasto obarvana. Dva meseca je bil apatičen, upočasnjen, brez energije in depresiven z občutki krivde in brezupa. Sicer je bil zdrav. Povedal je, da se 4 leta in pol prehranjuje le presno, brez dodatkov soli ali kakršnihkoli začimb. Užival je le suro-

Tabela 1. Učinki zdravljenja na ščitnično funkcijo, tiroglobulin in ščitnični volumen pri bolniku s hudim pomanjkanjem joda. Odebeljeno so označene vrednosti izven referenčnega območja za posamezno preiskavo. ft_3 – prosti trijodtironin (angl. free triiodothyronine), ft_4 – prosti tiroksin (angl. free thyroxine), Tg – tiroglobulin, TSH – tirotropin oz. tiroideo stimulirajoči hormon.

	Laboratorijske vrednosti po dnevih od pričetka zdravljenja									
	0	5	8	12	14	19	22	37	202	533
TSH ^a (mE/l)	80,8	78,8	67,8	47,8	36,6	16,6	9,64	0,840	0,323	0,503
ft_4 ^b (pmol/l)	0,00	2,01	2,24	3,56	3,46	5,75	5,77	/	21,4	14,2
ft_3 ^c (pmol/l)	1,99	4,06	5,9	7,67	8,00	8,01	5,71	/	7,89	5,6
Tg ^d (µg/l)	2.140	2.090	/	/	/	1.550	1.180	95	/	8
Volumen ^e (ml)	107,4	/	94,5	/	/	/	/	/	/	29,3

^a TSH: referenčno območje 0,46–4,68 mE/l

^b ft_4 : referenčno območje 10,0–28,2 pmol/l

^c ft_3 : referenčno območje 4,26–8,10 pmol/l

^d Tg: referenčno območje do 70 µg/l

^e volumen ščitnice: normalen do 25 ml

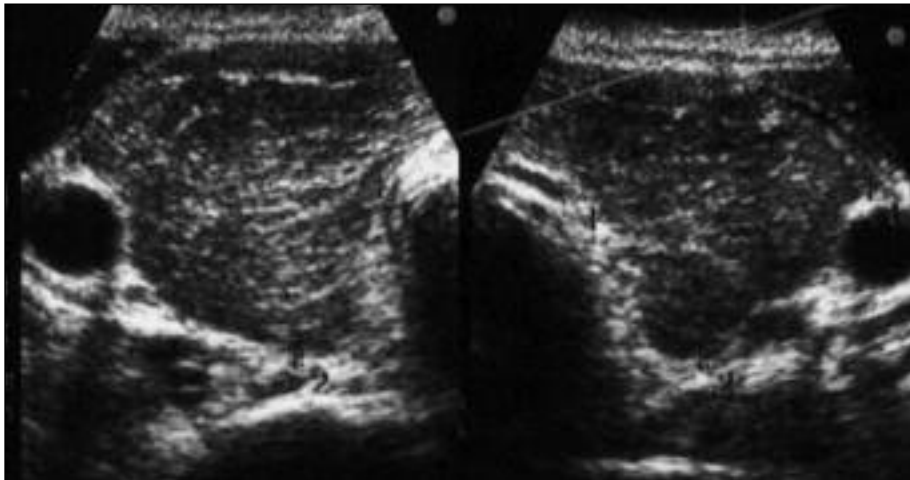
vo sadje in zelenjavo, zlasti zelje, ter oreške in semena. Ni užival mesa, mesnih izdelkov, mleka, mlečnih izdelkov, kruha, testenin ali riža. Pil je samo vodo. Ni kadil.

Ob sprejemu je bil klinično hipotirotičen, koža je bila suha in hladna, krvni tlak je bil 90/50 mmHg. Imel je zadebeljen jezik, ščitnica je bila povečana do tretje stopnje, srčni ritem je bil reden s frekvenco 58/min.

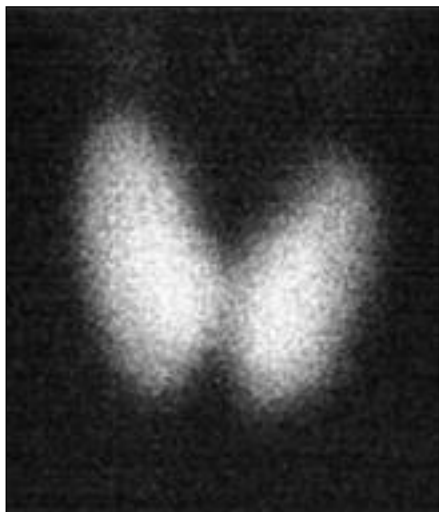
Ugotavljali smo hudo hipotirozo z močno zvišanim tiroglobulinom (tabela 1). Ščitnična protitelesa so bila negativna. Volumen žleze je bil približno štirikrat večji od pričakovanega (tabela 1). Ultrazvočno je bila žleza

hipoehogena (slika 1). Citološka analiza punktata ščitnice je pokazala ščitnično tkivo s povečano aktivnostjo tirocitov, brez znakov, sumljivih za vnetje. S takšno citološko analizo in z negativnimi ščitničnimi protitelesi smo izključili avtoimunsko bolezen ščitnice. Na scintigramu ščitnice z jodom-131 sta oba režnja zelo intenzivno kopičila izotop (slika 2). Kopičenje po dveh urah je bilo 74,8%, po 24 urah pa 92,2%, kar je precej več kot normalno (približno 10–15%).

V hemogramu je izstopal povečan povprečni korpuskularni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) 97,5 fl (refe-



Slika 1. Ultrazvok ščitnice. Ščitnica je difuzno povečana in hipoehogena.



Slika 2. Scintigrafija ščitnice z jodom-131. Kopičenje je intenzivno, po 24 urah 92,2% (normalno 10–15%) in homogena.

renčno območje 81,0–94,0 fl), hemoglobin je bil normalen 125 g/l (referenčno območje 120–180 g/l). Ugotavljali smo znižan nivo železa 8,5 $\mu\text{mol/l}$ (referenčno območje 10,7–28,6 $\mu\text{mol/l}$), znižano sečnino: 1,5 mmol/l (referenčno območje 2,8–7,5 mmol/l), zvišan kreatinin: 110 $\mu\text{mol/l}$ (referenčno območje 44–97 $\mu\text{mol/l}$), znižan vitamin B₁₂: 32 pmol/l (referenčno območje 150–700 pmol/l), zvišan celokupni holesterol: 5,83 mmol/l (referenčno območje 4,0–5,7 mmol/l) in zvišan nivo lipoproteinov majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL): 4,35 mmol/l (referenčno območje 2,0–3,9 mmol/l).

Z anamnezo in opravljenimi preiskavami smo izključili najpogostejše vzroke za hipotirozo: avtoimunska bolezen ščitnice, iatrogeno hipotirozo (po zdravljenju z radiojodom, po tiroidektomiji ali obsevanju) in sekundarno hipotirozo. Zaključili smo, da sta golša in hipotiroza najverjetneje posledica pomanjkanja joda ob dolgoletni presni prehrani brez dodatka soli.

Uvedli smo nadomestno zdravljenje s preparatom L-tiroksina, 50 μg dnevno 14 dni, nato 100 μg dnevno. Kot je razvidno iz tabele 1, se je hipotiroza hitro izboljšala. Tudi bolnikovo počutje se je ob odpustu čez 22 dni bistveno izboljšalo, bil je manj depresiven in imel je več volje. Že v času hospitalizacije je opustil pre-

sno prehranjevanje, pričel se je prehranjevati tudi z jajci, ribami in jogurtom. Ob odpustu smo mu uvedli še multivitaminski preparat, ki vsebuje 150 μg jodida.

Doma je nadaljeval terapijo s 100 μg L-tiroksina in z multivitaminskim preparatom še 6 mesecev. Nato smo ukinitvi L-tiroksin, še naprej pa je jemal preparat z jodidom. Eno leto po ukinitvi L-tiroksina in ob normalni jodni preskrbi je bilo delovanje ščitnice povsem normalno, koncentracija tiroglobulina se je normalizirala, volumen ščitnice pa se je izrazito zmanjšal (tabela 1).

RAZPRAVA

Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda je v razvitem svetu izredno redka, vendar je mogoča ob dolgotrajnem zelo zmanjšanem vnosu joda v telo. Glede na to, da je jodirana kuhinjska sol praktično edini pomemben vir joda v naši prehrani, z uživanjem neslane hrane ne zadostimo dnevnim potrebam po jodu. Voda, sadje, zelenjava in oreški, ki jih je naš bolnik užival presne, vsebujejo izredno malo joda. Poleg tega pa je v nekateri zelenjavi, predvsem svežem zelju, cvetači in brokoli, povečana vsebnost tioglukozidov, ki se v telesu metabolizirajo v tiocianate (12). Serumska koncentracija tiocianatov je večja tudi pri kadilcih. Tiocianat (SCN⁻) zavira vstop jodida v ščitnico prek kompetitivne inhibicije proteina NIS. Na ta način dodatno prispeva k znižanju koncentracije jodida v tirocitu. Ugotovili so, da raven tiocianata v neki populaciji vpliva na prevalenco golše (13). Menimo, da je bilo pomanjkanje joda pri našem bolniku najverjetneje kombinacija zmanjšane vnosa joda s prehrano in zmanjšane vnosa jodida v ščitnico zaradi tiocianatov v surovi zelenjavi. Na slednje kažejo anamnestični podatki, nimamo pa podatka o bolnikovi serumski koncentraciji tiocianata.

Znano je, da se pri pomanjkanju joda ščitnica poveča, kar se je zgodilo tudi pri našem bolniku (14). V takšni žlezi se tvorijo rastni dejavniki, kot so npr. insulinski rastni dejavnik (angl. *insulin growth factor*, IGF), epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*, EGF), fibroblastni rastni dejavnik (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) in transformirajoči rastni dejavnik (angl. *transforming*

growth factor alpha, TGF-alfa). Zaradi hudega pomanjkanja joda se zmanjša sinteza ščitničnih hormonov, zaloge v sami ščitnici in na prenosnih beljakovinah pa se postopno izčrpajo. Ob znižanju prostih ščitničnih hormonov se po mehanizmu negativne povratne zanke zviša TSH, ki dodatno stimulira rast ščitnice. Aktivacijo opisanih prilagoditvenih mehanizmov vidimo pri našem bolniku, kjer se je TSH močno zvišal ob znižanju obeh prostih ščitničnih hormonov, ščitnica pa se je kar štirikratno povečala. Visok tiroglobulin je odraz hitre rasti žleze in stimulacije s TSH. TSH stimulira tudi ekspresijo proteina NIS na membrani tirocita. Na ta način se jodid učinkoviteje prenaša v tirocit. Dobro merilo funkcije NIS je scintigrafija ščitnice oz. meritev kopičenja joda, ki je bilo pri našem bolniku izrazito povečano. Ob hudem pomanjkanju joda se razmerje med T_4 in T_3 spremeni v prid T_3 , saj se v žlezi sintetizira več T_3 kot T_4 . T_4 namreč vsebuje 4 atome joda, T_3 pa samo 3. Poleg tega pa je verjetno pretvorba T_4 v T_3 zvečana zaradi večje aktivnosti dejodaz, saj poleg zvišanega TSH in drugih dejavnikov tudi jod uravnava njihovo delovanje. Odraz aktivacije teh dveh prilagoditvenih mehanizmov sta pri našem bolniku izredno nizka koncentracija T_4 ob relativno višji koncentraciji T_3 .

