



medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Številka 1

Strani

1–157

1	► Uvodnik
3	► Merjenje bolnišnične porabe antibiotikov pri odraslih – Ajda Senica, Jerica Škedelj, Milan Čizman
15	► Golgijev aparat: zgradba, funkcija in bolezni – Mateja Erdani Kreft, Tanja Višnjar
29	► Vzroki in posledice pomanjkanja vitamina D – Sara Sajko, Marija Sollner Dolenc
49	► Vitamin D in njegova vloga v procesu ateroskleroze – Barbara Eržen
61	► Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih – Simona Perčič, Alojz Ihan
71	► Neonatalna sepsa – Manca Velkavrh, Darja Paro Panjan
79	► Bipolarna motnja razpoloženja – Tadeja Frangeš, Mojca Zvezdana Dernovšek
93	► Zlomi vratu stegnenice – prepoznava in zdravljenje – Miha Ambrožič, Matjaž Veselko, Dragica Maja Smrke
105	► Osnove zaznavanja, dojetanja (spoznavanja) in prepoznavanja bolečine – Duška Meh, Dejan Georgiev
119	► Akutna okvara ledvic mladega boksarja – pomen uživanja kreatinskih pripravkov, prikaz kliničnega primera – Darinka Purg, Sebastijan Bevc
127	► Diagnostični izzivi
133	► Poročila
147	► Novice
153	► Seznam diplomantov

Strani	1–157
1	► Uvodnik
3	► Merjenje bolnišnične porabe antibiotikov pri odraslih – Ajda Senica, Jerica Škedelj, Milan Čizman
15	► Golgijev aparat: zgradba, funkcija in bolezni – Mateja Erdani Kreft, Tanja Višnjar
29	► Vzroki in posledice pomanjkanja vitamina D – Sara Sajko, Marija Sollner Dolenc
49	► Vitamin D in njegova vloga v procesu ateroskleroze – Barbara Eržen
61	► Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih – Simona Perčič, Alojz Ihan
71	► Neonatalna sepsa – Manca Velkavrh, Darja Paro Panjan
79	► Bipolarna motnja razpoloženja – Tadeja Frangeš, Mojca Zvezdana Dernovšek
93	► Zlomi vratu stegenice – prepoznava in zdravljenje – Miha Ambrožič, Matjaž Veselko, Dragica Maja Smrke
105	► Osnove zaznavanja, dojemanja (spoznavanja) in prepoznavanja bolečine – Duška Meh, Dejan Georgiev
119	► Akutna okvara ledvic mladega boksarja – pomen uživanja kreatinskih pripravkov, prikaz kliničnega primera – Darinka Purg, Sebastjan Bevc
127	► Diagnostični izzivi
133	► Poročila
147	► Novice
153	► Seznam diplomantov

Uvodnik

Cenjene bralke, cenjeni bralci, ob pisanju tega uvodnika se zavedam, da so minila že več kot tri leta, odkar sem z velikim spoštovanjem, pa tudi malo prestrašeno, stopil v prostore Medicinskih razgledov z namenom, da postanem del njih. Tam so me pričakali prijazni in vedoželjni Razgledovci in me v trenutku sprejeli za svojega. Moje zadolžitve so bile sprva preproste, sčasa pa vedno odgovornejše. Sedaj mineva že eno leto, odkar sem prevzel funkcijo glavnega urednika. Leto, ki je minilo prehitro, a kljub temu leto, v katerem smo storili veliko. Počasi prihaja čas, ko bo treba odgovornost za vodenje društva prepustiti mlajši generaciji, zato je sedaj primeren trenutek, da strnem delovanje v preteklem letu, hkrati pa se zazrem tudi v prihodnost.

V preteklem letu smo vestno skrbeli, da je revija na nivoju, po kakršnem slovi že desetletja, prihajala v vaše poštne nabiralnike redno ter pravočasno. Poleg številnih kvalitetnih člankov z vseh medicinskih področij smo izdali tudi dve tematski številki – pediatrično in pljučno. Slednja je bila tako obsežna, da smo jo morali izdati kot dvojno številko. V zadnji številki lanskega letnika smo vas razveselili z žepnim priročnikom Laboratorijske vrednosti, ki smo jih izdali skupaj s Kliničnim inštitutom za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Prepričani smo, da vam bo pri vsakodnevem delu s pacienti prišel še kako prav.

Poleg tega smo skupaj s Slovenskim združenjem za intenzivno medicino in Kliničnim oddelkom za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo novembra organizirali simpozij Etika v medicini. Na sodelovanje pri tem projektu smo še posebej ponosni. Seveda smo izpeljali tudi tradicionalni vsakoletni Študentski medicinski raziskovalni kongres, o katerem si lahko več preberete na koncu tokratne številke. V prejšnjem letu smo zbirko učbenikov, ki smo jih v društvu izdali, obogatili še z enim novim – Izbrana poglavja iz ginekološke in perinatološke propedeutike urednika Boruta Kobala. Predstavlja eno od temeljnih gradiv za predmet Ginekologija in porodništvo, zato je nepogrešljiva prav za vse študente medicine.

V letu, ki prihaja, se nam obetajo številne novosti. S tokratno številko uvajamo novo rubriko z naslovom Diagnostični izzivi, v kateri bomo v vsaki izdaji revije predstavili po dva klinična primera, nato pa vas z različnimi vprašanji spodbudili k razmišljanju o diferencialni diagnozi in terapiji. Menimo, da bo to odličen pripomoček za študente, pa tudi zdravnike družinske medicine, da preverijo svoje znanje. Za kvaliteto bodo skrbeli številni ugledni slovenski recenzenti.

Tudi letos vas bomo ob koncu leta povabili na Študentski medicinski raziskovalni kongres, poleg tega pa jeseni pripravljamo še en dogodek, vsebina katerega naj zaenkrat ostane skrivnost. V prihodnosti si želimo dodatno izpopolniti zbirko študijske literature in tako našo dejavnost študentom še bolj približati.

Ponosni smo na dejstvo, da se kljub krizi, ki je v današnjih časih zaradi širokega razmaha informacijskih tehnologij zajela tiskano besedo, število naših naročnikov vztrajno povečuje. To nas navdaja z dodatno motivacijo in priznanjem, da delamo dobro. Hkrati se zavedamo, da se tudi mi ne bomo mogli upreti današnjim zahtevam po informatizaciji (pa saj ne, da bi si sploh želeli), zato se bomo v prihodnosti trudili, da se vam še bolj približamo tudi na nivoju sodobnih elektronskih tehnologij.

Na tem mestu bi se želel zahvaliti vsem avtorjem prispevkov, recenzentom, lektorjem, oblikovalcem pri podjetju Syncomp in tiskarni Pleško. Seveda pa sem največjo zahvalo dolžan vsem sodelavcem v Medicinskih razgledih – Alenki, Ani, Anji, Bogdanu, Danaji, Dinku, Gregu, obema Janoma, Jerneju, Mihi, Ožbeju, Sandri, Sari, obema Sašama, Sonji, Špeli in Tomažu. Hvala vam za številne trenutke, ki smo jih preživeli skupaj ob Razgledovskih dolžnostih, pa tudi na manj formalnih druženjih. Prepričan sem, da se bom teh srečanj z veseljem spominjal v prihodnosti. In verjamem, da bomo v prihodnosti postali še boljši...

Vse lepo vam želim,

Črt Zavrnik,
glavni urednik

Ajda Senica¹, Jerica Škedelj², Milan Čizman³

Merjenje bolnišnične porabe antibiotikov pri odraslih

Measurements of the Hospital Antibiotic Usage among Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnišnična poraba antibiotikov, definirana dnevna doza – DDD, priporočena dnevna doza, predpisana dnevna doza, bolnišničnooskrbni dan – BOD

IZHODIŠČA. Antibiotiki so protibakterijske učinkovine, ki jih uporabljamo za izkustveno, usmerjeno in profilaktično zdravljenje infekcijskih bolezni. Čeprav je večina antibiotikov predpisanih zunaj bolnišnic, le-te ostajajo žarišča nastajanja odpornosti bakterij. Kljub številnim raziskavam po svetu še vedno ne vemo, kakšna naj bi bila optimalna poraba antibiotikov v bolnišnicah. METODE. V retrospektivno raziskavo smo vključili naključno izbrane bolnike, starejše od 15 let, ki so se v času od 1. 1. do 31. 12. 2009 zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani in so imeli v odpustni diagnozi eno od petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnoz. Izračunali smo porabo antibiotikov v definirani, priporočeni in predpisani dnevni dozi. Izračune smo primerjali s podatki, pridobljenimi v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov. REZULTATI. Leta 2009 so ljubljanski infektologi na odraslih oddelkih obravnavali 2.349 bolnikov. Zaradi infekcijskih bolezni je bilo hospitaliziranih 83 % bolnikov. Povprečna ležalna doba je bila 16,63 dneva. V raziskavo smo vključili 157 bolnišnično obravnavanih bolnikov z infekcijskimi diagnozami, 147 jih je prejelo antibiotično zdravljenje (93,6 %). Celotna poraba antibiotikov v letu 2009 je bila 316,08 DDD/100 BOD. Poraba odstopa od izračuna rednega spremljanja porabe za 18 % (266,7 DDD/100 BOD). Predpisano zdravljenje je bilo v skladu s slovenskimi priporočili pri 134 bolnikih (83,75 %). ZAKLJUČKI. Z metodo zbiranja podatkov o odpustnih diagnozah in trajanju hospitalizacije smo uspeli določiti celokupno porabo in strukturo porabe antibiotikov v bolnišnici. Pri vseh obravnavanih primerih je prišlo do velikih odstopanj med definirano dnevno dozo ter priporočeno in predpisano dnevno dozo.

ABSTRACT

KEY WORDS: consumption of antibiotics in hospitals, defined daily dose – DDD, recommended daily dose, prescribed daily dose, patient days form

BACKGROUND. Antibiotics are antibacterial agents that are used for empirical, oriented and prophylactic treatment of various infectious diseases. Although the majority of antibiotics is prescribed outside hospitals, hospitals remain foci of formation of bacterial resistance. Despite numbers of research were made around the world we still do not know what should the optimal usage of antibiotics in hospitals be like. **METHODS.** In this retrospective study we included medical documentation of adult patients hospitalized at the Department of

¹ Ajda Senica, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Jerica Škedelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jerica.skedelj@gmail.com

³ Prof. dr. Milan Čizman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Infectious Diseases Ljubljana between 1. 1. and 31. 12. 2009 with the discharge diagnosis involving one of the top five infectious anatomical diagnosis. We calculated the consumption of antibiotics in defined, recommended and prescribed daily doses. We compared calculated results with the results obtained from the regular monitoring of the antibiotic consumption. RESULTS. Two thousand three hundred and forty-nine adult patients were treated at the Department of Infectious Diseases Ljubljana in 2009. Eighty-three percent of all hospitalizations were due to infectious diseases. Average length of stay was 16.63 days. One hundred and fifty-seven hospitalized patients were included in the study, 147 received antibacterial treatment (93.6%). Overall consumption of the antibiotics was 316.08 DDD/100 patient-days. It differed from the consumption estimated with regular monitoring by 18% (266.7 DDD/100 patient-days). Prescribed antibiotic treatment was in accordance with Slovenian recommendations in 134 patients (83.75%). CONCLUSIONS. With our methodology based on discharge diagnosis and length of hospitalization we were able to determine the overall consumption and structure of prescribed antibiotics in adult hospital wards. In all cases, there were large discrepancies between defined and recommended and defined and prescribed daily doses.

UVOD

Antibiotiki so protibakterijske učinkovine, ki jih uporabljamo za izkustveno, usmerjeno in profilaktično zdravljenje najrazličnejših infekcijskih bolezni. V humani medicini so v 80–94% predpisani ambulantno ter v 6–20% v bolnišnicah (1). Uvrščajo se med najpogostejše predpisana zdravila v bolnišnicah. Po raziskavah naj bi jih prejemale 14–67% bolnikov (2, 3). Čeprav je večina antibiotikov predpisanih zunaj bolnišnic, le-te ostajajo žarišča nastajanja odpornosti bakterij. Povečano in neustrezno predpisovanje antibiotikov je prisotno povsod po svetu, tudi v Sloveniji, ocenjeno je na 25–50% (4). Neustrezna je lahko indikacija, izbira antibiotika, odmerka, števila odmerkov ali trajanje zdravljenja (5). Prav nesmotna raba antibiotikov je glavni razlog nastanka odpornih bakterijskih sevov. Čim višja je poraba, tem večja je odpornost bakterij (6). K njihovemu širjenju dodatno pripomorejo slaba higiena in slab nadzor nad bolnišničnimi okužbami (7). Neprimerno predpisovanje antibiotikov povečuje tudi stroške zdravljenja in možnost pojava stranskih učinkov, kar še dodatno pomembno vpliva na bolnika, ki ga zdravimo (5). Spremljanje porabe antibiotikov je ključno za sprejemanje novih ukrepov za zmanjševanje razsipnega predpisovanja in

s tem spodbujanja razvoja odpornih bakterijskih sevov.

Leta 2001 je Evropska komisija finančno podprla projekt ESAC (angl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), katerega cilj je zbrati zanesljive in primerljive podatke o porabi antibiotikov v Evropi (7). V Sloveniji je bila leta 2007 izdana knjižica »Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah« s slovenskimi priporočili, ki naj bi izboljšala predpisovanje antibiotikov v bolnišnicah (5). Priporočila temeljijo na navadah predpisovanja antibiotikov v slovenskih ambulantah in bolnišnicah ter na občutljivosti bakterijskih sevov v Sloveniji. Kljub priporočilom raba antibiotikov marsikje v svetu in v Sloveniji ni optimalna. Nedavna preiskava na Nizozemskem je pokazala, da celo v tej državi, ki velja za področje tehtne rabe antibiotikov, njihova raba v približno 40% ni optimalna (4).

Za izdelavo raziskovalne naloge smo se odločili, ker v svetu kljub dostopnim podatkom o bolnišnični porabi antibiotikov in času hospitalizacije še ni bilo narejene raziskave, ki bi opredelila optimalno rabo antibiotikov v bolnišnicah ter predlagala najustreznejšo metodologijo zbiranja podatkov o njihovi porabi. S tem bi pripomogli k smotnejši rabi antibiotikov, kar posledično pomeni zmanjšanje pojava odpornih bakterij in njihovega širjenja.

Infekcijske bolezni, bolnišnično zdravljenje in predpisovanje antibiotikov

Infekcijske bolezni se pojavljajo sporadično, epidemično in pandemično. Povzročajo jih mikroorganizmi, ki jih dobimo od zunaj, ali mikroorganizmi, ki sestavljajo normalno floro kože in sluznic človeka. Pri nastanku infekcijske bolezni sodelujeta tako mikroorganizem kot njegov gostitelj (8). Zdravljenje infekcijskih bolezni je odvisno od povzročitelja in mesta okužbe. Pred predpisovanjem antibiotične terapije se moramo najprej prepričati, ali gre za infekcijski ali neinfekcijski vzrok bolezni. Antibiotična terapija je indicirana, če obstaja sum ali dokaz, da je okužba povzročena z bakterijami. Pomembno je, da še pred uvedbo antibiotične terapije bolniku odvzamemo kužnine, ki nam bodo v pomoč pri identifikaciji in občutljivosti povzročitelja bolezni. Po prejemu rezultatov mikrobiološke analize odvzetih kužnin uvedemo usmerjeno terapijo, ki je najprimernejša za zdravljenje okužbe. Stremimo k uporabi antibiotika s čim ožjim spektrom delovanja. Pri predpisovanju antibiotika ni pomembna le pravilna indikacija in izbira, temveč tudi pravi odmerek, število odmerkov in trajanje zdravljenja. Le tako lahko zagotovimo smotrno rabo antibiotikov in skupaj z ustrežno bolnišnično higieno omejimo širjenje odpornih bakterijskih sevov.

Porabo antibiotikov na bolnišnični in ambulantni ravni v evropskem prostoru letno spremljajo pri projektu ESAC, v katerem sodeluje tudi Slovenija (9). Nekatere evropske države kot npr. Danska, Nizozemska, Švedska in Nemčija pa imajo vzpostavljene nacionalne mreže za nadzor porabe antibiotikov v bolnišnicah (10–13).

METODE

Preučevana populacija v raziskovalni nalogi so bili odrasli, starejši od 15 let, ki so bili v času od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2009 sprejeti in hospitalizirani na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani (IK) ter so prejeli antibiotično terapijo. Na začetku retrospektivne raziskave smo glede na podatke Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) iz leta 2008 izbrali diagnoze infekcijskih bolezni, ki se pri odraslih zdravi-

jo z antibiotiki. Ker smo želeli čim bolj reprezentativen vzorec, smo izbrali pet najpogostejših anatomskih diagnoz po podatkih IVZ za leto 2008 in nato glede na število vseh sprejetih bolnikov v Sloveniji v letu 2008 s klasificirano odpustno diagnozo po Mednarodni klasifikaciji bolezni, 10. izdaja (MKB-10), izračunali, kakšen je delež bolnikov s posamezno odpustno diagnozo, ki pripada določeni anatomski diagnozi.

Najpogostejše anatomske diagnoze v letu 2008 so bile: okužbe spodnjih dihalnih poti, trebušne in črevesne okužbe, sepsa, okužbe sečil, okužbe kože in podkožja ter druge okužbe. V skupino z anatomsko diagnozo okužbe spodnjih dihalnih poti smo vključili bolnike z odpustnimi diagnozami bakterijska pljučnica (J15.9) in neopredeljena pljučnica (J18.9). V skupino s sepsa smo uvrstili bolnike z odpustnimi diagnozami sepsa, ki jo povzroča *Staphylococcus aureus* (A41.0), sepsa zaradi drugih gramnegativnih organizmov (A41.5) in sepsa, neopredeljena (A41.9). V skupino okužbe sečil so bili uvrščeni bolniki z odpustnimi diagnozami akutni tubulointersticijski nefritis (N10), akutno vnetje sečnega mehurja (N30.0) in infekcija sečil, mesto neopredeljeno (N39.0). Pri okužbah kože in podkožja smo pregledali dokumentacijo bolnikov z odpustno diagnozo erizipel (A46) in celulitis, neopredeljen (L03.9). Skupino trebušnih in črevesnih okužb pa so predstavljale odpustne diagnoze salmonelni enteritis (A02.0), enteritis, ki ga povzroča *Clostridium difficile* (A04.7), ter divertikli tankega (K57.0) in debelega črevesa (K57.3). Kategorijo druge okužbe predstavlja heterogena skupina infekcijskih bolezni. Vanjo smo vključili bolnike z neopredeljeno bakterijsko okužbo, hepatobiliarnimi okužbami in okužbami kostnomišičnega sistema. V sklopu vsake anatomske diagnoze smo z vzorčenjem tabel z naključnimi števili iz baze podatkov IK vseh hospitaliziranih bolnikov naključno izbrali 30 bolnikov. V to skupino so bile z ustreznimi deleži, izračunanimi na podlagi števila vseh sprejetih bolnikov v Sloveniji v letu 2008, vključene pripadajoče podskupine diagnoz. Tako je na primer 30 bolnikov v sklopu anatomske diagnoze okužbe sečil predstavljalo 66,6% bolnikov z diagnozo infekcija sečil, mesto neopredeljeno, 26,6% bolni-

kov z akutnim vnetjem sečnega mehurja in 6,8% bolnikov z akutnim tubulointersticijskim nefritisom (14–17). Teoretično bi moral naš vzorec šteti 180 naključno izbranih bolnikov, starejših od 15 let, in sicer 30 bolnikov iz šestih kategorij. Vendar vseh skupin nismo uspeli zapolniti. Tako so tri skupine vsebovale manj bolnikov (okužbe kože in podkožja 28, okužbe v trebušni votlini 26 in skupina druge okužbe 16 bolnikov). Izbrani vzorec je bil tako sestavljen iz 160 naključno izbranih bolnikov, starejših od 15 let. Končni vzorec je vseboval 157 bolnikov, ki so bili hospitalizirani na IK. Trije bolniki so se namreč zdravili v sklopu enodnevnih bolnišnice (EB) in niso ustrezali kriteriju hospitalizacije, ki je po merilih IVZ opredeljena kot zdravstvena oskrba osebe v eni bolnišnici, ki praviloma traja več kot 24 ur oz. vsaj eno noč (14). V analizo porabe antibiotikov smo vključili 147 bolnikov, saj se je ostalih 10 hospitaliziranih bolnikov z bakterijsko okužbo sicer zdravilo po priporočilih, vendar brez antibiotika.

Naslednji korak je bilo pridobivanje popisov izbranih bolnikov in obdelava podatkov. Izbrane bolnike iz baze podatkov IK vseh hospitaliziranih bolnikov smo poiskali v indeksu, kjer so zapisi vseh bolnikov, ki so bili na IK hospitalizirani v letu 2009. Tu smo dobili podatke o evidenčni številki popisa izbrane ga bolnika, na podlagi katere smo popis poiskali v arhivu IK. Popise naključno izbranih bolnikov smo pregledali in s pomočjo programa Microsoft Excel v tabelo vnašali podatke: evidenčna številka popisa; spol; leto rojstva; pridružene bolezni; od kod bolnik prihaja (od doma, iz druge bolnišnice/oddelka, iz doma starejših občanov (DSO)); alergije; ali je bila okužba pridobljena doma ali bolnišnično; ali je bolnik ležal na navadnem oddelku ali na oddelku enote za intenzivno terapijo (EIT); katere antibiotike je prejemal (predhodna terapija, izkustvena terapija, usmerjena terapija, terapija za domov); odmerek antibiotika; način aplikacije antibiotika (oralno, intravensko, intramuskularno, preko katetra); čas trajanja terapije; mikrobiološki izolat z antibiogramom; zapleti bolnišničnega zdravljenja; izhod bolnišničnega zdravljenja (odpust, premestitev, smrt); ustreznost predpisane terapije med bolnišničnim zdravljenjem. Sledil je

izračun porabe antibiotikov v času bolnišnične obravnave. Porabo antibiotikov navadno izražamo v določenih dnevni odmerkih (angl. *defined daily doses*, DDD). DDD je opredeljen kot povprečen vzdrževalni odmerek, ki se uporablja dnevno pri odraslem bolniku za glavno indikacijo zdravila (1). Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) zbiranje podatkov o porabi antibiotikov temelji na uporabi Anatomske terapevtske klasifikacije zdravil (angl. *Anatomic Therapeutic Classification System*, ATC) (18). SZO priporoča za merjenje porabe antibiotikov v bolnišnicah število DDD/100 bolnišničnooskrbnih dni (BOD) (19). Izračunali smo vrednosti DDD po priporočilih SZO, priporočeno dnevno dozo (angl. *recommended daily dose*, RDD) po slovenskih priporočilih in dejansko predpisano dnevno dozo (angl. *prescribed daily dose*, PDD) (5, 20). Pri izračunu smo uporabljali zadnjo verzijo klasifikacije ATC iz leta 2010 (20). Primeri izračunov DDD, RDD, PDD za amoksiklav s klavulansko kislino ob peroralni aplikaciji in petdnevem zdravljenju:

- celokupni DDD: $1 \text{ DDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 5 \text{ DDD}$,
- celokupni RDD: $1,75 \text{ RDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 8,75 \text{ RDD}$ in
- celokupni PDD: $1,75 \text{ RDD/dan} \times 5 \text{ dni} = 8,75 \text{ PDD}$.

Število DDD, RDD in PDD, ki jih je prejel vsak bolnik, smo nato delili s številom BOD. Iz dobljenih podatkov smo izračunali razmerja DDD/100 BOD, RDD/100 BOD in PDD/100 BOD, ki smo jih primerjali med seboj pri vsaki posamezni anatomske diagnozi. Dobljene vrednosti smo primerjali tudi s podatki iz literature. Izračunali smo še, v kakšnem odstotku se vrednost PDD popolnoma ujema z vrednostjo RDD oz. DDD. V zgornjem izračunu gre na primer za ujemanje med PDD in RDD ter neujemanje med PDD in DDD. Iz rezultatov treh točkovno prevalenčnih raziskav, ki so jih na IK opravili v letih 2006, 2008 in 2009, smo pridobili delež bolnikov, ki je prejemal antibiotično terapijo, ki je indicirana le pri bakterijskih okužbah. V teh študijah so na določen dan v letu (11. 5. 2006, 29. 5. 2008 in 4. 6. 2009) popisali število hospitaliziranih bolnikov na odraslih oddelkih II, III, IV in v EIT IK ter antibiotično terapijo, ki so jo na ta dan prejeli ležeči bolniki (21).

REZULTATI

Demografski podatki

V raziskavo je bilo vključenih 160 odraslih bolnikov, starejših od 15 let. Od tega je le 157 bolnikov ustrezalo kriteriju hospitalizacije, poleg tega jih je od 157 z bakterijsko okužbo le 147 dobilo antibiotično terapijo, ostalih 10 pa je bilo zdravljenih drugače, vendar v skladu s smernicami. Demografski podatki preiskovancev so prikazani v tabeli 1.