Najpogostejši vzrok hipotiroze je ena od avtoimunskih bolezní ščitnice (tj. Hashimotov tiroiditis), pojavi pa se lahko tudi po zdravljenju z radioaktivnim jodom, po operaciji ščitnice, po zunanem obsevanju vratu in zaradi nekaterih zdravil (litij, amiodaron, sunitinib) (15). Redka vzroka pa sta sekundarna in kongenitalna hipotiroza. V našem primeru smo izključili vse našteté vzroke in

hipotirozo pripisali izrazitemu pomanjkanju joda v hrani. Ne glede na vzrok ima hipotiroza značilno klinično sliko, lahko pa tudi nespecifične laboratorijske najdbe, kot so anemija, zvišan holesterol, kreatinin, mioglobin in kreatin-kinaza ter hiponatriemija. Nekatere od teh najdb so bile prisotne pri našem bolniku, znižano koncentracijo vitamina B_{12} in železa pa najverjetneje lahko pripisemo pomanjkljivemu vnosu s presno hrano.

Čeprav se zdi smiselno hipotirozo zaradi pomanjkanja joda zdraviti samo z dodajanjem joda, pa moramo ob hudi hipotirozi najprej z nadomeščanjem L-tiroksina zagotoviti normalno serumsko raven ščitničnih hormonov. Pri našem bolniku smo z nadomestnim zdravljenjem že v enem mesecu dosegli normalno preskrbo s ščitničnim hormonom, po šestih mesecih pa smo lahko prenehali z nadomeščanjem L-tiroksina. Bolnik je pričel uživati soljeno hrano, ves čas smo dodajali tudi 150 μ g jodida dnevno. Po letu in pol je imel skoraj normalno veliko ščitnico, ki je delovala popolnoma normalno.

ZAKLJUČEK

Čeprav se zdrava ščitnica lahko prilagodi na velika nihanja vnosa joda, pa dolgotrajna popolnoma neslana presna vegetarijanska prehrana povzroči tako hudo pomanjkanje joda, da prilagoditveni mehanizmi odpovejo. Kljub temu da se ščitnica poveča, se sinteza ščitničnih hormonov ob tako nizkem vnosu joda pomembno zmanjša. V razvitem svetu je to redek problem, lahko pa se pojavi ob ekstremnem načinu prehranjevanja.

LITERATURA

1. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30 (4): 376-408.
2. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011; 52 (5): 615-21.
3. Kotnik P, Sirca Campa A, Zupancic M, et al. Goiter prevalence and urinary iodine concentration in Slovenian adolescents. *Thyroid.* 2006; 16 (8): 769-73.
4. Gaberšček S, Zaletel K, Hojker S. Fiziologija ščitnice: vloga Na^+/T^- -simporterja in metabolizem jodida. *Zdrav Vestn.* 2000; 69 (4): 261-5.
5. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterisation of the human thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996; 379 (6564): 458-60.

6. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 226 (2): 339–45.
7. Toyoda N, Nishikawa M, Horimoto M, et al. Synergistic effect of thyroid hormone and thyrotropin on iodothyronine 5'-deiodinase in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology.* 1990; 127 (3): 1199–205.
8. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid.* 1997; 7 (2): 177–81.
9. Lightowler HJ, Davies GJ. Iodine intake and iodine deficiency in vegans as assessed by the duplicate-portion technique and urinary iodine excretion. *Brit J Nutr.* 1998; 80 (6): 529–35.
10. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, et al. Dietary intakes and lifestyle factors of a vegan population in Germany: results from the German Vegan Study. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57 (8): 947–55.
11. Lightowler HJ, Davies GJ. Assessment of iodine intake in vegans: weighed dietary record vs duplicate portion technique. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (8): 765–70.
12. De Groef B, Decallonne BR, Van der Geyten S, et al. Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 (1): 17–25.
13. Brauer VFH, Below H, Kramer A, et al. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (2): 229–35.
14. Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005; 26 (4): 504–24.
15. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism [internet]. South Dartmouth (MA): Thyroid Disease Manager; c2011 [cited 2011 Nov 30]. Dosegljivo na: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter9/9-frame.htm>

Prispelo 30. 11. 2011

Titina Soršak¹, Igor Frangež²

Ruptura kite dolge iztegovalke palca na nogi

Rupture of Extensor Hallucis Longus Tendon

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ruptura, dolga iztegovalka palca, refiksacija, arthrodeza, sidrni šivi

Poškodbe kite dolge iztegovalke palca so izjemno redke. Spregledane poškodbe je kasneje zaradi retrakcije kite, brazgotinjenja ali v najslabšem primeru celo flektorne kontrakture palca pogosto težko popraviti. Prikazan je primer travmatske ruptуре kite pri 23-letnem moškem. Ob odstranitvi dokolenskega hodilnega mavca s podporo za prste, ki ga je imel nameščenega zaradi zdravljenja zloma glavice četrte stopalnice, je bolnik opazil, da palca na levi nogi ne more aktivno iztegniti. Ob prvem pregledu je bila spregledana poškodba kite dolge iztegovalke palca. Opravljeni ultrazvok je pokazal lezijo kite v predelu pripoja na distalno falango, zaradi česar je bilo potrebno operativno zdravljenje. Ker je v literaturi opisanih zelo malo tovrstnih poškodb in terapij le-teh, smo se za dokončno obliko zdravljenja lahko odločili šele med operacijo, ko smo videli, kakšno je stanje kite. Opravljena je bila odprta refiksacija kite s sidrni mi šivi in arthrodeza interfalangealnega sklepa palca.

ABSTRACT

KEY WORDS: rupture, extensor hallucis longus, refixation, arthrodesis, anchor suture

Extensor hallucis longus tendon injuries are uncommon. When suspected, one has to be very careful because a missed injury can lead to tendon retraction, scarring and even flexor contracture of the toe. The paper presents a case of traumatic tendon rupture in a 23-year-old patient. After a walking below-knee cast was removed in order to treat a fracture of his fourth metatarsal bone, the patient noticed that he was unable to extend his left toe. Unfortunately, upon the first examination, an injury of the extensor hallucis longus tendon was missed. An ultrasound scan showed a lesion of the tendon at the site of its insertion onto the distal phalanx of the toe; therefore, surgical treatment was chosen. Because very few such cases have been reported in literature, it was not possible to know before surgery which reconstruction technique would be the best for the patient. An open refixation of the tendon with anchor sutures was performed, along with interphalangeal joint arthrodesis of the hallux.

¹ Titina Soršak, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; titina.sorsak@gmail.com

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

UVOD

Dolga iztegovalka palca (lat. *musculus extensor hallucis longus*) izhaja iz sredine prednje površine mečnice in medkostne membrane, medialno od dolge iztegovalke prstov (lat. *musculus extensor digitorum longus*) (1). Kita mišice drsi skozi lateralni kanal proksimalnega in skozi medialni kanal distalnega iztezalnega retinakla ter se pripenja na bazo končne falange palca (slika 1) (2). Funkcija mišice je dorzifleksija palca v metatarzofalangealnem sklepu, iztegnitev interfalangealnega sklepa ter dorzifleksija gležnja (1, 2).

Poškodbe kite dolge iztegovalke palca so redke. Do rupture kite lahko pride spontano, kar je zelo redko, ali pa gre za travmatsko prekinitev. Od poškodbenih so pogostejše odprte, npr. pri urezninah, zaradi površinske lege kite.

KIRURŠKA TERAPIJA

Primarna kirurška metoda izbora akutne raztrganine kite je šiv konec-s-koncem z neresorbilno nitjo (1). Pri zakasnjem zdravljenju ta metoda pogosto ni mogoča, saj lahko pride do retrakcije in brazgotinjenja kite. V tem primeru lahko opravimo refiksacijo kite, transpozicijo kite ali pa rekonstrukcijo kite s prostim presadkom (3). Pri fiksaciji lahko krn fiksiramo na kost pa tudi v tetivo kratke izte-

govalke palca (lat. *musculus extensor hallucis brevis*) (1).

Rekonstrukcijo kite opravimo s presadkom, in sicer s kito polkitaste mišice (lat. *musculus semitendinosus*) ali sloke mišice (lat. *musculus gracilis*), ki je morfološko ustrežnejša, obe mišici pa se uporabljata tudi za rekonstrukcijo sprednje križne vezi (3–5). Ob tem lahko opravimo tudi zatrditev interfalangealnega sklepa. Ta naj bi bila zelo uporabna in pogosto tudi nujna, saj se pri kronični poškodbi razvije flektorna kontraktura interfalangealnega sklepa zaradi prevlade fleksorjev. Cilj kirurškega zdravljenja je povrniti možnost iztegnitve in nevtralne pozicije palca. Zato je zatrditev oz. atrodeza, skupaj s prenosom presadka kite na bazo proksimalne, izbira zdravljenja z dobro prognozo (3). Po operaciji dobi bolnik dokolenski hodilni mavec s podporo za prste v blagi hiperekstenziji palca za šest tednov (1, 3).

Opisani so tudi primeri transpozicij kit za reševanje kroničnih poškodb s kitami kratke iztegovalke palca, kito tretje mečnične mišice (lat. *musculus peroneus tertius*) in kito dolge iztegovalke prstov (lat. *musculus extensor digitorum longus*) na drugi prst, vse brez zatditve sklepov (5–8). Problemi pri teh možnostih izvirajo iz različnih velikosti in moči kit (3). Omenjene kite morfološko niso tako ustrezne, kot sta npr. sloka mišica ali polkitasta mišica, kar ima lahko za posledico slabšo funkcijo. Prav tako velja za transpozicijo krna dolge iztegovalke palca na kratko iztegovalko palca, ki seveda ni anatomska. Neustrezna rekonstrukcija lahko vodi tudi dolgoročno do posledic (bolečine, zmanjšane gibljivosti, artroze) na bližnjih sklepih zaradi nesorazmernosti prenosa sil vezi.