Analiza podatkov glede na anatomske diagnoze

V sklopu anatomske diagnoze okužbe spodnjih dihalnih poti je bilo v raziskavo zajetih 10 % atipičnih in 90 % tipičnih pljučnic. Triinšestdeset odstotkov bolnikov je prišlo od doma, 33 % iz DSO, 4 % bolnikov pa so bili na IK napoteni iz drugih bolnišnic. Povprečna starost bolnikov je bila 72,4 leta. Povprečna ležalna doba je bila 10 dni, najdaljša je bila 35 dni. V 83 % so imeli bolniki pridruženo eno ali več drugih bolezni, največkrat arterijsko hipertenzijo (60 %). V 93 % je šlo za pljučnico domačega okolja, v 7 % pa za bolnišnično pljučnico. V sklopu bolnišničnega zdravljenja je bila antibiotična terapija predpisana v 93 %, v 7 % pa je šlo za zunajbolnišnično zdravljenje pljučnice v sklopu EB. Ustrezna izkustvena terapija je bila predpisana v 90 %. Največkrat predpisan antibiotik je bil amoksisicilin s klavulansko

kislino (61 %), kar je v skladu s priporočili za izkustveno zdravljenje pljučnice domačega okolja.

Pri diagnozi sepse je 55 % obravnavanih bolnikov prišlo od doma, premeščenih je bilo 31 % bolnikov, 14 % pa jih je prišlo iz DSO. V povprečju so bili stari 69 let. Povprečna ležalna doba je bila 19,2 dneva, najdaljša 65 dni. Pri 97 % bolnikov smo zabeležili pridružene bolezni, večinoma številne. Največkrat so imeli arterijsko hipertenzijo (57 %). Večinoma so zboleli doma (79 %), v 21 % pa je prišlo do bolnišnične okužbe. Predhodno antibiotično terapijo je prejelo 55 % sprejetih bolnikov. Zdravniki so predpisali antibiotično zdravljenje v vseh primerih sepse. V sklopu diagnoze sepsa so največkrat uspešno izolirali mikrobiološkega povzročitelja bolezni, prav tako so pri tej diagnozi v največjem odstotku izvedli prehod na usmerjeno antibiotično terapijo. Najpogostejša je bila izkustvena terapija z amoksisicilinom s klavulansko kislino ali s cefotaksimom (17 %). Ustrezna antibiotična terapija je bila uvedena pri 69 % bolnikov.

V sklopu anatomske diagnoze okužbe sečil smo obravnavali 10 % okužb spodnjih sečil in 90 % okužb zgornjih sečil. Povprečna starost bolnikov z okužbo sečil je znašala 74 let. Povprečna ležalna doba je bila 8,2 dneva, najdaljša 26 dni. Trideset odstotkov bolnikov je prišlo iz DSO, v 6 % so bili premeščeni iz drugih bolnišnic, v 64 % pa so zboleli doma. Vsi bolniki so imeli pridružene bolezni, najpogostejše

Tabela 1. Spol, starost, ležalna doba vzorca naključno izbranih odraslih, starejših od 15 let, hospitaliziranih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani med 1. 1. 2009 in 31. 12. 2009. BOLNIŠNICA – odrasli, ki so bili premeščeni iz druge bolnišnice/oddelka, DOMA – doma pridobljene okužbe, DRUGO – okužbe, pridobljene drugje (zdravilišča, brezdomci), DSO – okužbe, pridobljene v domu starejših občanov, M – moški spol, N – skupno število bolnikov, N (%) – število in delež bolnikov po spolu v odstotkih, s – standardna deviacija vzorca, $\bar{x}$ – povprečna vrednost vzorca, Ž – ženski spol.

		Odrasli			
		DOMA (N = 108)	DSO (N = 29)	BOLNIŠNICA (N = 19)	DRUGO (N = 4)
Spol (N (%))	M	51 (47,2)	12 (41,4)	13 (68,4)	3 (75)
	Ž	57 (52,8)	17 (58,6)	6 (31,6)	1 (25)
Starost (leta)	$\bar{x}$	67,45	85,35	58,16	63,50
	s	17,36	9,60	19,91	21,44
Ležalna doba (dnevi)	$\bar{x}$	9,08	10,28	13,89	21,75
	s	8,46	8,28	10,54	28,91

arterijsko hipertenzijo (47 %). Pri 3 % bolnikov je šlo za bolnišnično okužbo, preostali so zboleli doma. Predhodno antibiotično terapijo je dobivalo 27 % bolnikov. Antibiotično terapijo je v bolnišnici prejelo 83 % bolnikov. Najpogostejše izbran antibiotik je bil ciprofloksacin (28 %). Izbira zdravljenja je bila ustrezna v 93 % primerov.

V sklopu okužb kože in podkožja smo obravnavali 18 % bolnikov s celulitisom, 4 % bolnikov z abscesom ter 78 % bolnikov s šenom. Bolniki so bili v povprečju stari 68 let. Povprečna ležalna doba je bila 7,3 dneva, najdaljša pa 22 dni. Večinoma so prišli od doma (82 %), iz DSO jih je prišlo 7 %, premeščeni so bili 3 % bolnikov, preostali so prišli od drugod (zdravilišče, brezdomci). Večina bolnikov je imela pridružene bolezni (93 %), največkrat arterijsko hipertenzijo (54 %). Nekateri so dobivali antibiotično terapijo že pred sprejemom na IK (18 %). Antibiotično zdravljenje je v bolnišnici prejelo 93 % bolnikov. Najpogostejše predpisan antibiotik je bil penicilin G (58 %). Izbira terapije je bila ustrezna v 79 %.

V sklopu okužb v trebušni votlini je bilo obravnavanih 42 % salmoneloznih enteritisev, 54 % enterokolitisev, povzročenih s *Clostridium difficile*, in 3 % divertikulitisev. Povprečna starost bolnikov je bila 67 let. Povprečna ležalna doba je bila 6 dni, najdaljša 13 dni. Večina bolnikov je prišla od doma (76 %), 12 % jih je prišlo iz DSO, nekaj jih je bilo premeščenih (12 %) iz drugih bolnišnic oz. oddelkov. Pogoste so bile pridružene bolezni (77 %), največkrat arterijska hipertenzija (42 %). Pri 8 % bolnikov je šlo za primer bolnišnične okužbe, preostali so zboleli doma. Predhodno antibiotično terapijo je prejelo 8 % bolnikov. Pri 88 % bolnikov je bila uvedena antibiotična terapija, največkrat ciprofloksacin (39 %). Izbira je bila ustrezna v 96 %.

V heterogeni skupini drugih okužb je bilo največ okužb s področja kostnomišičnega sistema (37,5 %), sledile so neopredeljene bakterijske okužbe (25 %) in okužbe hepatobilarnega sistema (12,5 %). Povprečna starost bolnikov je bila 56,75 let. Povprečna ležalna doba je bila 13 dni. Najdaljša ležalna doba je bila 26 dni v sklopu diagnoze neopredeljena bakterijska okužba. 75 % bolnikov je prišlo od doma, 6,25 % bolnikov iz DSO, 18,75 % bolnikov pa je bilo premeščenih iz drugih bol-

nišnic oz. oddelkov. V 93,75 % primerov so imeli pridružene bolezni, najpogostejše sladkorno bolezen tipa II (18,75 %). Vse okužbe so bile pridobljene doma.

Izračun porabe antibiotikov glede na posamezno anatomsko diagnozo

V izračun porabe antibiotikov v sklopu posamezne anatomske diagnoze smo vključili vse bolnike, ki so na IK dobili antibiotik in so bili hospitalizirani najmanj en dan. Takšnih je bilo 147 od 160 bolnikov. Ugotovili smo, da se je na IK v letu 2009 predpisalo v povprečju 369,1 PDD/100 BOD. Podrobnejši rezultati so prikazani v tabeli 2.

Skupno povprečje vseh predpisanih antibiotikov našega vzorca kaže, da se RDD ujemata s PDD v 53 % primerov, DDD s PDD pa le v 16 % primerov. Izračunane vrednosti so prikazane v tabeli 3.

Izračun celokupne porabe antibiotikov

V raziskavi so zdravniki predpisali antibiotično zdravljenje v 94 %. Najpogostejše so bili izbrani antibiotiki iz skupine penicilinov. Struktura porabe antibiotikov je prikazana v tabeli 4.

Izračun porabe antibiotikov na 100 bolnišničnooskrbnih dni in na 100 sprejemov

Pri izračunu porabe antibiotikov na 100 BOD nas je najprej zanimalo, kakšen odstotek predstavljajo infekcijske diagnoze v teh 100 dneh. Po podatkih iz treh točkovno prevalečnih raziskav IK je ta odstotek na IK v letu 2009 znašal 72,5 % (21). To pomeni, da infekcijske diagnoze v sklopu 100 BOD predstavljajo 72,5 dneva, neinfekcijske pa 27,5 dneva. Ugotovili smo, da največji delež infekcijskih BOD obsegajo sepse (39 %), sledijo okužbe spodnjih dihalnih poti (32 %), druge okužbe (13 %), okužbe sečil (11 %), okužbe kože in podkožja (3 %) ter okužbe v trebušni votlini (2 %). To pomeni, da v 100 BOD na IK predstavljajo neinfekcijske diagnoze 27,5 BOD in infekcijske 72,5 BOD, od tega pa 23,2 BOD okužbe spodnjih dihalnih poti, 28,3 BOD sepse, 8 BOD okužbe sečil, 2 BOD okužbe kože in podkož-

ja, 1,5 BOD okužbe v trebušni votlini in 9,5 BOD druge okužbe. Celokupna poraba antibiotikov na 100 BOD za zdravljenje infekcijskih bolezni na odraslih oddelkih IK bi v letu 2009 znašala 316,08 DDD.

V letu 2009 so na IK opravili 2.349 hospitalizacij bolnikov, starejših od 15 let (17). Bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi infekcijske bolezni, je bilo 1.953, kar predstavlja 83 %. Porabo na 100 sprejemov smo izračunali tako,

Tabela 2. Izračun porabe antibiotikov pri petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnozah. % – delež bolnikov v odstotkih, BOD – število bolnišničnooskrbnih dni, DDD – definirana dnevna doza, N – število bolnikov, PDD – predpisana dnevna doza, povpr. – povprečna, RDD – priporočena dnevna doza (angl. recommended daily dose).

Diagnoza	N	Povpr. PDD/100 BOD	Povpr. RDD/100 BOD	Povpr. DDD/100 BOD
Okužbe spodnjih dihalnih poti	28	290,41	302,2	242,07
Sepsa	30	620,07	708,33	940,62
Okužbe sečil	24	235,46	216,27	164,21
Okužbe kože in podkožja	26	468,27	361,57	321,17
Okužbe v trebušni votlini	23	147,79	163,72	150,19
Druge okužbe	16	452,72	473,48	236,23
Skupaj	147	369,1	370,9	342,42

Tabela 3. Izračun ujemanja dnevni doz pri petih najpogostejših infekcijskih anatomskih diagnozah. % – delež bolnikov v odstotkih, BOD – število bolnišničnooskrbnih dni, DDD – definirana dnevna doza, N – število bolnikov, PDD – predpisana dnevna doza, povpr. – povprečna, RDD – priporočena dnevna doza (angl. recommended daily dose).

Diagnoza	Ujemanje PDD z RDD			Ujemanje PDD z DDD	
	N	N	(%)	N	(%)
Okužbe spodnjih dihalnih poti	28	22	79	6	21
Sepsa	30	9	30	1	3
Okužbe sečil	24	11	44	8	32
Okužbe kože in podkožja	26	12	46	2	8
Okužbe v trebušni votlini	23	17	74	4	17
Druge okužbe	16	10	63	3	19
Skupaj	147	78	53	24	16

Tabela 4. Prikaz strukture rabe antibiotikov pri bolnikih, zajetih v naši študiji. % – delež, izražen v odstotkih, ATC – angl. Anatomic Therapeutic Classification System.

ATC – ŠIFRA ANTIBIOTIKA ^a	Skupina	Pogostnost izbire antibiotika (%)
J01A	Tetraciklini	/
J01C	Penicilini	35
J01D	Cefalosporini in drugi betalaktami	25
J01E	Sulfonamidi in trimetoprim	0,5
J01F	Makrolidi in linkozamidi	8
J01G	Aminoglikozidi	1,5
J01M	Kinoloni	17
J01X	Druge antibakterijske učinkovine	13

^a Uporabljen je bil klasifikacijski sistem ATC iz leta 2010.

da smo teh 83 % sprejemov zaradi infekcijskih diagnoz razdelili na podlagi pogostnosti anatomskih diagnoz. Izračunali smo, da je 100 sprejemov na IK v letu 2009 predstavljalo 17 sprejemov zaradi neinfekcijske diagnoze in 83 sprejemov zaradi infekcijske diagnoze, od tega 19 sprejemov zaradi pljučnice, 11,6 sprejema zaradi sepse, 7,9 sprejema zaradi okužbe sečil, 2,5 sprejema zaradi okužbe kože in podkožja, 2 sprejema zaradi okužbe v trebušni votlini in 40 sprejemov zaradi drugih okužb. Celokupna poraba antibiotikov na 100 sprejemov za zdravljenje infekcijskih bolezni na odraslih oddelkih IK bi v letu 2009 znašala 4.535,8 DDD.