PRIKAZ PRIMERA

23-letni moški si je pri teku v gozdu ob doskoku na kamen poškodoval levo stopalo. Ob sprejemu v travmatološko ambulanto je bila vidna oteklina na lateralni strani levega stopala, boleč pritisk na peto stopalnico ter četrta in peta metatarzofalangealni sklep. Gibljivost je bila ohranjena, navajal pa je mravljinčenje v četrtem in petem prstu. Rentgenski posnetek je pokazal zlom glavičice četrte stopalnice brez premika. Zdravljen je bil konzervativno,



Slika 1. Shematski prikaz dolge iztegovalke palca na nogi.



Slika 2. Palec leve noge v flektorni kontrakturi v interfalangealnem sklepu.



Slika 3. Revizija kite dolge iztegovalke palca.



Slika 4. Resekcija distalnega dela kite. Nastavitev na držalne šive.



Slika 5. Levo, desno: fiksacija kite s sidrnimi šivi.



Slika 6. Fiksirana kita, zatrditev palca v interfalangealnem sklepu.

Slika 7. Aktivna iztegnitev palca na levi nogi.

štiri tedne z dokolenskim hodilnim mavcem s podporo za prste. Po odstranitvi mavca je bolnik opazil, da palca na levi nogi ne more aktivno iztegniti, prisotna je bila tudi že flektorna kontraktura v interfalangealnem sklepu (slika 2). Opravljen je bil ultrazvok palca leve noge, ki je pokazal avulzijo kite iztegovalke palca z njenega distalnega narastišča. Glede na izvid ultrazvoka in klinično sliko bolnika smo se odločili za operativno zdravljenje.

Bolnika smo pripravili na operacijo. Točen potek operacije vnaprej ni bil znan, saj nismo vedeli, v kakšnem stanju je kita mišice, tipen pa je bil defekt ob narastišču na distalnem delu kite. Ob inciziji smo videli, da je bila kita že stanjšana, podaljšana in degenerativno spremenjena, ni pa bila retrahirana in se je deloma še naraščala na bazo končne falange palca (slika 3). Opravili smo resekcijo končnega dela kite, jo nastavili na držalne šive ter fiksirali skupaj s sidrnimi šivi na dorzalno stran baze distalnega členka palca (slika 4, slika 5).

Zaradi kontrakture smo opravili tudi arthrodezo v interfalangealnem sklepu (slika 6). Bolnik je dobil dokolenski nehodilni mavec s podporo za prste v blagi dorzalni fleksiji (približno deset stopinj) za dva tedna, ki smo ga nato zamenjali z dokolenskim hodilnim mavcem s podporo za prste za štiri tedne. Po odstranitvi mavca smo ga napotili na intenzivno fizioterapijo, nogo je lahko pričel polno obremenjevati. Po zaključeni fizioterapiji, s katero je začel po šestih tednih in je traja-

la dva tedna, je pri bolniku ponovno mogoča aktivna iztegnitev palca leve noge (slika 7).

ZAKLJUČEK

Rekonstrukcija kroničnih poškodb kite dolge iztegovalke palca je zahtevna, saj pogosto pride do brazgotinjenja in retrakcije kite, v skrajnem primeru celo do flektorne kontrakture v interfalangealnem sklepu. Ker gre za redko poškodbo, je opisanih malo primerov terapije le-te. Tako smo bili tudi sami pripravljene na različne možnosti poteka operativne terapije, ki je bila odvisna od samega stanja kite. Na srečo je bila kita v boljšem stanju, kot je bilo možno sklepati iz klinične slike in časa od poškodbe. Opravili smo refiksacijo kite s sidrnimi šivi in zatrditev palca v interfalangealnem sklepu. Terapija s prostim presadkom, ki smo jo predvideli, ni bila potrebna. V kolikor bi bilo potrebno, bi za prosti presadek vsekakor uporabili kito polkitaste ali pa sloke mišice, ki sta morfološko najbolj ustrezni za anatomsko rekonstrukcijo in s katerima imamo dobre izkušnje pri rekonstrukciji drugih vezi v predelu stopala in gležnja. Omenjeni kiti omogočata poleg anatomske tudi polno funkcionalno rekonstrukcijo. Po odstranitvi mavca in zaključeni fizioterapiji je bila pri bolniku ponovno mogoča aktivna iztegnitev palca leve noge v metatarzofalangealnem sklepu. Prav tako je bila ohranjena polna dorzifleksija stopala. Bolnik lahko stopalo polno obremenjuje brez bolečin in nima težav pri hoji.

LITERATURA

1. Scarran BL. Foot and ankle trauma. 2nd ed. San Francisco: Churchill Livingstone; 1996. p. 200-3.
2. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Kosti, sklepi, mišice. In: Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003. 6.izdaja. 1997: 206-10.
3. Smith B, Coughlin M. Reconstruction of a chronic hallucis longus tendon laceration with a gracilis tendon autograft. Orthopedics [internet]. 2008 [citirano 2011 May 17]; 31 (10). Dosegljivo na: <http://www.orthosupersite.com/view.aspx?rid=31525>
4. Geoghegan JM, Geutjens GG, Downing ND, et al. Hip extension strength following hamstring tendon harvest for ACL reconstruction. Knee. 2007; 14 (5): 352-6.
5. Hoelzer W, Kalish S. Traumatic severance of the anterior tibial and extensor hallucis longus tendons. J Foot Surg. 1974; 13 (3): 96-7.
6. Berens TA. Autogenous graft repair of an extensor hallucis longus laceration. J Foot Surg. 1990; 29 (2): 179-82.
7. Menz P, Nettle WJ. Closed rupture of the musculotendinous junction of the extensor hallucis longus. Injury. 1989; 29 (6): 378-81.
8. Park HG, Lee BK, Sim JA. Autogenous graft repair using semitendinous tendon for a chronic multifocal rupture of extensor hallucis longus tendon: a case report. Foot Ankle Int. 2003; 24 (6): 506-8.

Peter Kapš¹, Nina Zupanc²

Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara®) v zdravljenju depresije in anksioznih motenj

Post-Authorization Safety and Efficacy Study of Escitalopram (Ecytara®) in the Treatment of Depression and Anxiety Disorders

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: depresija, anksiozne motnje, varnost, učinkovitost, escitalopram

IZHODIŠČA. Depresija je najpogostejša duševna motnja in je ena resnejših duševnih bolezni. Predstavlja pomemben javnozdravstveni problem, ki ga je z dovolj zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem mogoče razmeroma dobro obvladovati in nadzorovati. V skladu s smernicami se za zdravljenje depresije kot zdravila prvega izbora priporočajo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina. **METODE.** Izvedli smo neintervencijsko preizkušanje, v katerem je 389 bolnikov z depresijo in/ali anksioznimi motnjami jemalo escitalopram (Ecytara®). Po osmih tednih zdravljenja (povprečni odmerek je znašal 11,6 mg) je bilo v analizo učinkovitosti vključenih 296 bolnikov. **REZULTATI.** Izraženost simptomov se je izboljšala pri 98 % bolnikov, 63 % bolnikov pa je bilo zaradi izboljšanja simptomov mejno bolnih ali brez znakov bolezni. Bolniki so escitalopram dobro prenašali. Med spremljanjem je imelo neželene učinke, ki so jih povezovali z zdravilom, 10,7 %, ob koncu spremljanja pa 1,1 % bolnikov. Neintervencijsko preizkušanje je pokazalo, da je najpogostejši neželeni učinek slabost, prisoten pri 4,1 % bolnikov, zdravljenih z escitalopramom. **ZAKLJUČKI.** Escitalopram je učinkovit in varen antidepressiv, primeren za zdravljenje bolnikov z depresijo in anksioznimi motnjami.

ABSTRACT

KEY WORDS: depression, anxiety disorders, safety, efficacy, escitalopram

BACKGROUND. Depression is the most common mental disorder and is a serious mental illness. It is a mental disorder that pose a real problem to the public health care system. Early diagnosis and treatment is instrumental in a relatively good management and control of disease. Selective serotonin reuptake inhibitors are first-line drugs for depression treatment according to guidelines. **METHODS.** We conducted a post-authorisation study in which 389 patients with depression and anxiety disorders received escitalopram (Ecytara®). After eight weeks of treatment (average dose of 11.6 mg), 296 patients were included in the analysis of the effectiveness. **RESULTS.** The symptom expression was reduced in 98% of patients. Due to symptom improvement, 63% of patients became only marginally ill or symptom-free. Escitalopram was well tolerated by patients. During monitoring, medicine-related adverse reactions were noted in 10.7% of patients, while at the end of monitoring the number fell to 1.1%. The post-authorisation study showed that the most frequent adverse reaction was nausea with frequency of 4.1%. **CONCLUSIONS.** Escitalopram is efficient and safe antidepressant and is suitable for depression and anxiety disorder treatment.

¹ Peter Kapš, dr. med., Zasebna psihiatrična ordinacija, Ljubljanska cesta 26, 8000 Novo mesto

² Nina Zupanc, dr. vet. med., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; nina.zupanc@krka.biz

IZHODIŠČA

Depresija je pomembna motnja razpoloženja, poleg anksioznih motenj najpogostejša duševna motnja in ena resnejših duševnih bolezni (1). V hujši obliki je prisotna pri 13% odrasle populacije oz. pri 9% odraslih moških in 17% odraslih žensk v Evropi. Vpliv depresije na kakovost življenja se enači s kakovostjo življenja posameznika s hudo telesno boleznijo, na primer možgansko kapjo (2).

Do leta 2020 naj bi depresija postala najpogostejši vzrok bolezni v razvitem svetu. Pogost izid bolezni je samomor, poleg tega pa pomeni tudi veliko izgubo in obremenitev za gospodarske, socialne, izobraževalne ter kazenske in sodne sisteme (2). Depresija je lahko prepletena tudi s pomembnimi kroničnimi telesnimi boleznimi, kot so npr. srčne bolezni (zvišan krvni tlak, miokardni infarkt, možganska kap itd.), sladkorna bolezen, rak in številne druge (3).

Po smernicah *National Institute for Health and Clinical Excellence* se za zdravljenje depresije kot zdravila prvega izbora priporoča jo zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (angl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI), med katere spada tudi escitalopram (4).