Izračun in prikaz strukture porabe antibiotikov

Ugotovili smo, da so zdravniki za izkustveno zdravljenje najpogosteje predpisali antibiotik amoksicilin s klavulansko kislino (74 DDD/100 BOD ali 23 % vseh predpisanih antibiotikov). Sledijo drugi antibiotiki z zastopanostjo, ki je prikazana na sliki 1.

Glede na strukturo porabe antibiotikov v DDD/100 sprejemov so bili za izkustveno zdravljenje najpogosteje uporabljeni antibiotiki iz skupine cefalosporinov (958,3 DDD/100

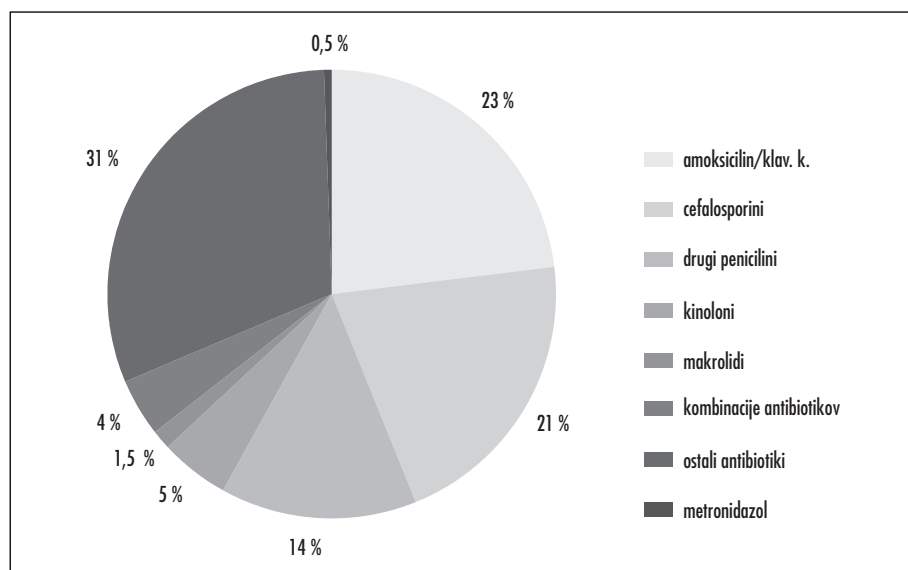
sprejemov ali 21 % vseh predpisanih antibiotikov). Sledijo drugi antibiotiki z zastopanostjo, prikazano na sliki 2.

Podatki o porabi antibiotikov, pridobljeni v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani

Na IK redno opravljajo meritve o porabi antibiotikov na odraslih oddelkih in oddelku EIT. Metodologija zbiranja podatkov za to raziskavo se razlikuje od metodologije, ki smo jo uporabili v naši raziskavi. Celotna poraba protibakterijskih učinkovin na odraslih oddelkih IK brez EB in EIT je v letu 2009 znašala 262,35 DDD/100 BOD, v obdobju med letoma 2004 in 2008 pa je bila povprečna vrednost porabe 231,36 DDD/100 BOD (vrednosti so se gibale med 212,11 in 245,50 DDD/100 BOD) (21).

RAZPRAVA

V raziskavo je bilo vključenih 51 % žensk in 49 % moških s povprečno starostjo 68,6 leta. Tudi v Združenih državah Amerike (ZDA) med hospitaliziranimi zaradi infekcijskih bolezni prevladujejo starejši od 60 let in žen-



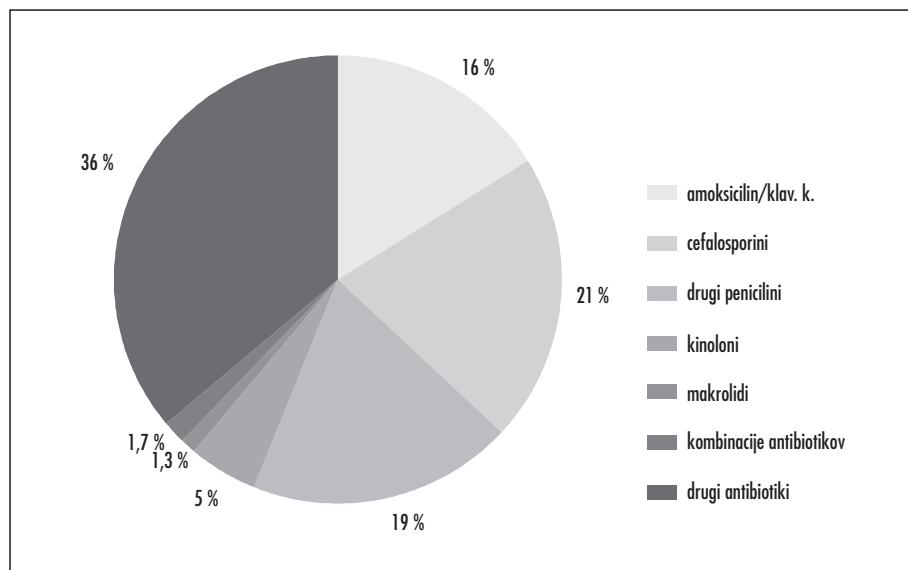
Slika 1. Prikaz strukture porabe antibiotikov v definirani dnevni dozi na 100 bolnišničnooskrbnih dni. % – delež, izražen v odstotkih, klav. k. – klavulanska kislina.

ske (22). Povprečna ležalna doba bolnikov v naši raziskavi je trajala 13,75 dneva. Izračunana povprečna ležalna doba bolnikov, starejših od 15 let, ki so ležali na IK v letu 2009 zaradi infekcijske diagnoze, pa znaša 16,91 dneva (17). Pri izbiri najpogostejših infekcijskih diagnoz smo se oprli na podatke o številu hospitaliziranih na IK v letu 2009 (17). V primerjavi z drugimi raziskavami smo v vzorec vključili več bolnikov z okužbami spodnjih dihal, sepso, okužbo spodnjih sečil in manj bolnikov z okužbami kože in podkožja, trebušnimi okužbami in drugimi okužbami (15, 17, 22, 23). Struktura diagnoz je bolj podobna raziskavi med infekcijskimi bolniki, starejšimi od 65 let, opravljeni v ZDA v obdobju med letoma 1990 in 2002. Ta je pokazala, da so bile najpogostejše okužbe spodnjih dihal, sledijo jim okužbe zgornjih in spodnjih sečil, druge okužbe in seapse (24).

Za zdravljenje bolnikov, vključenih v našo raziskavo, so zdravniki na IK uporabili 28 različnih antibiotikov. Ugotovili smo, da se pri posameznem antibiotiku RDD ujema z DDD v 63 %. Podobna odstopanja med RDD in DDD obstajajo tudi v drugih državah (25, 26). Primer takšnega odstopanja je antibiotik piperacilin s tazobaktamom – tako v slovenskih

kot nemških priporočilih znaša RDD zanj 12 g, SZO pa priporoča DDD v vrednosti 14 g (5, 20, 25). Na IK se je v letu 2009 za infekcijske bolezni predpisalo v povprečju 369,1 PDD/100 BOD. Povprečna vrednost PDD/100 BOD se skoraj ujema s povprečjem predpisanih RDD (370,9 RDD/100 BOD) in odstopa od povprečne izračunane vrednosti DDD (342,42 DDD/100 BOD). Če bi zdravniki pri predpisovanju upoštevali odmerke, ki jih priporoča SZO, bi bila poraba nižja. Odstopanja med povprečnimi vrednostmi RDD/100 BOD in DDD/100 BOD pripisujemo razlikam med priporočenimi RDD in DDD za posamezen antibiotik. Raba enote DDD/100 BOD se zdi manj primerna za poročanje o porabi antibiotikov v primerjavi z enoto RDD/100 BOD, kar ugotavlja tudi Kern s sodelavci (25).

Zdravniki na IK so največkrat predpisali antibiotike iz skupine penicilinov, sledila je skupina cefalosporinov in drugih betalaktamskih antibiotikov. V nobeni skupini antibiotikov ni prišlo do popolnega ujemanja med PDD in RDD, do veliko večjih razlik pa je prihajalo predvsem med vrednostmi PDD in DDD za posamezen antibiotik. V raziskavi Kerna in sodelavcev so v Univerzitetni bolnišnici v Freiburgu prav tako prišli do podobnih



Slika 2. Struktura porabe antibiotikov v definirani dnevni dozi/100 sprejemov. % – delež, izražen v odstotkih, klav. k. – klavulanska kislina.

ugotovitev o velikih odstopanjih med vrednostmi PDD in DDD pri predpisanih antibiotikih (25). Tudi rezultati raziskave v Univerzitetni bolnišnici Besançon v Franciji so pokazali, da se povprečni PDD ni skladal z vrednostjo DDD, ki jo definira SZO, za številne razrede antibiotikov (26). V naši raziskavi ugotavljamo, da je poročanje o porabi antibiotikov po trenutno veljavnem sistemu SZO/ATC DDD le približek dejanskega stanja. Najboljša možnost za prečne in longitudinalne meritve ter poročila o bolnišnični rabi antibiotikov bi trenutno bilo podajanje približkov PDD, DDD in RDD, izraženih na ustreznem imenovalcu, torej 100 BOD ali 100 sprejemov (19, 25). Teh navodil smo se v raziskavi tudi držali.

Teoretični izračun celokupne porabe antibiotikov na 100 BOD na IK v letu 2009 znaša 316,08 DDD. Želeli smo primerjati izračunano porabo antibiotikov na IK s porabo podobnih ustanov ali oddelkov, vendar v tujini obstaja le malo podobno specializiranih ustanov, ki bi že opravile raziskave o porabi antibiotikov na svojih oddelkih, zato težko primerjamo izračunane vrednosti s tistimi iz literature. Obstajajo le nacionalna merjenja bolnišnične porabe antibiotikov v nekaterih državah (Danska, Švedska, Nizozemska, Francija) in podatki o porabi antibiotikov na kirurških in internističnih oddelkih bolnišnic, kjer pa odstotek bolnikov, zdravljenih z antibiotiki, ne doseže odstotka bolnikov, zdravljenih z antibiotiki na IK (9–13, 27–31).

Pri spremljanju sprejemov in bolnišničnega zdravljenja bolnikov v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana sodelujejo različni centri (Plansko-analitska služba UKC Ljubljana, IVZ, Informacijski center UKC Ljubljana), zaradi različnih kriterijev pri spremljanju bolnikov pa med njihovimi podatki prihaja do razlik. Beležijo namreč različno število sprejemov in bolnišničnih bivanj. Do razlik prihaja predvsem zaradi premestitev in obravnave bolnikov v EB. V raziskavi smo upoštevali podatke o številu sprejemov in ležalni dobi, ki nam jih je posredovala Plansko-analitska služba (16). Ker smo podatke o antibiotičnem zdravljenju dobili iz popisa bolezni, smo lahko natančno spremljali potek antibiotičnega zdravljenja bolnika (uvredba terapije, prehod iz empiričnega zdravljenja na usmer-

jeno terapijo, itd.). Porabo antibiotikov pri posamezniku smo zato lahko zelo natančno izračunali. Sodelavci, ki redno spremljajo porabo antibiotikov na IK, podatke o porabi antibiotikov dobijo iz lekarn, ki izdajajo antibiotike na osnovi naročilnic s posameznih oddelkov. Lekarne beležijo porabo ne glede na to, ali se je zdravilo dejansko uporabilo ali ne. Vsi antibiotiki na oddelku se namreč ne porabijo nujno za bolnika, za katerega so bili naročeni. Poleg tega lekarna ne beleži ločeno, ali izdaja antibiotike za navadni oddelok, za EB ali urgentno ambulantno, kar je tudi možen vzrok odstopanja rezultatov. Ocenjujemo, da je bila naša metoda dobra, saj smo lahko natančno pregledali popis in dobro ocenili porabo pri posameznem bolniku, vendar je našemu načinu merjenja in preračunavanja manjkala časovna učinkovitost. Izkušnja Univerzitetne bolnišnice v Heraklionu v Grčiji je pokazala, da je temeljni kamen za dobro strategijo predpisovanja antibiotikov zbiranje podatkov o porabi na ravni oddelkov bolnišnice. Analiza zbranih podatkov s sistemom ATC/DDD, ki jo nato prilagodijo še s podatki o zasedenosti postelj (BOD), se je izkazala kot preprosto in objektivno merilo porabe antibiotikov. Mesečno zbiranje podatkov v dovolj dolgem nadzornem obdobju in razdelitev stopenj porabe glede na obseg oskrbe bolnikov so jim omogočili jasen vpogled v gostoto porabe antibiotikov in časovne trende porabe v bolnišnici (32). Opozoriti je treba tudi na primerjanje in interpretacijo rezultatov o porabi antibiotikov med posameznimi državami. Številne države pri izračunu porabe uporabljajo podatke o celotni prodaji antibiotikov, ki jih bolnišnicam posredujejo lekarne. Na tak način je mogoče podatke preprosto in hitro dobiti, obenem pa so koristni, ker predstavljajo podatek o združenji uporabi zdravil v celotni populaciji. Po drugi strani pa preko teh števil ne dobimo vpogleda v porabo antibiotikov na ravni posameznika (33). Grška avtorja sta sicer poudarila prednosti zbiranja podatkov na ravni bolnikov, a sta ocenila, da ni realno pričakovati, da bi se to kdaj zgodilo, saj mnoge bolnišnice (vključno z IK) še nimajo dobro izdelanih računalniških programov, v katere bi lahko vnašali podatke, potrebne za takšno spremljanje porabe antibiotikov. Večjo prednost tako pripisujeta populacijski ravni zbira-