Depresija se kaže kot preplet različnih simptomov, zato je njeno diagnosticiranje lahko težavno. Prepoznati in diagnosticirati nam jo omogočata dva klasifikacijska sistema – Mednarodna klasifikacija bolezni 10 (MKB-10), ki jo uporabljamo v Evropi, in ameriški Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, DSM-IV). Po MKB-10 morajo biti za diagnozo depresije pomembni simptomi depresije prisotni najmanj dva tedna (5, 6).

METODE

Leta 2011 smo zaključili neintervencijsko preizkušanje, s katerim smo spremljali varnost in učinkovitost zdravila escitalopram (Ecytara®) pri zdravljenju depresije in anksioznih motenj. V neintervencijsko preizkušanje so bili vključeni bolniki obeh spolov, stari nad 18 let, z depresijo in/ali anksioznimi motnjami, diagnosticiranimi na podlagi kriterijev MKB-10. V preizkušanje nismo vključili bol-

nikov, preobčutljivih na escitalopram, bolnikov, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze, ter nosečnic ali doječih mater. Spremljanje bolnikov je trajalo dva meseca s štirimi obiski (prvi obisk in kontrolni obiski po 2, 4 in 8 tednih).

REZULTATI

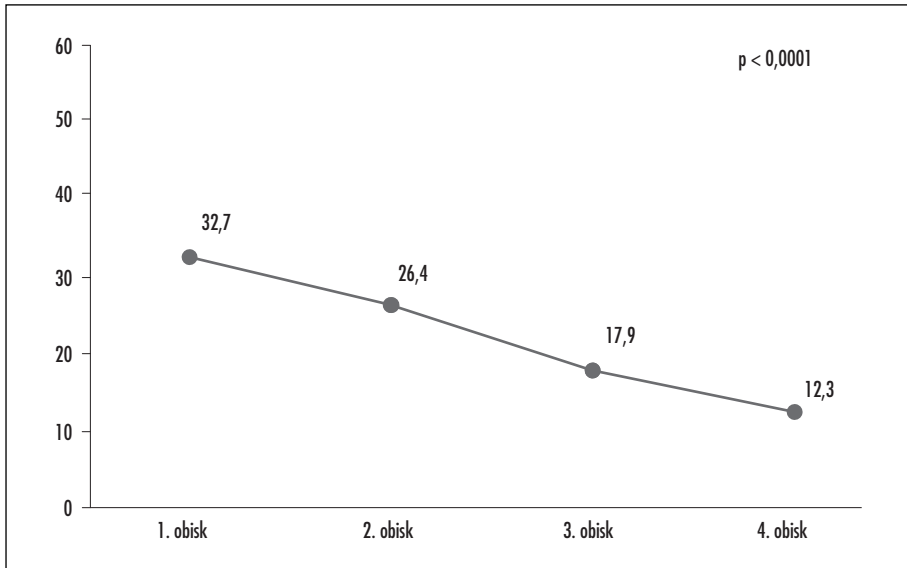
V raziskavo je bilo vključenih 389 bolnikov in bolnic. Njihova povprečna starost je bila $52 \pm 14,3$ let. Med njimi je bilo 23% moških in 76% žensk, za 1% bolnikov pa ni bilo podatka. Večji del bolnikov (64%) je imel diagnosticirano depresijo, manjši del (15%) anksiozno motnjo, ostali (19%) pa depresijo in anksiozno motnjo.

Povprečni začetni odmerek escitaloprama je znašal ob prvem obisku 9,1 mg, ob drugem 10,6 mg, ob tretjem 11,3 mg, ob zadnjem (četrtm) pa 11,6 mg. Največji odmerek je znašal 30 mg. Večina bolnikov je bila od začetka do konca zdravljena z odmerkom 10 mg. Pred sprejemom v raziskavo 83% bolnikov predhodno ni bilo zdravljenih, 17% pa je že prejelo predhodno terapijo z antidepressivi ali anksiolitiki.

Za oceno jakosti bolezni sta bili uporabljeni lestvica za oceno depresije po Becku II (angl. *Beck Depression Inventory II*, BDI-II) in klinični globalni kazalnik o resnosti bolezni (angl. *Clinical Global Impression rating scale – Severity*, CGI-S). Za oceno izboljšanja bolezni je bil uporabljen klinični globalni kazalnik o izboljšanju bolezni (angl. *Clinical Global Impression rating scale – Improvement*, CGI-I).

Jakost bolezni so preiskovalci ocenjevali s pomočjo lestvice BDI-II. Povprečna vrednost BDI-II je bila ob prvem obisku 32,7, ob drugem 26,4, ob tretjem 17,9, po osmih tednih zdravljenja (po četrtm obisku) pa je znašala 12,3. Absolutna vrednost izboljšanja, izražena z BDI-II, je bila med zdravljenjem 20,4. Relativno se je torej BDI-II med prvim in četrtim obiskom izboljšala za 62,4%. Izboljšanje depresije glede na BDI-II je bilo statistično značilno pri vseh kontrolnih obiskih. Podatki o izboljšanju ocene jakosti bolezni so grafično prikazani na sliki 1.

Ocena jakosti bolezni (CGI-S) je bila narejena pri 351 bolnikih. Kazalnik CGI-S z oceno od 1 (ni bolan) do 7 (zelo hudo bolan) ovred-

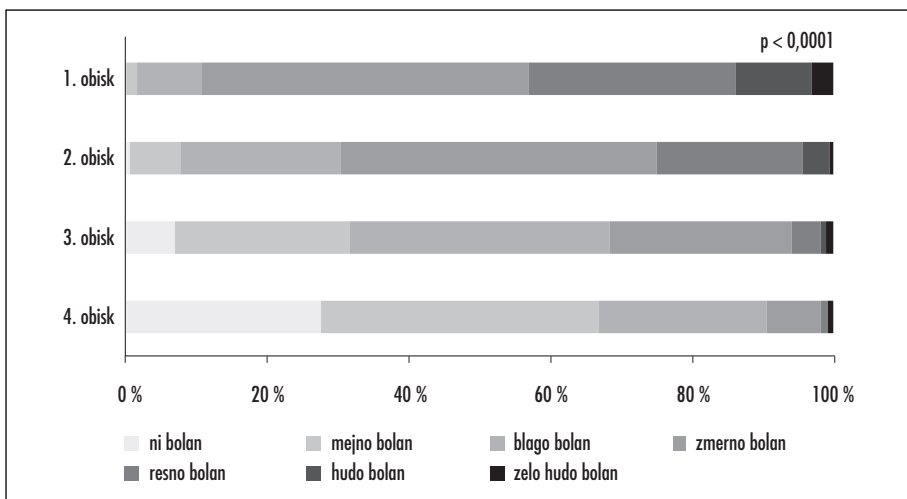


Slika 1. Izboljšanje ocene jakosti bolezni z lestvico ocene depresije po Becku (angl. Beck Depression Inventory-II, BDI-II). p – mejna značilnost zavrženja.

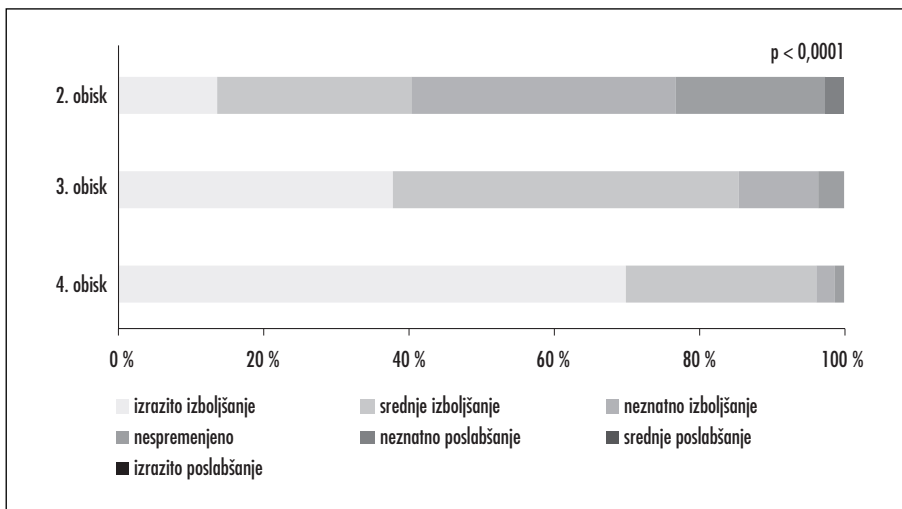
noti izraženost bolezenskih znakov bolnika. Izraženost simptomov po CGI-S je bila ob prvem obisku ocenjena s povprečno oceno 4,5, ob drugem s 3,9, ob tretjem s 3,0, ob četrtem pa z 2,2. Absolutna vrednost izboljšanja med prvim in četrtem obiskom je bila za 2,3. Relativno se je CGI-S med prvim in zadnjim obi-

skom izboljšala za 51 %. Ob koncu študije je bilo 63 % bolnikov zaradi izboljšanja simptomov mejno bolnih ali brez znakov bolezni, 1 % bolnikov pa je bil hudo bolan ali zelo hudo bolan. Podatki o jakosti bolezni po kazalniku CGI-S so grafično prikazani na sliki 2.

231



Slika 2. Jakost bolezni po kliničnem globalnem kazalniku o resnosti (angl. Clinical Global Impression rating scale – Severity, CGI-S). p – mejna značilnost zavrženja.



Slika 3. Klinična učinkovitost po kliničnem globalnem kazalniku o izboljšanju (angl. Clinical Global Impression rating scale – Improvement, CGI-I). p – mejna značilnost zavrženja.

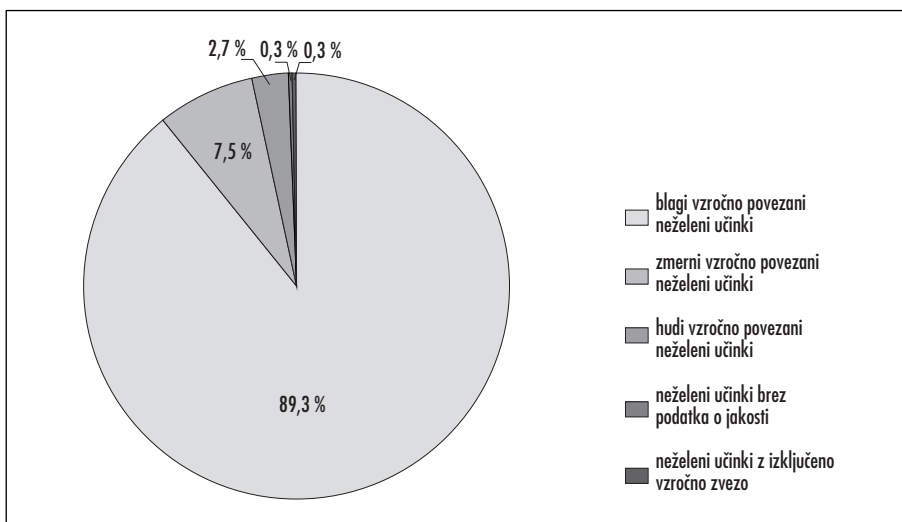
Ocena klinične učinkovitosti (CGI-I) Ecytare® je bila narejena pri 296 bolnikih (94,9 % bolnikov, vključenih v neintervencijsko preizkušanje). Stanje ob koncu raziskave se je izboljšalo (izrazito ali srednje) pri 95 % bolnikov. Podatki o klinični učinkovitosti po CGI-I Ecytare® so grafično prikazani na sliki 3.

Spremljajočo terapijo je prejelo 56,3 % bolnikov, in sicer najpogosteje alprazolam.

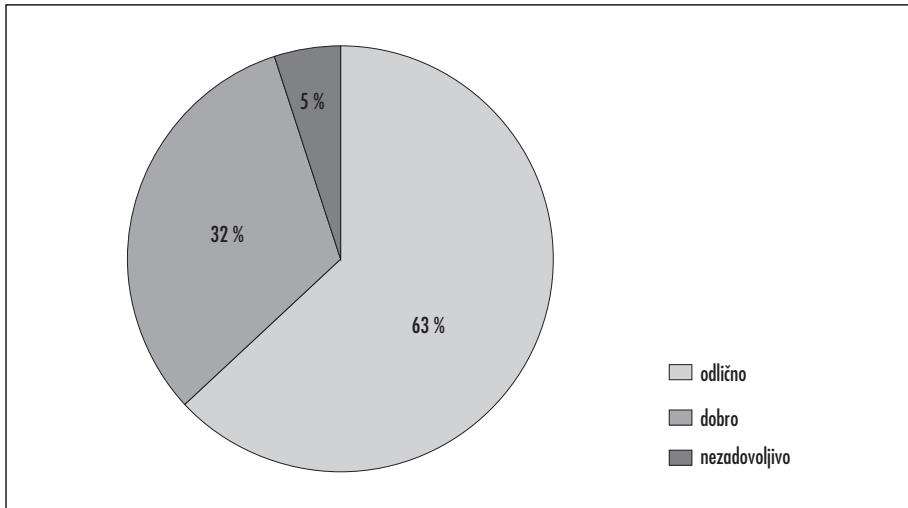
Od vseh vključenih bolnikov je jemalo alprazolam ob prvem obisku 15,7 %, ob drugem 12,9 %, ob tretjem 9,5 % in ob četrtem 5,1 % bolnikov.

V analizo prenosljivosti tablet Ecytara® je bilo vključenih 373 bolnikov. Bolniki so Ecytara® dobro prenašali, saj 89,3 % bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 39 bolnikih, kar predstavlja

232



Slika 4. Neželeni učinki ob jemanju escitaloprama.

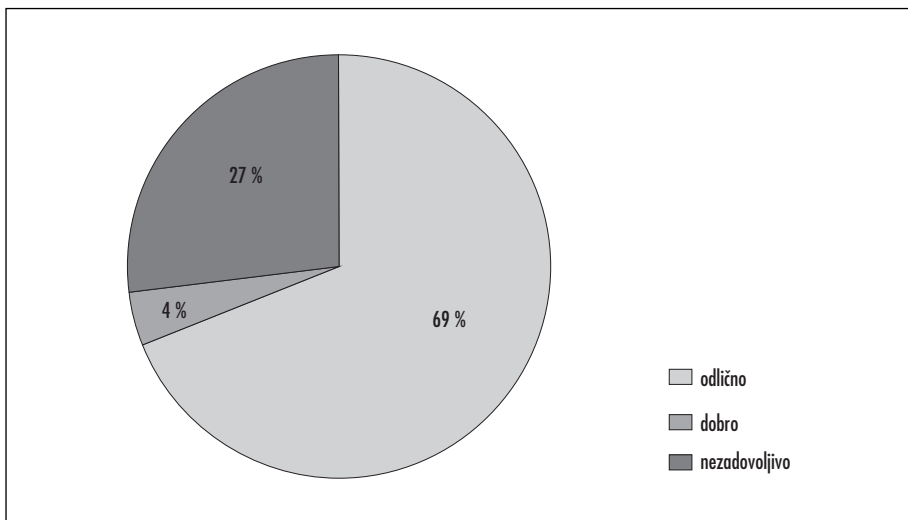


Slika 5. Skupna klinična učinkovitost (bolniki).

10,7 % delež. Odstotek bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni učinki, ki so jih preiskovalci ocenili kot vzročno povezane z escitalopramom, je ob četrtem obisku znašal 1,1 %. Trije najpogostejši so bili slabost (4,1 %), glavobol (2,1 %) in nespečnost (0,8 %). Štirje bolniki (1,1 %) so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje. Na sliki 4 so prikazani podatki o pogostosti neželenih učinkov, ki so

se pojavili v času preizkušanja, glede na jakost in vzročno povezavo.

Skupna klinična učinkovitost zdravila Ecytara® je bila ocenjena z občutki bolnikov (v analizo je bilo vključenih 357 bolnikov) in zdravnikov (v analizo je bilo vključenih 363 bolnikov). Ob koncu preizkušanja je klinično učinkovitost Ecytara® opisalo kot odlično 63 % bolnikov in 69 % zdravnikov, kot



Slika 6. Skupna klinična učinkovitost (zdravniki).

dobro 32 % bolnikov in 27 % zdravnikov ter kot nezadovoljivo 5 % bolnikov in 4 % zdravnikov. Podatki o skupni klinični učinkovitosti Ectare® so grafično prikazani na slikah 5 in 6.

ZAKLJUČKI

Rezultati neintervencijskega preizkušanja potrjujejo klinično učinkovitost Ecytare®, ki se kaže v povprečni oceni izboljšanja bolezni (CGI-I) ter zmanjšanju povprečne ocene izraženosti bolezni (BDI-II in CGI-S). Najpogosteje uporabljeni odmerek Ecytare® je bil 10 mg, kar pomeni, da je večini bolnikov zadoštal ta odmerek od začetka do konca zdravljenja. Varnost Ecytare® je bila ocenjena na

podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov, kjer se je izkazalo, da skoraj 90 % zdravljenih bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Zaradi anksiolitičnega učinka escitaloprama se je število bolnikov, ki so bili sočasno zdravljeni z alprazolamom, iz obiska v obisk zmanjševalo (7–9).

Rezultati povprečne ocene izboljšanja bolezni (CGI-I), zmanjšanja povprečne ocene izraženosti bolezni (BDI-II in CGI-S) in delež neželenih učinkov so primerljivi z rezultati mednarodnih raziskav, na podlagi česar lahko zaključimo, da je Ecytara® učinkovit in varen antidepresiv, primeren za zdravljenje bolnikov z depresijo in anksioznimi motnjami (10, 11).

LITERATURA

1. Kores Plesničar B. Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. *Farm Vest*. 2006; 57 (4): 241–4.
2. Bajt M, Gabrijelčič Blenkuš M, Jeriček Klanšček H, et al. Duševno zdravje v Sloveniji. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009.
3. World Health Organisation. Investing in mental health [internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 [citirano 2012 Mar 12]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mental_health/en/investing_in_mnh_final.pdf
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 23 – Depression (The treatment and management of depression in adults) [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 [citirano 2012 Feb 29]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>
5. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10. Bern, Göttingen, Toronto: Verlag Hans Huber; 1991.
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
7. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (4): 331–6.
8. Final Report. Post-authorization safety and efficacy study of escitalopram (Ecytara®) in the treatment of depression and anxiety disorders. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2011.
9. Smrekar J. Poročilo o statistični analizi: Ne-intervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara®) v zdravljenju depresije in anksioznih motenj. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2011.
10. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17 (3): 95–102.
11. Pae CU, Masand PS, Peindl K, et al. An open-label, rater-blinded, flexible-dose, 8-week trial of escitalopram in patients with major depressive disorder with atypical features. *Prim Care Compan J Clin Psychiatry*. 2008; 10: 205–10.

Prispelo 16. 4. 2012

Naročnik članka je: Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto.

Nena Golob¹

Teden možganov 2012

Komunikacija v možganih, možgani v komunikaciji

Kot že sedem let je tudi letos tretji teden marca zaznamoval Teden možganov (TM), mednarodna prireditev, namenjena približevanju nevroznanstvenih spoznanj širši javnosti, ki jo organizira Sinapsa, slovensko društvo za nevroznanost. Na letošnjem TM so strokovnjaki skušali obrazložiti, kako poteka komunikacija znotraj možganov in na kakšen način ljudje komuniciramo z okoljem. Tako kot prejšnja leta je TM 2012 potekal v prestolnici in v številnih slovenskih krajih. Glavnina dogodkov v Ljubljani se je odvijala v prostorih atrija znanstvenoraziskovalnega centra Slovenske akademije znanosti in umetnosti (SAZU), kjer so potekala predavanja z diskusijo, namenjena tako mlajšim kot tudi starejšim, predstavitve tematik, delavnice, simpoziji in tradicionalna okrogla miza. Sočasno sta bili v Slovenski kinoteki dnevno na sporedu dve projekciji filmov, ki jima je sledila diskusija. Laboratorij za kognitivno nevroznanost je ob vsem tem za tiste, ki jih nevroznanost malo bolj zani-

ma, organiziral še t. i. Malo šolo nevroznanosti. Kot rečeno, pa se tudi letošnji TM ni omejil zgolj na Ljubljano. V Celju se je govorilo o spanju in motnjah spanja, v Grosupljem o Alzheimerjevi bolezni, na Jesenicah so bila dijakom predstavljena pomembna dejstva o možganih. Živahno je bilo tudi v Kopru, kjer so predavanja potekala dva dneva. Tako so obravnavali umsko staranje, demence in možganske vmesnike ter govor in komunikacijo med materjo in plodom in tudi komunikacijo s psom. Temu je bila namenjen zaključna okrogla miza. Maribor je zaznamovala diskusija ob filmu Skafander in metulj, Mursko Soboto epilepsije, Novo Gorico motnje razpoloženja. V Novem mestu so imeli opravka z govorico s simptomi, medtem ko v Velenju z govorico možganov. TM smo zaključili v Ljubljani z izkustveno delavnico z naslovom Komunicirajmo skupaj. Tudi letos TM ni razočaral in prepričani smo, da bo naslednje leto še zanimivejši in večji. Se vidimo marca 2013!