nja podatkov (32). Kuster in sodelavci z Univerzitetne bolnišnice v Zürichu opozarjajo na razlike med različnima imenovalcema, s katerima izražamo porabo – številom BOD in številom sprejemov –, ter poudarjajo pomembnost natančne definicije obeh. Priporočajo izražanje porabe v DDD/100 BOD in v DDD/100 sprejemov, kadar imamo na voljo le zbirne podatke. Tudi v Zürichu opažajo pomanjkljivosti pri spremljanju porabe antibiotikov zaradi preslabo zasnovanih računalniških programov, ki bi omogočali elektronsko predpisovanje in beležili podatke o porabi na ravni posameznika (16). Berrington iz Mestne bolnišnice Sunderland v Veliki Britaniji pa opozarja tudi na pomanjkljivosti poročanja o porabi v DDD/100 BOD. Ta enota namreč ne razloči med dejstvom, da lahko malo bolnikov dobi veliko enot antibiotika oz. da veliko bolnikov dobi malo antibiotika ali med majhnim številom bolnikov, ki dolgo ležijo, in velikim številom bolnikov, ki so v bolnišnici kratek čas (34).

ZAKLJUČKI

S pomočjo zbiranja podatkov o predpisanih antibiotikih in hospitalizaciji pri posameznih infekcijskih boleznih bolnikov smo uspeli določiti celokupno porabo in strukturo porabe anti-

biotikov v bolnišnici. Do odstopanj med našo raziskavo in rezultati rednega spremljanja porabe antibiotikov na IK je prišlo zaradi uporabe različnih metod zbiranja podatkov ter različnih podatkov o številu BOD in številu sprejemov. Naša metodologija zbiranja podatkov o porabi antibiotikov je natančnejša, je pa precej zamudna in ni primerna za raziskave na nacionalni ravni. Za učinkovitejše zbiranje podatkov bi bilo treba poenotiti podatke o hospitalizacijah in elektronsko beležiti porabo antibiotikov pri posameznem bolniku. Ugotovili smo znatna odstopanja RDD, definiranih v slovenskih priporočilih, od DDD, ki jih priporoča SZO, in manjša odstopanja PDD, ki jih predpisujejo zdravniki, od RDD. Vendar se s tem problemom srečujejo tudi drugi avtorji raziskav po svetu. Zato predvidoma, da so naša priporočila ustrezna in ne definirajo prevelikih RDD. Problem so neustrezne vrednosti DDD. Ugotovili smo, da so se zdravniki kar v 83,75 % držali slovenskih priporočil in bolnikom predpisali ustrezno izkustveno antibiotično terapijo. Kljub temu smo ugotovili, da bi bilo mogoče antibiotike predpisovati še bolj optimalno, če bi zdravniki prej prešli na peroralno zdravljenje oz. če bi upoštevali mikrobiološke rezultate in pogostejše uporabili ustrezne antibiotike ožjega spektra.

LITERATURA

1. Čižman M, Čad-Pečar S, Vrečar V, et al. Ambulantna poraba protimikrobnih zdravil po regijah v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008. p. 9–18.
2. Vlahović-Palčevski V, Dumpis U, Mitt P, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 277–83.
3. McDonald CL, Yu HT, Yin HC, et al. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22 (9): 565–71.
4. Willemsen I, Groenhuizen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 864–67.
5. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2007.
6. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a University hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26: 463–72.
7. Čižman M, Bajec T, Čad-Pečar S, et al. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004–2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 717–25.
8. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni I. Ljubljana: Tangram; 2002.
9. ESAC Management team. ESAC YEARBOOK 2008. Antwerp: ESAC; 2008.

10. DANMAP 2008. Use of Antimicrobial Agents and Occurance of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark [internet]. Copenhagen: Technical University of Denmark; 2008 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2008.pdf
11. SWAB. NethMap 2010. Consumption of Antimicrobial Agents and Antimicrobial Resistance among Medically Important Bacteria in the Netherlands [internet]. Nijmegen: National Institute for Public Health and the Environment; 2010 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/\\$FILE/Nethmap_2010_def.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/$FILE/Nethmap_2010_def.pdf)
12. SWEDRES 2009. A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine [internet]. Stockholm: Swedish Institute for Communicable Disease Control; 2009 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: <http://www.strama.se/uploads/docs/Swedres%202009%20final%20version.pdf>
13. GERMAP 2008. Antibiotika Resistenz und Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human und Veterinärmedizin in Deutschland [internet]. Rheinbach: Antiinfectives intelligence gesellschaft fur klinisc-mikrobiologische forschung und kommunikation mbH; 2008 [citirano 2010 Aug 7]. Dosegljivo na: http://www.bvl.bund.de/DE/08_PressInfothek/00_doks_downloads/Germap_2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Germap_2008.pdf
14. Zdravstveni statistični letopis [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2008 [citirano 2010 Jul 16]. Dosegljivo na: <http://ivz.arhiv.over.net/index.php?akcija=novica&n=2041>
15. Pokrajac T, Truden-Dobrin P, Beović B, et al. Breme pogostih nalezljivih bolezni v Sloveniji. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008. p. 19–31.
16. Podatki o hospitaliziranih bolnikih v UKC Ljubljana v letu 2009. Ljubljana: Plansko-analitska služba Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2010.
17. Podatki o hospitaliziranih bolnikih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2009. Ljubljana: Informacijski center Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2010.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2010 [citirano 2010 Jun 28]. Dosegljivo na: <http://www.whocc.no/>
19. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurement, literature review, and recommendation for a starting of reporting. *Infection*. 2008; 36: 549–59.
20. World Health Organisation. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2010. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; 2010.
21. Čižman M. Podatki o porabi antibiotikov na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letu 2009 v okviru rednega spremljanja porabe antibiotikov na IK. V tisku 2010.
22. Christensen KYL, Holman RC, Steiner CA, et al. Infection disease hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1025–35.
23. Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antimicrobial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1496–504.
24. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2514–20.
25. Kern WV, De With K, Bestehorn H, et al. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection*. 2009; 37: 349–52.
26. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61: 585–91.
27. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 2028–36.
28. ESAC Management team. Hospital Care Subproject Group. Report on Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescription in European Hospitals 2008. Antwerp: ESAC; 2008.
29. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 837–42.
30. Shalit I, Low M, Levy E, et al. Antibiotic use in 26 departments in Israel: variability and contributing factors. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 196–204.
31. Vaccheri A, Silvani MC, Bersagila L, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 953–58.
32. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 12: 701–4.
33. Ronning M, Salvesen Blix H, Strom H, et al. Problems in collecting comparable national drug use data in Europe: the example of antibacterials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 58: 843–9.
34. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 163–8.

Mateja Erdani Kreft¹, Tanja Višnjar²

Golgijev aparat: zgradba, funkcija in bolezni

Golgi Apparatus: Organization, Function and Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Golgijev aparat, znotrajcelični transport, diferenciacija, prirojene motnje glikozilacije, apoptoza, tarča v terapiji raka

Golgijev aparat je celični organel, ki ga najdemo v večini evkariontskih celic. Njegovi glavni funkciji sta glikozilacija proteinov in lipidov ter sortiranje in usmerjanje vezikularnega transporta v celici. Število znanih bolezni, povezanih z Golgijevim aparatom, se je v zadnjem desetletju močno povečalo zaradi razvoja genetskih preiskav bolnikov in odkritij, ki so dokazala, da sladkorji niso le okrasne sestavine proteinov in lipidov, ampak sodelujejo v ključnih celičnih procesih. Nepravilno delovanje Golgijevega aparata je vzrok za številne prirojene in pridobljene motnje glikozilacije kot tudi številne nevrodegenerativne bolezni. Prav tako v zadnjem času odkrivamo pomembnost preoblikovanja Golgijevega aparata med celično delitvijo, celično diferenciacijo in smrtjo celice. Za učinkovitejše odkrivanje in zdravljenje bolezni, povezanih z Golgijevim aparatom, je pomembno razumevanje njegovega delovanja. Zaradi pomembne vloge v številnih celičnih procesih je Golgijev aparat primeren tudi kot tarča zdravilnih učinkovin. V tem preglednem članku smo zbrali do sedaj znana dejstva o zgradbi in funkcijah Golgijevega aparata ter razpravljamo o njegovi vlogi v boleznih.

ABSTRACT

KEY WORDS: Golgi apparatus, intracellular transport, differentiation, congenital disorders of glycosylation, apoptosis, anti-cancer therapy

The Golgi apparatus is a cellular organelle found in most eukaryotic cells. In addition to its participation in protein and lipid glycosylation, the Golgi apparatus also sorts and directs vesicular transport. The number of known diseases related to the Golgi apparatus has significantly increased in last decade because of the developments in genetic analysis and discoveries which showed that glycan structures are not mere decorative elements of proteins and lipids but serve crucial cellular functions. Improper function of the Golgi apparatus is the cause of various congenital and acquired disorders of glycosylation as well as numerous neurodegenerative diseases. Recently, the importance of the Golgi apparatus transformation during cell division, cell differentiation and cell death has been discovered. Understanding of the Golgi apparatus is important for more effective detection and treatment of diseases associated with the Golgi apparatus. Since the Golgi apparatus is involved in many cellular processes, it is also suitable as a target for pharmaceuticals. In this review, some facts about the Golgi apparatus' structure and functions are summarized and the influence of the Golgi apparatus in various diseases is discussed.

¹ Doc. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva ulica 2, 1000 Ljubljana; mateja.erdani@mf.uni-lj.si

² Asist. Tanja Višnjar, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Golgijev aparat (GA) je eden izmed prvih opisanih celičnih organelov. Leta 1898 ga je prvi opisal Bartolomeo Camillo Emilio Golgi (slika 1A), ki se je rodil 7. julija 1843 v Córteni (danes imenovana Córteno Golgi), alpski vasi na severu Italije. Že pri 16 letih se je vpisal na Medicinsko fakulteto v Pavii in v šestih letih diplomiral. Med delom v bolnišnici je v Purkinjevih celicah z uporabo kalijevega dikromata ($K_2Cr_2O_7$) in srebrovega nitrata ($AgNO_3$) v t. i. črni reakciji (ital. *la reazione nera*) opazil mrežo v obliki košare, ki je obkrožala jedro celice. Prvi opis te strukture je Golgi objavil leta 1898 pod imenom »*apparato reticolare interno*« ali »notranji mrežast aparat«. To ime so kasneje skrajšali v »*Golgi apparatus*«, ki ga še danes uporabljamo. Po objavi odkritja GA je bilo veliko razprav o njegovem dejanskem obstoju. Dokončno sta leta 1954 Dalton in Felix s pomočjo presevnega elektronskega mikroskopa potrdila obstoj GA (1).

LEGA IN ZGRADBA GOLGIJEVEGA APARATA

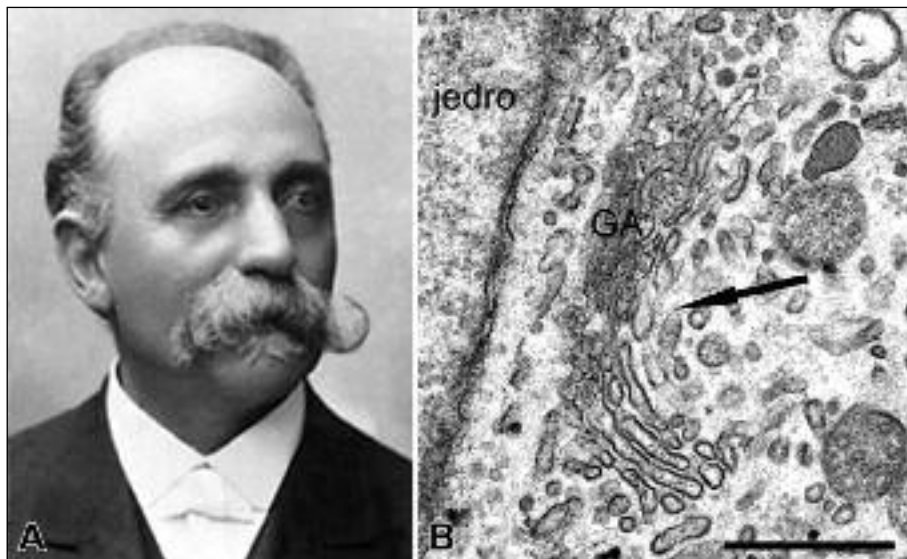
Golgijev aparat je osrednji organel v celičnem endomembranskem sistemu, katerega lega je

odvisna od citoskeletnih elementov: mikrotubulov, aktinskih filamentov in intermediarnih filamentov, ki skupaj s pomožnimi motornimi in nemotornimi proteini vplivajo tudi na nastanek, obliko in funkcijo GA. Spremembo lege GA je opaziti med mitozo, celično polarizacijo in migracijo ter celično diferenciacijo.