¹ Nena Golob, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; nenagolob@gmail.com

Peter Kordiš¹

Delavnice urgentne medicine – urgentni ultrazvok pljuč

Društvo študentov medicine Slovenije že več let prireja Delavnice urgentne medicine, ki so med študenti višjih letnikov Medicinske fakultete v Ljubljani zelo zaželeni. Razlog najbrž pri večini študentov tiči v omejenih možnostih pridobivanja praktičnega znanja in vedno prisotni želji, da bi teorijo iz številnih knjig prenesli v uporabno znanje, ki nam bo prav prišlo med vajami na kliniki ter kasneje med pripravništvom in specializacijo.

Študentje, ki sodelujejo pri projektu Urgentne medicine, so 7. marca 2012 v popoldanskih urah pripravili delavnico urgentnega ultrazvoka pljuč, ki se v Sloveniji kot diagnostična metoda urgentnih stanj uporablja šele nekaj let. Gre za preprosto, hitro in ponovljivo alternativo rentgenskemu slikanju prsnega koša za dokazovanje nekaterih urgentnih stanj pljuč in plevre.

V veliki predavalnici Medicinske fakultete smo delavnice začeli z dvema predavanjema. Marko Zelinka, dr. med., je najprej na kratko

povzel glavne značilnosti fizikalnih osnov ultrazvoka in ultrazvočnih preiskav ter razložil izvor artefaktov, ki nastajajo med pregledom. Opis izvedbe urgentnega ultrazvoka pljuč in diagnostičnih kriterijev določenih urgentnih stanj je navzočim podal prim. Hugon Možina, dr. med. Kratki in jedrnat predavanja sta služila kot dobra osnova za praktični del delavnic.

Po kratkem odmoru s pogostitvijo smo se študentje razdelili v dve delovni skupini in pod vodstvom mentorjev na prostovoljnih sami opravili nekaj ultrazvočnih preiskav pljuč. Ob tem smo debatirali o rezultatih pregleda, ki bi jih pričakovali pri različni urgentni patologiji, in s tem utrdili znanje s predavanj.

Mislím, da lahko v imenu vseh udeležencev organizatorjem čestitam za odlično izpeljan projekt in podkrepitev našega teoretičnega znanja z dobrodošlimi praktičnimi delavnicami. Zahvala gre tudi obema mentorjema za strokovno in zanimivo vodstvo.

¹ Peter Kordiš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; pkordis@gmail.com

ACC 2012: zdravljenje z monoklonskim protitelesom proti PCSK9 močno zniža koncentracijo holesterola LDL

American College of Cardiology, marec 2012

Temeljne raziskave so razkrile, da je serinska proteaza PCSK9 (proproteinska konvertaza subtilizin/keksin tipa 9) pomembno vpletena v regulacijo presnove holesterola, saj z vezavo na receptorje za lipoproteine nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) v jetrih preusmeri presnovo teh receptorjev po endocitozi v razgradnjo namesto v obnovo in tako z zmanjšanjem števila receptorjev na površini jetrnih celic zavira presnovo LDL v jetrih. Znano je tudi, da so mutacije, ki okrepijo delovanje PCSK9, povezane z višjo serumsko koncentracijo holesterola LDL, medtem ko so mutacije, ki okrnijo delovanje PCSK9, povezane z nizko koncentracijo holesterola LDL in majhno ogroženostjo zaradi koronarne bolezni srca. PCSK9 je zato terapevtska tarča popolnoma človeškega monoklonskega protitelesa REGN727, ki z vezavo na PCSK9 zavira njegovo učinkovanje in s povečanjem števila receptorjev za LDL na jetrnih celicah pospešuje presnovo teh lipoproteinov. Na zadnjih velikih kongresih srčno-žilne medicine so bili predstavljeni obetavni rezultati več temeljnih raziskav in prvih kliničnih raziskav zdravljenja s tem protitelesom, ki so vzbudili veliko pozornost. Enako odmevni so bili tudi rezultati randomizirane kontrolirane raziskave, opravljene v okviru kliničnega preizkušanja REGN727 faze 2, ki jih je na Znanstvenem zasedanju *American College of Cardiology* marca 2012 v Chicagu predstavil dr. James McKenney z inštituta *National Clinical Research* v Richmondu (ZDA).

Zdravljenje z REGN727 so v tej raziskavi preizkusili pri 182 preiskovancih, pri katerih je kljub 6-tedenskem zdravljenju z 10 mg, 20 mg ali 40 mg atorvastatina koncentracija holesterola LDL vztrajala nad 2,59 mmol/l (100 mg/dl). Preiskovanci so bili stari povprečno 57 let in večinoma belopolti, velika večina jih ni imela koronarne bolezni srca. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v 6 skupin, ki so ob nadaljevanju zdravljenja z atorvastatinom v podkožni injekciji prejemale place-

bo, 50 mg, 100 mg ali 150 mg REGN727 vsaka 2 tedna ali 200 mg ali 300 mg REGN727 vsake 4 tedne. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno in je trajalo 12 tednov, glavno merilo učinkovitosti pa je bila sprememba koncentracije holesterola LDL glede na izhodiščno vrednost ob zaključku zdravljenja.

Raziskovalci so ugotovili, da je zdravljenje z REGN727 znižalo koncentracijo holesterola LDL z izhodiščne vrednosti povprečno 3,19–3,4 mmol/l za povprečno 39,6–72,4%, medtem ko se je v skupini, ki je prejela placebo, koncentracija holesterola LDL glede na izhodiščno vrednost znižala za povprečno 5,1%. Največje znižanje koncentracije holesterola LDL so dosegli z zdravljenjem z REGN727 v odmerku 150 mg vsaka 2 tedna, učinek pa je bil skoraj v celoti dosežen že 2 tedna po prvem odmerku. Z zdravljenjem z REGN727 so ciljno vrednost holesterola LDL manj kot 2,59 mmol/l dosegli pri 89–100% preiskovancev, manj kot 1,81 mmol/l pa pri 46–100% preiskovancev. Zdravljenje z REGN727 je bilo povezano tudi z znatnimi ugodnimi spremembami koncentracij drugih krvnih maščob, kot sta koncentracija ne-HDL-holesterola ali apolipoproteina B. Do resnega z zdravljenjem povezanega škodljivega dogodka je prišlo pri 3 preiskovancih, ki so prejeli REGN727; pri 1 je šlo za levkocitoklastični vaskulitis z drisko in izpuščajem, ki se je pojavil 9 dni po prvi injekciji zdravila in popolnoma izzvenel ob opustitvi nadaljnega odmerjanja REGN727 in zdravljenju s prednizonom.

Dr. McKenney je zaključil, da je zdravljenje z REGN727 povezano z velikim in od odmerka odvisnim znižanjem koncentracije holesterola LDL. Predstavljeni rezultati upravičujejo nadaljnje raziskave v večjih in bolj raznolikih skupinah preiskovancev, v katerih je treba ovrednotiti njegov učinek na klinične dogodke in varnost. Če se bo zdravilo izkazalo za varno, bi utegnilo biti pomemben preboj v obravnavi bolnikov z motnjo presnove krvnih maščob, ki ostajajo ogroženi kljub sodobnemu zdravljenju.

Uživanje brusničnega soka zmanjša breme ponovnih okužb sečil pri otrocih?

Clinical Infectious Diseases, februar 2012

Uživanje brusničnega soka ni zmanjšalo števila otrok s ponovno okužbo sečil, vendar je nekoliko zmanjšalo breme teh okužb, so v februarjski številki revije *Clinical Infectious Diseases* (Clin Infect Dis. 2012; 54: 340–6) poročali finski raziskovalci. Predstavili so rezultate randomizirane kontrolirane raziskave, ki so jo izpeljali v 7 bolnišnicah na Finskem in vanjo zajeli 263 otrok, ki so bili že večkrat obravnavani zaradi okužbe sečil. Otroci so bili po naključnostnem izboru razporejeni v skupino, ki je 6 mesecev dnevno uživala brusnični sok, in v skupino, ki je v enakem obdobju uživala placebo pijačo. Uživanje soka je bilo dvojno zaslepljeno, pojav ponovnih okužb so sledili 1 leto po vključitvi v raziskavo.

Za končno analizo so bili na voljo podatki za 255 otrok. V 1 letu sledenja so vsaj 1 ponovno okužbo sečil ugotovili pri 20 otrocih (16%) iz skupine, ki je uživala brusnični sok, in pri 28 otrocih (22%) iz skupine, ki je uživala placebo. Razlika ni bila statistično pomenljiva. Skupaj so zabeležili 27 primerov oziroma 47 primerov ponovne okužbe sečil; pojavnost je bila v skupini, ki je uživala brusnični sok, za statistično pomenljivih 0,16 oseba-let manjša kot v skupini, ki je uživala placebo. Uživanje brusničnega soka je bilo povezano tudi s pomenljivo manjšim številom dni jemanja antibiotikov.

Zdravljenje s statini pri ženskah enako učinkovito kot pri moških

Journal of the American College of Cardiology, februar 2012

Zdravljenje s statini je povezano s pomembnim zmanjšanjem pogostnosti usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov pri moških in ženskah in je umestno ne glede na spol, so pokazali rezultati metaanalize 18 randomiziranih kontroliranih raziskav, ki jo je opravila skupina raziskovalcev iz bolnišnice *Massachusetts General Hospital* v Bostonu in drugih središč v ZDA. V raziskave je bilo zajetih skupaj 141.235 preiskovancev, od tega 40.275 žensk, skupaj pa je bilo zabeleženih 21.468 srčno-žilnih dogodkov.

Metaanaliza je potrdila, da je bila pojavnost srčno-žilnih dogodkov pomembno pri preiskovancih, ki so prejeli statin, pomemb-

no manjša kot pri kontrolnih preiskovancih, ki so prejeli majhen odmerek statina (4 raziskave) oziroma placebo (11 raziskav) ali so bili deležni običajne obravnave brez zdravljenja s statinom (3 raziskave). Učinek zdravljenja s statini je bil pri ženskah (razmerje obeh 0,81; 95 % razpon zaupanja 0,75–0,89) približno enak kot pri moških (0,77; 0,71–0,83) in je bil neodvisen od vrste kontrolne skupine, izhodiščne ogroženosti in vrste opazovanih dogodkov tako v primarnem kot v sekundarnem preprečevalnem zdravljenju. Zdravljenje s statini je bilo neodvisno od spola povezano tudi s statistično pomenljivo manjšo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov.

Vadba tai chi izboljša ravnotežje pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo

The New England Journal of Medicine, februar 2012

Vadba tai chi ublaži okvaro ravnotežja pri bolnikih z blago do zmerno Parkinsonovo boleznijo ter poveča njihovo funkcionalno zmogljivost in zmanjša pogostnost padcev, je pokazala randomizirana kontrolirana raziskava, ki jo je podprl ameriški *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* v Bethesda. V raziskavi je sodelovalo 195 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo stadija 1–4 po lestvici Hoehn-Yahr, ki so jih naključnostno razporedili v 3 skupine, ki so izvajale vadbo tai chi, vadbo z utežmi, usmerjeno v krepitev mišic, ki so pomembne za stojanje, ravnotežje in hojo, ali vadbo z raztezanjem. Vsaka skupina je vadila 2-krat tedenko po 60 minut, program je trajal 24 tednov.

Meritve z računalniško podprto dinamično posturografijo so pokazale, da so bolniki, ki so bili vključeni v program vadbe tai chi, dosegli statistično pomenljivo boljše rezultate od bolnikov iz drugih dveh skupin tako po glavnih merilih učinkovitosti, največjemu odklonu težišča brez padca in nadzoru usmerjenih gibov, kot po nekaterih drugih merilih, kot so dolžina koraka ali merila funkcionalne zmogljivosti. Vadba tai chi je tudi zmanjšala pogostnost padcev v primerjavi z vadbo z raztezanjem, njeni učinki so se ohranili do 3 mesece po zaključku vadbe.

Sistolični krvni tlak najbolj prispeva k napredovanju kronične bolezni ledvic

Archives of Internal Medicine, februar 2012

Urnavanje krvnega tlaka pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic je klinični izziv, saj sta ciljni vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka po nekaterih smernicah (130/90 mmHg) v praksi težko dosegljivi. Raziskovalci iz več središč v ZDA so zato v raziskavi KEEP (*Kidney Early Evaluation Program*) ocenili, kako so z napredovanjem bolezni v končno odpoved ledvic povezane posamezne komponente krvnega tlaka (sistolični in diastolični krvni tlak, pulzni tlak). Raziskava je zajela 16.129 bolnikov z ocenjeno glomerulno filtracijo 60 ml/min/1,73 m², ki so bili stari povprečno 69 ± 12 let in so bili reprezentativen vzorec teh bolnikov v vsakdanji klinični praksi v ZDA. Približno tretjina bolnikov je imela neurejeno arterijsko hipertenzijo (sistolični krvni tlak

vsaj 150 mmHg ali diastolični krvni tlak vsaj 90 mmHg), od tega več kot polovica zaradi izolirane sistolične hipertenzije.

V povprečno 2,87 letih sledenja so zabeležili 320 novih primerov končne odpovedi ledvic, so raziskovalci zapisali v poročilu, ki ga je revija *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med. 2012; 172: 41–7) objavila v januarjski številki. Tveganje za pojav končne odpovedi ledvic je naraščalo s sistoličnim krvnim tlakom nad mejno vrednostjo približno 140 mmHg, saj je statistična analiza pokazala, da je bilo v primerjavi z bolniki s sistoličnim krvnim tlakom 130 mmHg ali manj le-to pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 130–139 mmHg statistično enako (razmerje tveganj 1,08; 95 % razpon zaupanja 0,74–1,59),

pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 140–149 mmHg (1,72; 1,21–2,45) oziroma 150 mmHg (3,36; 2,51–4,49) pa statistično pomenljivo večje.

Tveganje je bilo pri bolnikih z diastoličnim krvnim tlakom skoraj 2-krat večje (1,81; 1,33–2,45) kot pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 60–74 mmHg in pomenljivo večje tudi pri bolnikih z večjim pulznim tlakom, vendar je izločitev vpliva sistoličnega krvnega tlaka močno zmanjšala velikost teh povezav.

Raziskovalci so rezultate razumeli kot usmeritev k intenzivnejšemu zniževanju krvnega tlaka pri najogroženejših posameznikih namesto k zniževanju krvnega tlaka k ciljnim vrednostim pri bolnikih, pri katerih vrednost ne presega 140/90 mmHg. Ponoven premislek o ciljni vrednosti bi po njihovem zmanjšal porabo protihipertenzijskih zdravil in omogočil zdravnikom, da dodatno pozornost namenijo drugim dejavnikom tveganja, kot je uravnavanje presnove glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Razlike v bremenu dejavnikov tveganja se odražajo v razlikah v življenjskem tveganju za pojav bolezni srca in žilja

The New England Journal of Medicine, januar 2012

Projekt *Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project* je bil zasnovan z namenom zbirati in združevati podatke iz epidemioloških raziskav z dolgotrajnim sledenjem, ki so bile opravljene v ZDA v zadnjih 50 letih, in tako zanesljiveje oceniti življenjsko tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni glede na spol, starost, raso in druge dejavnike tveganja v različnih rojstnih kohortah. V januarski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2012; 366: 321–9) je bilo objavljeno poročilo o nekaterih ugotovitvah.

Sodelavci projekta so opravili metaanalizo podatkov za skupaj 257.384 belopoltnih in temnopoltnih preiskovancev obeh spolov, ki so bili vključeni v 18 kohortnih raziskav. Ker je ena od vključenih raziskav (MRFIT) s 189.494 preiskovanci močno odstopala od ostalih, so podatke za to raziskavo analizirali ločeno. V analizi so preiskovance glede na krvni tlak, koncentracijo celokupnega holesterola, kajenje in prisotnost sladkorne bolezn

ni razvrstili v 5 izključujočih se razredov in ocenili preostalo življenjsko tveganje v posameznem razredu glede na starost.

Življenjsko tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni se je med skupinami močno razlikovalo. Pri preiskovancih, starih 55 let, je bilo pri tistih z optimalno ravno dejavnikov (koncentracija celokupnega holesterola manj kot 4,7 mmol/l, sistolični krvni tlak manj kot 120 mmHg in diastolični krvni tlak manj kot 80 mmHg, nekadilci, brez sladkorne bolezni) tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni do starosti 80 let znatno manjše kot pri tistih z 2 ali več pglavitnimi dejavniki tveganja (4,7 % proti 29,6 % pri moških oziroma 6,4 % proti 20,5 % pri ženskah). Podobno so ugotovili tudi za življenjsko tveganje za usodni koronarni dogodek in življenjsko tveganje za usodno ali neusodno možgansko kap. Rezultati so bili pri temnopoltnih podobni kot pri belopoltnih preiskovancih in se med rojstnimi kohortami niso bistveno razlikovali.

Pogostnost samopoškodovanja se ob koncu odraščanja pomembno zmanjša

Lancet, januar 2012

Samopoškodovanje je razmeroma pogost pojav pri mladostnikih, vendar je razmeroma malo raziskav spremljalo naravni potek tega vedenja na prehodu v odraslo dobo. Nove podatke o tem so v januarski številki revije *Lancet* (Lancet. 2012; 379: 236–43) predstavili raziskovalci iz več središč v Avstraliji, ki so od avgusta 1992 do januarja 2008 sledili naključno izbran vzorec 1.943 mladostnikov iz 44 šol iz avstralske države Victoria. Podatke o samopoškodovanju so zbirali z vprašalniki in telefonskimi pogovori ob 7 časovnih mejnikih, od povprečne starosti približno 16 let do povprečne starosti približno 29 let.

Za končno analizo so bili na voljo podatki za 1.802 preiskovanca, od katerih jih je o samopoškodovanju poročalo 149 (8%). Tovrstno vedenje je bilo pri dekletih 1,6-krat pogostejše kot pri fantih, njegova pogostnost pa se je ob koncu odraščanja in v zgodnji odrasli dobi pomembno zmanjšala, saj približno 90% tistih, ki so poročali o samopoškodovanju med zgod-

njim odraščanjem, kasneje tega vedenja ni ponovilo. Statistična analiza je razkrila, da je bilo samopoškodovanje med odraščanjem neodvisno povezano s simptomi depresije in tesnobe, asocialnim vedenjem, tvegano uporabo alkohola, uporabo kanabisa in kajenjem, simptomi depresije in tesnobe pa so bili neodvisen napovednik samopoškodovanja v zgodnji odrasli dobi.

Raziskovalci so zaključili, da samopoškodovalno vedenje med odraščanjem večinoma izzveni ob prehodu v odraslo dobo. Rezultati pa vendarle kažejo, da imajo nekateri mladostniki s tovrstnim vedenjem duševne motnje, ki jih ogrožajo tudi kasneje v življenju. Zgodnje prepoznavanje teh mladostnikov in ustrezno zdravljenje bi po mnenju raziskovalcev, zaradi povezave med samopoškodovanjem in samomorom, lahko predstavljalo pomembno in doslej neprepoznano prvo preprečevanja samomora pri mlajših odraslih.

Saša Ilovar¹

Četrta izdaja Interne medicine

Decembra 2011 je pri založbi Littera Picta v sozaložništvu s Slovenskim medicinskim društvom izšla že četrta izdaja slovenske knjige Interna medicina. Glavni uredniki prof. Mitja Košnik, prim. Franc Mrevlje, prof. Dušan Štajer, prof. Peter Černelč in prof. Mirta Koželj so v sodelovanju z več kot 150 avtorji dosegli, da četrta izdaja Interne medicine »po vsebini, natančnosti /.../ presega dosedanje«, kot so zapisali v predgovoru.

Interna medicina pokriva širok del medicinske stroke, ki se stalno razvija in posodablja, zaradi česar niti ni presenetljivo, da je četrta izdaja Interne medicine s kar 1.671 stranmi teksta najboljše do sedaj. Medtem ko so se nekateri študentje ustrašili dodatnega obsega študijskega gradiva, pa bodo specializanti, zdravniki specialisti in tudi drugi strokovnjaki s področij, povezanih z medicino, zaradi prenovljenih in obogatenih vsebin verjetno s še večjim zanimanjem posegli po novi izdaji.

Za privlačno, moderno oblikovano platnico, ki spominja na računalniško simulacijo »sestave« človeka in v bralcu vzbudi zanimanje in pričakovanja, se skrivajo monotone, belozelene strani, na katerih pogrešamo predvsem večbarvne sheme ter več dodatnih slik, ki bi omogočale boljšo predstavo in obogatile tekst.

Besedilo knjige je razdeljeno v 15 poglavij in zajema glavna področja interne medicine z uvodom o simptomih in znakih bolezni ter prehrani, knjigo pa zaključuje laboratorijska medicina. Natančno so predstavljene vse veje interne medicine, vključno s paliativno medicino, ki so ji v tokratni izdaji, skladno s svetovnimi trendi, namenili celotno poglavje. Knjiga je teoretično zelo natančno napisana, poudarja klinični pristop k bolniku, patofiziologija pa je primerno omejena na osnove, potrebne za razumevanje diagnostike in zdravljenja. Avtorji v knjigi poudarjajo, da je prepoznavna bolezni zelo pomembna, prav

tako pa tudi premišljen pristop k uporabi diagnostičnih metod ter pravilno vrednotenje izvidov. Zanimiva je posebna omemba nefarmakoloških ukrepov, na katere sodobna medicina (pre)večkrat pozabi.