Golgijev aparat sestavljajo cisterne in vezikulotubularno mreže. Ločimo cis del GA, ki je obrnjen k jedru, in trans del, ki je obrnjen proti celični površini. Iz cis proti trans delu GA si sledijo v naslednjem vrstnem redu: cis golgijevo mreže, cis cisterne, mediane cisterne, trans cisterne ter trans golgijevo mreže (angl. *trans-Golgi network*, TGN) (slika 1B). V smeri od cis proti trans delu GA poteka tudi transport tovora skozi GA (2, 3). Cisterne GA vsebujejo oligosaharide in številne encime, ki so specifično razporejeni od cis proti trans delu GA (slika 2) (4).

TRANSPORT V GOLGIJEVEM APARATU

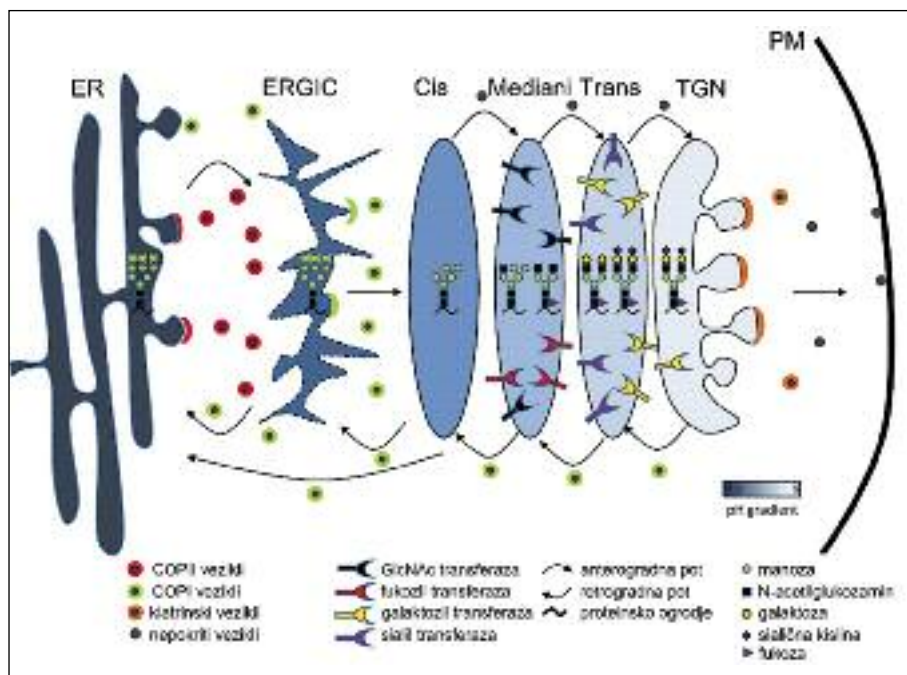
Golgijev aparat sprejme proteine in lipide, ki iz endoplazemskega retikuluma (ER) oziroma neposredno iz organela med endoplazemskim retikulumom in Golgijevim aparatom



Slika 1. Camillo Golgi in Golgijev aparat. A – odkritelj Golgijevega aparata, zdravnik in znanstvenik Bartolomeo Camillo Emilio Golgi. Leta 1906 je skupaj s Santiagom Ramónom y Cajalom prejel Nobelovo nagrado za delo na področju zgradbe živčnega sistema. B – presečna elektronska mikrofotografija Golgijevega aparata. Puščica na B označuje trans golgijevo mrežo. Merilce 500 nm. GA – Golgijev aparat.

(angl. *endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment*, ERGIC) med ER in GA pri potujejo s pomočjo transportnih veziklov in tubulov (6). Sprejeti tovor nato nadaljuje pot skozi GA v smeri od cis proti trans delu. Med

to potjo se proteini in lipidi modificirajo in v TGN razvrstijo v transportne vezikle, ki prenašajo končne produkte v endosome, avtofosome, lizosome, plazmalemo ali v sekrecijske vezikle in posledično v medceličnino.



Slika 2. Shematski prikaz znotrajcelične transportne poti in poteka N-glikozilacije v Golgijevem aparatu (5). Glikozilacijski encimi so specifično razporejeni od cis proti trans delu GA. Pri nastanku veziklov in usmerjanju tovora v anterogradni smeri, od endoplazemskega retikuluma skozi predel ERGIC med ER in GA do GA in končno do plazmaleme, sodelujejo vezikli COPII, COPI in klatrinski vezikli. COPI-vezikli sodelujejo tudi pri transportu v retrogradni smeri. Barva ER, ERGIC, GA odraža gradient pH. COPI – plaščni protein I (angl. coat protein I), COPII – plaščni protein II (angl. coat protein II), ER – endoplazemski retikulum, ERGIC – organel med endoplazemskim retikulomom in Golgijevim aparatom (angl. *endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment*), GA – Golgijev aparat, TGN – trans golgijevo mrežje (angl. *trans-Golgi network*), PM – plazmalema.

Tabela 1. Vrste transportnih veziklov, njihovo mesto nastanka in zlivanja. COPI – plaščni protein I (angl. coat protein I), COPII – plaščni protein II (angl. coat protein II), ER – endoplazemski retikulum, ERGIC – organel med endoplazemskim retikulomom in Golgijevim aparatom (angl. *endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment*), GA – Golgijev aparat, TGN – trans golgijevo mrežje (angl. *trans-Golgi network*).

Vrste veziklov	COPII	COPI	KLATRINSKI
Mesto nastanka	ER	- ERGIC - cis in mediani GA - TGN	TGN in plazmalema
Mesto zlivanja	- cis GA - ERGIC	- ER - GA (anterogradni in retrogradni transport znotraj GA) - plazmalema	- endosomi - lizosomi - sekrecijski vezikli

Transportni vezikli so lahko nepokriti ali pokriti (slika 2). Pokriti vezikli imajo na membrano vezane plaščne proteine, ki sodelujejo pri nastanku veziklov in usmerjanju tovora. Najbolj znani plaščni proteini (angl. *coat protein*, COP) so COPII, COPI in klatrin. Vezikle poimenujemo glede na to, kateri plaščni proteini jih obdajajo (slika 2, tabela 1).

Način potovanja tovora skozi GA predvidevajo naslednje tri hipoteze:

- hipoteza o potovanju tovora z zorenjem cistern,
- hipoteza o potovanju tovora z vezikularnim transportom in
- hipoteza o potovanju tovora po tubularnih povezavah med cisternami GA.

Po prvi hipotezi tovor prehaja skozi GA s postopnim zorenjem cistern od cis proti trans delu. Na novo sintetizirani proteini in lipidi, ki prihajajo z vezikli iz ER in ERGIC, se zlivajo v novo nastajajoče cisterne v cis delu GA. Te cisterne nato med procesom zorenja potujejo proti trans delu, kjer se preoblikujejo v transportne vezikle (2).

Druga hipoteza predvideva, da je GA stabilen organel, sestavljen iz cistern, v katerih so ves čas specifično prisotni določeni encimi in da tovor prehaja iz enega dela GA v drugega s pomočjo transportnih veziklov (7, 8). V prid tej hipotezi govori tudi raziskava, v kateri so dokazali transport proteinov med cisternami GA s COPI-vezikli (9). Dokazali so tudi, da se COPI-vezikli združujejo s cisternami, in sicer s pomočjo proteinov družine NSF/SNAP/SNARE (angl. *N-ethylmaleimide-sensitive factor*, NSF; angl. *soluble NSF attachment protein*, SNAP; angl. *SNAP receptor*, SNARE) (10).

Tretja hipoteza pa govori o difuzijskem potovanju tovora po tubularnih povezavah med cisternami GA (11, 12). Po tem modelu naj bi tubularne povezave omogočale zelo hiter transport tistih proteinov, ki se v GA ne glikozilirajo (npr. albumin in proinzulin) (11).

Najnovejše raziskave kažejo, da se različni modeli, ki predvidevajo potovanje tovora skozi GA medsebojno ne izključujejo. Kako bo potekal transport skozi GA, je odvisno predvsem od kemijske zgradbe tovora (tudi glikoziliraniosti), njegove velikosti in vloge v celici. Tako naj bi nekatere oblike tovora potovale

skozi GA z zorenjem cistern, druge z vezikularnim transportom in tretje po tubularnih povezavah med cisternami GA (13). Čeprav večina tovora potuje skozi GA v anterogradni smeri, pomemben del transporta poteka tudi v retrogradni smeri med cisternami in celo nazaj v ER (slika 2). Na ta način je zagotovljeno tudi popraviljanje morebitnih napak, saj se nepravilno zviti proteini vračajo nazaj v ER ali na njihovo pravo mesto delovanja.

FUNKCIJE GOLGIJEVEGA APARATA

Golgijev aparat je dinamičen organel in opravlja številne funkcije, kot so (2, 14–18):

- posttranslacijske modifikacije proteinov in lipidov (encimi GA modificirajo proteine in lipide z dodajanjem ogljikovih hidratov (glikozilacija) in fosfatov (fosforilacija); slednji pri razvrščanju in pakiranju predstavljajo signale, ki vodijo tovor v določene organele ali izven celice (slika 2)),
- sortiranje proteinov v transportne vezikle, ki prenašajo proteine v različne celične organele (npr. endosome, avtofagosome, lizosome), v plazmalemo in v zunajcelični prostor,
- vračanje nepravilno zvityh proteinov v ER,
- povezovanje eksocitotskih in endocitotskih poti ter
- sestavljanje trigliceridov z apolipoproteini B in drugimi apolipoproteini, ki sestavljajo komplekse lipoproteinov z majhno gostoto (angl. *low-density lipoproteins*, LDL).

Golgijev aparat med drugim sodeluje tudi v celični delitvi (npr. mitози, mejozi) in celični smrti (npr. apoptozi) prek signalnih poti, ki jih vodijo proteini naddružine Ras, proteinske kinaze in proteini G ter vpliva na organizacijo centrosoma, celično polarizacijo, obnovo celice po poškodbi, rast in diferenciacijo celic (11, 19–25).

NEPRAVILNA GLIKOZILACIJA V GOLGIJEVEM APARATU VODI V BOLEZEN

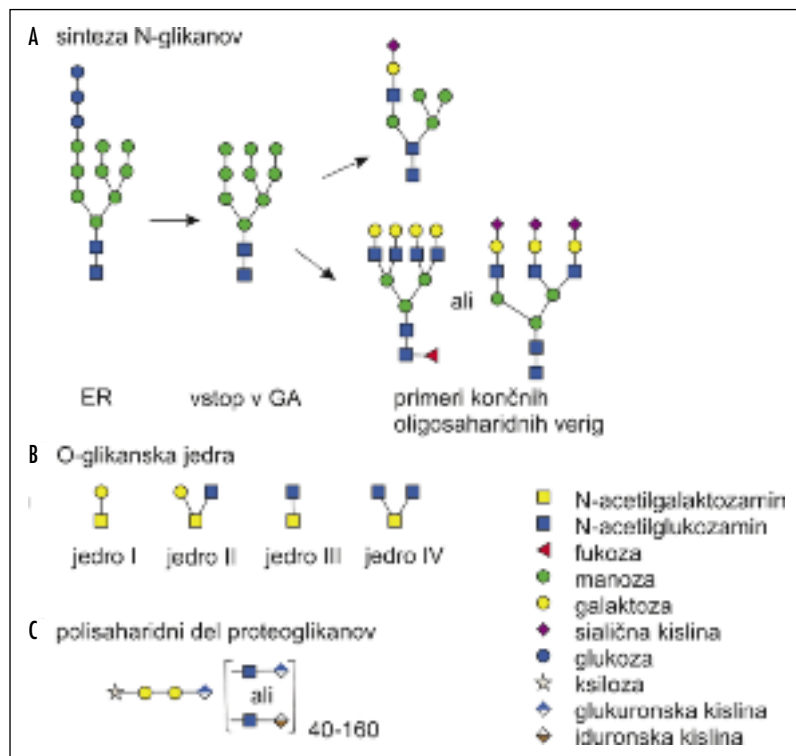
Ena izmed glavnih funkcij GA je glikozilacija proteinov in lipidov, ki potujejo skozi GA. Glikozilacija je ena najpogostejših kovalent-

nih modifikacij proteinov. Reakcije glikozilacije potekajo v GA s pomočjo specifičnih encimov glikoziltransferaz. Glikoziltransferaze so specifično nameščene v različnih delih GA, kar omogoča zaporedno pripenjanje sladkornih ostankov na proteine (slika 2). Funkcije veza-ve oligosaharidnih verig na tarčne proteine so različne: lahko stabilizirajo strukturo proteinov, vplivajo na njihovo pravilno zvijanje, pravilno razporejanje in transportiranje do tarčnih mest, sodelujejo pri prenašanju specifičnih signalov in pri specifičnih zunajceličnih interakcijah. Poznamo dve vrsti glikozilacije: N-glikozilacijo (oligosaharid se veže na protein preko amino skupine asparagina) in O-glikozilacijo (oligosaharid se veže na protein preko hidroksilne skupine serina ali treonina) (26).

N-glikozilacija se začne v zrnatem ER in omogoča pravilno zvijanje proteinov v ER ter poveča njihovo stabilnost. Nadaljuje se v GA, kjer potече najprej odstranjevanje sladkornih ostankov (manoz) in nato pripenjanje novih,

najpogostejše N-acetilglukozamina, galaktoze, fukoze in sialične kisline (N-acetilnevraminske kisline) (slika 3A).

Mehanizem O-glikozilacije je manj poznan, poteka v GA ter omogoča nastanek mucinov in proteoglikanov. Mucini so proteoglikanom podobni kompleksi kovalentno povezanih heteroglikanov in proteinov. So sestavina sluzi in tudi vezivnega tkiva. Sinteza mucinov se v GA začne z vezavo N-acetilgalaktozamina na hidroksilno skupino serina ali treonina. Temu sledi vezava galaktoze in N-acetilglukozamina v različnih kombinacijah in nastanek enega od štirih možnih O-glikanskih jeder (slika 3B). Ta jedra so osnova za nadaljnjo sintezo velikega števila različnih O-glikanov, v katerih prevladujejo galaktoza, N-acetilglukozamin in sialična kislina. Proteoglikan je vsaka makromolekula iz skupine sestavljenih polisaharidov iz ene ali več verig glikozaminoglikanov, vezanih na proteinsko osnovo. So sestavina medceličnine. Sinteza



Slika 3. Sladkorji, ki sodelujejo pri glikozilaciji proteinov. A – sinteza N-glikanov v ER in GA, B – O-glikanska jedra, C – polisaharidni del proteoglikanov, ki nastaja v GA. ER – endoplazemski retikulum, GA – Golgijev aparat.

polisaharidnega dela proteoglikanov poteka v GA, kjer se na hidroksilno skupino serina najprej veže tetrasaharid (ksiloza-galaktoza-galaktoza-glukuronska kislina), na katerega je vezan glikozaminoglikan. Slednjega gradi disaharid (N-acetilglukozamin-glukuronska kislina ali N-acetilglukozamin-iduronska kislina), ki se lahko 40–160-krat ponovi in ima pogosto vezane sulfatne skupine, zaradi katerih so proteoglikani tudi negativno nabiti (slika 3C).

Zaradi nepravilnega delovanja GA prihaja do napak v glikozilaciji proteinov in lipidov. Najpogostejše so vzroki za napake v glikozilaciji prirojene, lahko pa so tudi pridobljeni. Prirojene motnje glikozilacije se večinoma dedujejo avtosomno recesivno. Izjema sta le dva primera, in sicer EXT1/EXT2-CDG, ki se deduje avtosomno dominantno, in MAGT1-CDG, ki se deduje spolno vezano s kromosomom X (27). Pridobljene motnje glikozilacije novejša raziskave povezujejo z boleznimi, kot so sladkor-na bolezen, rak in cistična fibroza.

Prirojene motnje glikozilacije

Prirojene motnje glikozilacije (angl. *congenital disorders of glycosylation*, CDG) je prvič opisal belgijski pediater Jaak Jaeken leta 1980 (28). Od leta 2003 se je število novo odkritih CDG povečalo za približno štirikrat (z 12 na 50) (29). V tabeli 2 so prikazani primeri CDG, ki nastopijo zaradi nepravilnega delovanja GA. Primeri CDG so prikazani po stari in novi nomenklaturi (26, 27).

Starejša nomenklatura loči med CDG tipa I in CDG tipa II (30). Če prihaja do nepravilnosti v začetnih korakih N-glikozilacije v ER, ki se kažejo v odsotnosti celotne oligosaharidne verige na proteinih, govorimo o CDG tipa I. Če pa prihaja do nepravilnosti v O-glikozilaciji ali N-glikozilaciji v GA, govorimo o CDG tipa II (31). Klinični fenotipi CDG so različni in odvisni od vrste genske mutacije, zato novejša nomenklatura temelji na zapisu okvarjenega gena, ki mu sledi končnica -CDG (tabela 2).

Odgovorni geni za CDG tipa II praviloma nosijo zapis za (v oklepaju so primeri CDG po stari nomenklaturi) (31–37):

- glikoziltransferaze (CDG-IIa, -IIb, -IId),
- sladkorno-nukleotidne transporterje (CDG-IIc),

- komplekse, ki koordinirajo retrogradni transport veziklov v GA (angl. *conserved oligomeric Golgi complex*, COG complex) (CDG-IIe, CDG-II/COG1, CDG-II/COG4, CDG-II/COG8) in
- protonsko črpalko vakuolarnega tipa (V-ATP-azo (adenozin 5'-trifosfat, angl. *adenosine 5'-triphosphate*, ATP)), ki je odgovorna za zakisovanje svetline GA (*curis laxa*).

Najpogostejši klinični fenotipi CDG so opisani v tabeli 2. Zdravljenje obstaja le za tri od okoli 50 znanih CDG. Običajno poteka z visokimi dozami manoze (MPI-CDG), fukoze (PIGM-CDG) ali v primeru PIGM-CDG z butanoati, inhibitorji histonske deacetilaze (27). Vzroki za tako majhno število zdravljenj so v počasnem odkrivanju/diagnosticiranju različnih vrst CDG, njihovo nepoznavanje in odsotnost primernih zdravilnih učinkovin.

Sekundarne ali pridobljene motnje glikozilacije

Sekundarne ali pridobljene motnje glikozilacije so pogosto povezane z nenalezljivimi epideimičnimi boleznimi, kot sta rak in sladkorna bolezen. Pri mnogih malignih transformacijah so namreč prisotne tudi spremembe v glikozilaciji (38). Znano je, da se zaradi sprememb v zgradbi glikanov, npr. na integrinu $\alpha_3\beta_1$, zmanjša kontaktna inhibicija in poveča celična gibljivost, to pa posledično pospeši proces metastaziranja rakavih celic (39).

Tudi pojav sladkorne bolezni tipa II je lahko povezan z motnjami glikozilacije. Ohtsubo in sodelavci so odkrili povezavo med aktivnostjo N-acetilglukozamil-IVa (GlcNAc-IVa) transferaze in transporterjem glukoze 2 (angl. *glucose transporter 2*, Glut-2) v celicah beta trebušne slinavke (40). Ugotovili so, da prehrana z visoko vsebnostjo maščob značilno zmanjša izražanje transferaze GlcNAc-IVa, ki sodeluje pri sintezi glikanov na Glut-2. Izguba transferaze GlcNAc-IVa tako vodi v spremenjeno glikansko zgradbo Glut-2, kar sproži njegovo endocitozo in razgradnjo v lizosomih. Posledično je inhibiran vstop glukoze v celico in s tem zmanjšana od glukoze odvisna sekrecija inzulina.

Na koncu naj omenimo še cistično fibrozo, ki je najpogostejša smrtna, dedna bolezen pri Kavkazijcih. Vzrok za cistično fibrozo je

Tabela 2. Primeri prirojenih motenj glikozilacije zaradi napak v oligosaharidnih verigah (glikanih), ki so nastale kot posledica nepravilnega delovanja Golgijevega aparata (CDG-IIb ni omenjen, ker nastane kot posledica nepravilnega delovanja endoplazemskega retikuluma), in najpogostejši klinični fenotipi prirojenih motenj glikozilacije (angl. congenital disorders of glycosylation), COG – kompleksi, ki koordinirajo retrogradni transport veziklov v Golgijev aparat (angl. conserved oligomeric Golgi complex).

CDG ^a	CDG ^b	Napake v glikanih	Najpogostejši klinični fenotipi
CDG-IIa	MGAT2-CDG	- manj razvejani - manjkajo terminalni sladkorji na stranskih vejah	- hud celostni razvojni zaostanek - dismorfičen obraz - hipotonija - pogoste okužbe - epilepsija
CDG-IIc	FUCT1-CDG	okvarjena fukozilacija	- intelektualna manjzmožnost - nizka postava - ponavljajoče se okužbe - povišan nivo levkocitov v periferni krvi
CDG-IIId	β4GALT1-CDG	izguba sladkorinih ostankov iz sialične kisline in galaktoze	- hude nevrološke motnje - hidrocefalus - miopatija - napake v strjevanju krvi - miopatija
CDG-IIe	COG7-CDG	- delna sializilacija - delna galaktozilacija - napake v demanozilaciji - napake N-glikanov in O-glikanov	- smrtna že nekaj tednov po rojstvu - hud celostni razvojni zaostanek - zgubana koža - mikrocefalija - hipotonija - epilepsija - črevesne težave - zavrta rast
CDG-IIIf	SLC34A1-CDG	napaka v sializilaciji	- smrt v otroštvu - hemoragije - respiratorne stiske - oportunistične okužbe
CDG-II/COG1	COG1-CDG	- delna sializilacija - delna galaktozilacija - napake v demanozilaciji - napake N-glikanov in O-glikanov	- zavrta rast - črevesne težave - hipotonija - mikrocefalija - hepatomegalija - kardiomiopatija
CDG-II/COG4	COG4-CDG	- napake v sializilaciji - napake N-glikanov in O-glikanov	- epilepsija - mikrocefalija - ataksija
CDG-II/COG8	COG8-CDG	- delna sializilacija - napake v galaktozilaciji - napake N-glikanov in O-glikanov	- zavrta rast - črevesne težave - specifični razvojni zaostanek (hipotonija) - epilepsija - mikrocefalija
<i>Cutis laxa</i>	ATP6VOA2-CDG	- delna sializilacija - napake v galaktozilaciji - povečana fukozilacija - napake N-glikanov in O-glikanov	- zaostanek v rasti - celostni razvojni zaostanek - zgubana koža - oslabelelost vezivnega tkiva - nevrološke okvare
Sindrom Ehlers Danlos	β4GALT7-CDG	napake O-glikanov	- specifični razvojni zaostanek (hipotonija) - nepravilnosti v vezivnem tkivu - povečana mobilnost sklepov in elastičnost kože - ploska stopala - anevrizme

^a stara nomenklatura za CDG

^b Nova nomenklatura za CDG temelji na zapisu okvarjenega gena (z velikimi tiskanimi črkami in ne-ležeče) in ima končnico -CDG.

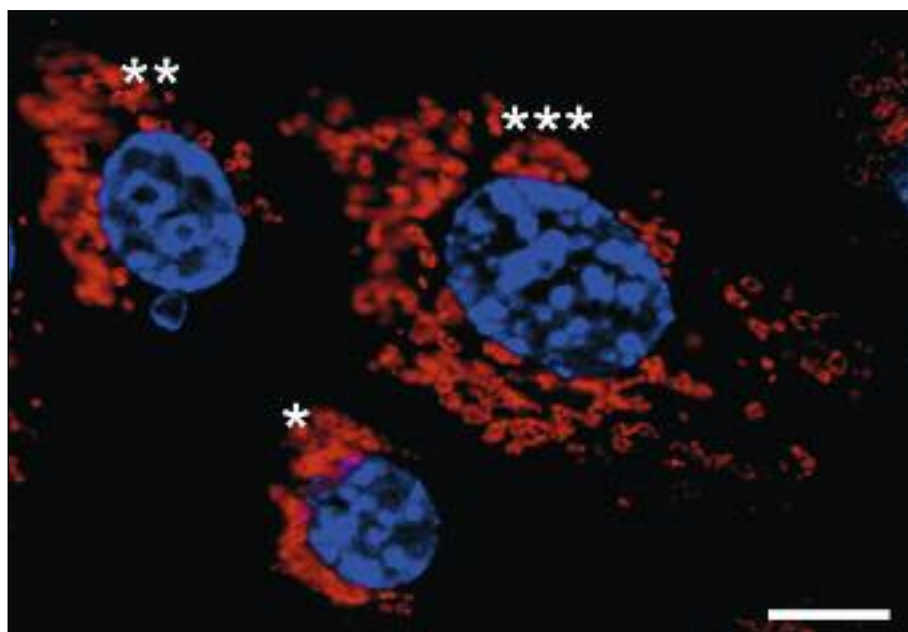
mutacija v genu CFRT (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ki določa protein za kloridni kanalček. Že pred 50 leti so ugotovili, da se sestava glikoproteinov pri bolnikih s cistično fibrozo razlikuje od zdravih oseb (41). Sedaj je znano, da se patogena bakterija *Pseudomonas aeruginosa* bolje veže na glikoproteine bolnikov s cistično fibrozo kot na glikoproteine zdravih oseb (42). Zato ima spremenjena glikozilacija pomemben vpliv tudi na patologijo te bolezni.