Dodano vrednost knjigi zagotavljajo informacije o temeljnih učbenikih in drugih virih za podrobnejši študij, ki so navedeni na koncu vsakega poglavja. Knjigi je priložen DVD, ki vsebuje nekaj rentgenskih slik v boljši kakovosti, kot so v knjigi, histološke slike, fotografije, zanimive video posnetke s spremnim besedilom in nekaj datotek s smernicami ukrepanja. Priloge so uporaben študijski pripomoček, še posebej za poglavji Kardiologija in Bolezni dihal, vsekakor pa ne bi bilo odveč, če bi več slik iz DVD-ja vključili tudi v tiskano izdajo knjige.

Pozitiven in času primeren korak dalje so avtorji naredili z ustanovitvijo spletne strani www.internamedicina.si, na kateri bodo objavljali napredne sodobne dopolnitve podatkov, navedenih v knjigi, pisali o spremljanju razvoja interne medicine ter odgovarjali na komentarje bralcev.

Posebnost *slovenske* Interne medicine so epidemiološki podatki za Slovenijo in predstavitev diagnostičnih ter terapevtskih pristopov, ki jih prakticirajo slovenski zdravniki. Nenazadnje pa je velika vrednost knjige zagotovo tudi to, da je vzor doslednega slovenskega izrazoslovja, ki ga je v današnjih časih, ko je tujejezična literatura bolj množična, zelo pomembno, če ne celo nujno, negovati.

Glavni uredniki z novo izdajo Interne medicine »sledijo razvoju in pomagajo razvijati interno medicino v državi,« kot so zapisali sami. Za vsakega študenta medicine je knjiga ključna in vredna naložba, zagotovo pa je že postala eden izmed glavnih stebrov vsake medicinske knjižnice v Sloveniji.

¹ Saša Ilovar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NEPRECENLJIVA MONOGRAFIJA

NOVA 4. IZDAJA KNJIGE **INTERNA MEDICINA**



POLETNA AKCIJA:

**knjiga
z brezplačnim
DVD-jem
samo 165 €**

Knjigo so uredili priznani zdravniki, specialisti interne medicine **Mitja Košnik, Franc Mrevlje, Dušan Štajer, Peter Černelč, Mirta Koželj** in drugi področni uredniki.

Kaj je novega v 4. izdaji knjige **INTERNA MEDICINA**?

- slovenski epidemiološki podatki in pristop, uveljavljen v našem zdravstvenem sistemu
- klinično prepoznane bolezni in klinični pristop k bolniku
- racionalni pristop k uporabi diagnostičnih metod
- pravilno vrednotenje pozitivnega in negativnega izvida
- nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju
- prioritete pri izbiri zdravil in pri izbiri vrstnega reda terapevtskega ukrepanja
- pravilna uporaba zdravil in kriteriji za oceno učinkovitosti zdravljenja
- učinki zdravil, interakcije med zdravili in previdnostni ukrepi
- seznam referenčnega gradiva posameznih vej interne medicine
- posebnosti bolezni v starosti, med nosečnostjo in v različnih fazah razvoja
- novo poglavje o paliativni obravnavi

Prosimo, izpolnite manjkajoče podatke in:

- prijavnico pošljite **po faksu 01 362 52 22** ali
- pokličite **na telefon 01 362 52 30** oziroma **01 362 52 00** ali
- prijavnico pošljite po pošti na naslov: **Littera picta d.o.o., PE Medvode, Barletova 4, 1215 Medvode** ali
- pošljite **e-mail** s svojimi podatki na naslov: **zalozba@tiskarna.net**

Naročam s 17,5% popustom po akcijski ceni 165 € (redna cena ~~199,90 €~~)

četrto izdajo **INTERNA MEDICINA** (knjiga z brezplačnim DVD-jem)

ORGANIZACIJA / PODJETJE:

DAVČNA ŠTEVILKA:

IME:

NASLOV:

POŠTA:

TELEFON: E-POŠTA:

ŠT. IZVODOV po akcijski ceni 165 evrov z DDV

DATUM:

PODPIS:

Knjigo naročam kot darilo in za nakup želim prejeti darilni bon. **DA**

Akcijska ponudba velja za naročila, prejeta do **31. julija 2012.**

100 % garancija na zadovoljstvo in uspeh!

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. januarja do 31. marca 2012

Diplomanti medicine

Mikuž Urša	3. 1. 2012	Skok Petra	22. 2. 2012
Rožman Simona	3. 1. 2012	Jezeršek Ana	24. 2. 2012
Bregant Barbara	4. 1. 2012	Papler Sara	27. 2. 2012
Žnidaršič Eržen Marta	4. 1. 2012	Jurca Maja	29. 2. 2012
Pungeršek Lucija	9. 1. 2012	Petrinja Jan	2. 3. 2012
Hrnjič Benaris	13. 1. 2012	Medved Tina	6. 3. 2012
Kukovič Nadja	16. 1. 2012	Prešeren Nina	9. 3. 2012
Zugwitz Daša	17. 1. 2012	Ponjevi Diana	12. 3. 2012
Zupančič Brina	17. 1. 2012	Ostrovršnik Jaka	13. 3. 2012
Vidrih Mojca	19. 1. 2012	Samsa Žiga	13. 3. 2012
Krakar Anita	23. 1. 2012	Roškar Luka	14. 3. 2012
Jeršinovič Sebastian	24. 1. 2012	Benedičič Peter	16. 3. 2012
Kos Jaka	24. 1. 2012	Valič Anja	16. 3. 2012
Dobnik Sarah	30. 1. 2012	Kisilak Miha	19. 3. 2012
Koprivec Anja	30. 1. 2012	Potisek Kristina	19. 3. 2012
Gergar Maša	7. 2. 2012	Ažman Lidija	20. 3. 2012
Kranjec Leon	7. 2. 2012	Valjavec Manca	20. 3. 2012
Sporiš Mojca	7. 2. 2012	Kovač Myint Jure	21. 3. 2012
Beretič Mirjana	9. 2. 2012	Lesar Staša	21. 3. 2012
Hrovat Jeanette	16. 2. 2012	Janjatović Mirjana	26. 3. 2012
Kolar Janja	16. 2. 2012	Kermavnar Mojca	26. 3. 2012
Korošec Miha	20. 2. 2012	Kermavnar Tjaša	26. 3. 2012
Toš Hrnjič Alja	20. 2. 2012	Szunyog Attila	26. 3. 2012
Uljančič Barbara	20. 2. 2012	Dündek Monika	27. 3. 2012
Pasarič Anja	21. 2. 2012	Zavratnik Martina	27. 3. 2012
Čosić Daša	22. 2. 2012		

Diplomanti dentalne medicine

Gantar Melita	13. 1. 2012	Pavlova Kristina	27. 2. 2012
Žgavec Mineja	17. 1. 2012	Oven Tina	29. 2. 2012
Jovovič Hojka	19. 1. 2012	Vinder Nina	1. 3. 2012
Gorjan Vid	24. 1. 2012	Dobroč Rebeka	6. 3. 2012
Kaše Ivan	27. 1. 2012	Peršin Katarina	9. 3. 2012
Batista Simon	16. 2. 2012	Žilih Nuša	16. 3. 2012
Benedikt Katjuša	17. 2. 2012		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

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

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

AVTORSTVO

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

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

ETIČNA NAČELA

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

TIPKOPIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

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

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

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

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

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

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

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

- **knjiga na internetu:**

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

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

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

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

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

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

UREDNIŠKO DELO

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

Dnevi
medicinskih razgledov

13.–14. 2012
NOVEMBRA

na Medicinski fakulteti v Ljubljani

Simpozij
Etika v medicini

in

Študentski medicinski
raziskovalni kongres



Twitter:
@MedRazgl



Poiščite nas
na Facebooku!

Več informacij o dogodku najdete na naši spletni strani
ali pa s pomočjo QR kode na desni.

www.medrazgl.si



Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Črt Zavrnik

Odgovorna urednica

Saša Ilovar

Tehnična urednika

Jan Jamšek, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Petra Bavčar, Ana Dovč,
Jernej Drobež, Grega Kragelj, Sandra
Mlakar, Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela
Tevžič, Bogdan Vidmar, Sonja Žarkovič,
Klemen Žiberna, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

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

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

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

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

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

Fotografija na naslovnici

Urška Cvajnar

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

Copyright © Medicinski razgledi 2012

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Črt Zavrnik

Editor

Saša Ilvar

Production Editors

Jan Jamšek, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Petra Bavčar, Ana Dovč,
Jernej Drobež, Grega Kragelj, Sandra
Mlakar, Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela
Tevžič, Bogdan Vidmar, Sonja Žarković,
Klemen Žiberna, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevcar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

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

POR: 02014-0050652588

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

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

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

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

Front Cover

Urška Cvajnar

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

Copyright © Medicinski razgledi 2012

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



133–250

Pages

	Editorial ◀	133
	Esophageal Atresia – 7 years of Experience – Mojca Grošelj Grenc, Ivan Vidmar, Miha Sok ◀	135
	Trends of Usage and Development of Biological Drugs for Treatment of Malignancies – Robi Kelc, Janja Topolovec ◀	145
	Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder – Kristina Janežič, Mojca Dernovšek ◀	159
	Chronic Wound – Modern Treatment Modalities – Miha Ciringer, Dragica Maja Smrke ◀	177
	Iodine and the Thyroid Gland – Simona Gaberšček, Katja Zaletel ◀	189
	Meralgia Paresthetica: Diagnosis and Treatment – Jernej Avsenik, Simon Podnar ◀	197
	The Role of Physiology-Based Magnetic Resonance Imaging in Modern Evaluation of Brain Tumors – Jernej Avsenik, ◀ Katarina Šurlan Popovič	205
	Reproductive Health Care among Incarcerated Women – Tina Bizjak, Iztok Takač ◀	213
	Severe Hypothyroidism Caused by Iodine Deficiency Related to the Consumption of Unsalted Uncooked Vegetarian Food – ◀ Katja Zaletel, Simona Gaberšček, Andrej Doma, Sergej Hojker	219
	Rupture of Extensor Hallucis Longus Tendon – Titina Soršak, Igor Frangež ◀	225
	Reports ◀	235
	News ◀	237
	List of graduated students ◀	245