Molekularne povezave med spremembami v glikozilaciji proteinov in lipidov ter rakom, sladkorno boleznijo in cistično fibrozo so manj jasne kot pri zgoraj opisanih prirojenih motnjah. Vendar se pomen nepravilne glikozilacije v zadnjem desetletju šele odkriva in v prihodnosti pričakujemo odkritje večjega števila bolezni, ki so neposredno ali posredno posledica nepravilnosti v glikozilaciji in delovanju GA. Vsekakor bo ena izmed pomembnih nalog raziskav v prihodnosti odkriti »glikansko kodo«, tj. povezati specifično glikansko zaporedje s specifično biološko funkcijo.

PREOBLIKOVANJE GOLGIJEVEGA APARATA MED CELIČNO DIFERENCIACIJO

Med diferenciacijo celice pridobijo specifične morfološke in funkcionalne lastnosti. Vsa epiteljska tkiva so si podobna v glavnih strukturnih lastnostih, med seboj pa se v veliki meri razlikujejo po poteku diferenciacije, ki vodi v funkcionalno specializacijo določene epitelija (43).

V uroteliju, epiteliju v ledvični kotanji, sečevodih, sečnem mehurju in proksimalni sečnici, diferencirane celice sintetizirajo uroplakine (44). Uroplakini so transmembranski proteini, ki skupaj s tesnimi stiki zagotavljajo najtesnejšo pregrado v našem telesu, krvno-urinsko pregrado (45, 46). Njihova sinteza se začne v ER, v GA pa se dokončno oblikujejo. Temu procesu sledi tudi preoblikovanje GA. Med diferenciacijo urotelijskih celic se namreč GA preoblikuje iz osnovne oblike, zgrajene iz ene skladovnice cistern, razporejene ob celičnem jedru, v močno fragmentirano obliko, iz več skladovnic cistern, razporeje-



Slika 4. Oblike Golgijevega aparata v različno diferenciranih urotelijskih celicah in vitro. Fluorescenčna mikroskopija. Modra barva – jedra celic, rdeča barva – Golgijev aparat, * – osnovna oblika Golgijevega aparata, ** – prehodna oblika Golgijevega aparata, *** – fragmentirana oblika Golgijevega aparata. Merilce 10 μ m.

nih po celotni citoplazmi (slika 4) (24, 25, 47). Fragmentacija pericentrosomalnega GA je v diferenciranih urotelijskih celicah ključna za transport in enakomerno razporeditev uroplakinov po celotni apikalni plazmalemi urotelijskih celic (25).

Prav tako so znane spremembe v organiziranosti GA v urotelijskih celicah med embrionalnim razvojem. V 15. dnevu embrionalnega razvoja se GA nahaja v bazolateralnem delu površinskih urotelijskih celic in je slabo razvit. Število cistern GA se najbolj poveča v 17. dnevu embrionalnega razvoja, kar sovpada s povečano sintezo glikozaminoglikanov. S spremembo GA je torej povezana intenzivnost procesov diferenciacije, kot sta prestrukturiranje apikalne plazmaleme in sinteza površinskih glikozaminoglikanov (48). Spremembe v organizaciji GA med diferenciacijo so opazili tudi v epitelinih celicah očesne leče, mišičnih celicah in živčnih celicah (22, 49, 50). Kateri dejavniki določajo število cistern v GA in kateri vplivajo na reorganizacijo GA med diferenciacijo celic, še ni znano.

RAZGRADNJA GOLGIJEVEGA APARATA MED PROGRAMIRANO CELIČNO SMRTJO IN PRI NEVRODEGENERATIVNIH BOLEZNIH

Med programirano celično smrtjo (apoptozo) in tudi pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih, kot so Alzheimerjeva bolezen, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), Creutzfeldt-Jacobova bolezen in kortikobazalna degeneracija, se GA najprej fragmentira (podobno kot med celično delitvijo in celično diferenciacijo), nato pa dokončno razgradi. Fragmentacija GA je torej v teh primerih ireverzibilna (51).

Raziskavi Mukherjeeve in sodelavcev sta pokazali, da je fragmentacija GA v zgodnji fazi apoptoze neodvisna od citoskeletnih elementov, saj se za razliko od fragmentacije GA med celično delitvijo ali celično diferenciacijo začne že pred reorganizacijo aktinskih filamentov in mikrotubulov (52, 53). Vzrok za fragmentacijo GA so aktivne kaspaze (cisteinske proteaze), ki cepijo proteine GA (npr. golgin-160, GRASP65 (angl. *Golgi reassembly-stacking protein of 65 kDa*), p115, GM130 (angl. *Golgi*

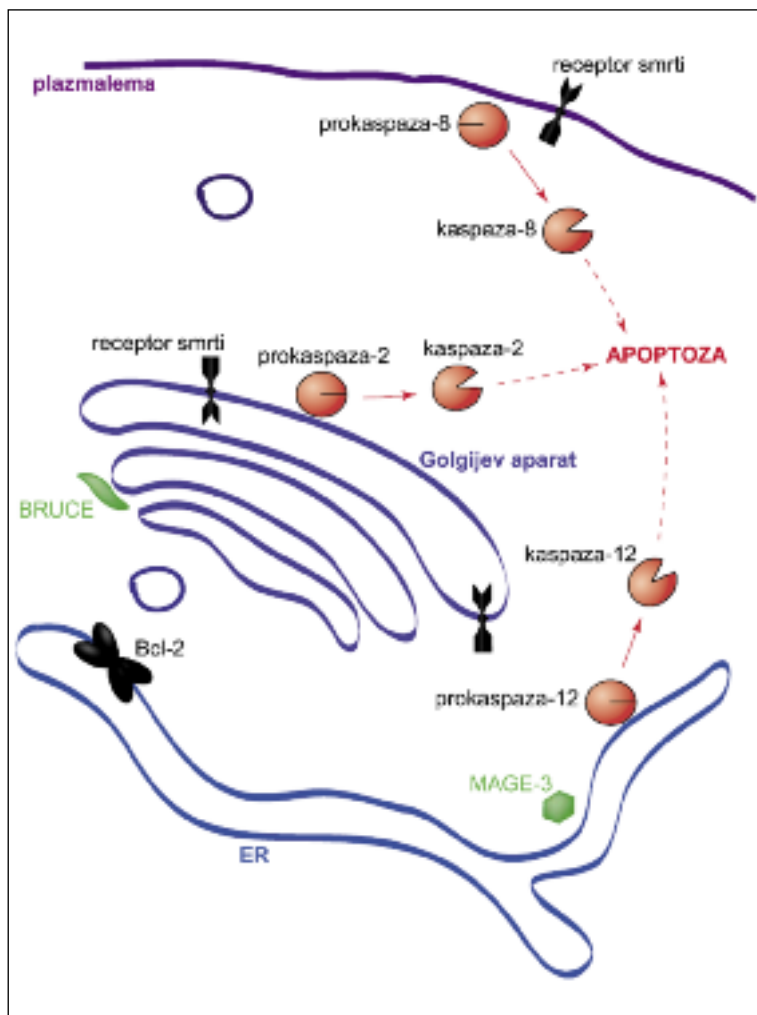
matrix protein of 130 kDa), giantin). Z razgradnjo golgina-160 in p115 sovpada tudi aktivacija poli ADP-ribozne polimeraze (angl. *poly adenosine diphosphate ribose polymerase*, PARP), ki je indikator in lahko tudi sprožilec apoptoze (54, 55). Iz tega lahko sklepamo, da je fragmentacija GA eden izmed prvih dogodkov v apoptozi, ki sovpada s spremembami v mitohondriju, npr. s sprostitvijo citokroma c. Šele v končni fazi apoptoze pride do morfoloških sprememb celičnega jedra in razgradnje citoskeleta (53).

Dosedanje raziskave kažejo, da je fragmentacija GA tudi zgodnja in ireverzibilna sprememba v nevrodegeneraciji. Povečano izražanje proteina GRASP65, ki povezuje cisterne GA, namreč lahko inhibira fragmentacijo GA in upočasni smrt nevronov (20, 56). Prav tako inhibicija mitohondrijske poti, ki vodi v celično smrt, zmanjša fragmentacijo GA. To odkritje kaže na povezanost in komunikacijo med celičnimi organeli ter vpliv GA na celično smrt. Po mnenju Gonatas in sodelavcev ter Nakagomija in sodelavcev GA deluje kot stikalo, ki sprejema notranje in zunanje signale in kontrolira vstop celice v apoptozo (51, 56).

GOLGIJEV APARAT IN NOVE OBLIKE ZDRAVLJENJA

Zaradi vloge GA v številnih celičnih procesih je GA primeren tudi kot tarča bioloških zdravil. V tako imenovani fotodinamični terapiji se v GA kopiči na svetlobo občutljivo barvilo cinkov ftalocianin (angl. *zinc phthalocyanine*, ZnPc). To barvilo ob osvetlitvi tvori reaktivne kisikove zvrsti (angl. *reactive oxygen species*, ROS), ki sprožijo apoptozo (57). To potrjuje, da se celična smrt ob uporabi fotodinamične terapije prične ravno v GA. Nedavne raziskave Fadela in sodelavcev na mišjih modelih *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da fotodinamična terapija z biološko razgradljivimi nanodelci, napolnjenimi z ZnPc, zmanjšuje velikost tumorjev in upočasnjuje njihovo rast (58).

Kot osrednji organel biosintetsko-sekretorne poti ima GA pomembno vlogo pri sprožitvi apoptoze (slika 5) (59). Čeprav vloga GA v celični smrti še ni popolnoma raziskana, že samo odkritje njegovega sodelovanja v procesu,



Slika 5. Vloga Golgijevega aparata v celični smrti. Plazmalema, Golgijev aparat in endoplazemski retikulum zaznavajo t. i. celični stres (npr. virusno okužbo, številne nepravilno zvite proteine in spremembe v endomembranah zaradi spremenjene lipidne sestave ali specifičnih interakcij transmembranskih proteinov). Če celica celičnega stresa ne more odstraniti ali napak popraviti, gre v apoptozo. Receptorji smrti, kot sta npr. receptor Fas in TNFR-1, so na plazmali in membranah GA in lahko preko kaspaze-8 ali kaspaze-2 sprožijo apoptozo. Anti-apoptotski protein Bcl-2 na membranah ER regulira koncentracijo kalcija v ER. Če se zaloge kalcija v ER močno zmanjšajo, se aktivirajo kaspaze-12, ki sprožijo apoptozo. BRUCE inhibira aktivacijo kaspaze-2 in MAGE-3 inhibira aktivacijo kaspaze-12. Sprožilci apoptoze so obarvani rdeče, njihovi inhibitorji pa zeleno. Receptorji smrti in proteini družine Bcl-2 so lahko proapoptotski ali antiapoptotski, odvisno od tipa proteina in vzroka aktivacije. Bcl-2 – angl. B-cell lymphoma 2, BRUCE – angl. baculoviral IAP (inhibitor of apoptosis) repeat-containing ubiquitin-conjugating enzyme, ER – endoplazemski retikulum, GA – Golgijev aparat, MAGE-3 – angl. melanoma-associated antigen-3, TNFR-1 – angl. tumor necrosis factor receptor-1.

daje upanje za odkritje celotne sheme poti, ki vodi v celično smrt. Odpirajo se tudi nove možnosti reguliranja ter nadzorovanja celične smrti in posledično zdravljenja mnogih bolezni.

ZAKLJUČEK

Dosedanje raziskave so potrdile vlogo GA v številnih celičnih procesih in boleznih. Mnogo raziskav tudi potrjuje, da GA lahko zrna-

va spremembe zunaj in znotraj celice. Vloga GA v vodenju celic v celično smrt ima velik klinični potencial pri zdravljenju različnih bolezni. GA je namreč potencialna tarča za zdravilne učinkovine, ki bi jih v prihodnosti lahko uporabili v boju proti rakavim in drugim obolenjem. Zato je za učinkovitejše odkrivanje in zdravljenje bolezni, poveza-

nih z GA, razumevanje njegovega delovanja zelo pomembno.

ZAHVALA

Avtorici se zahvaljujeva prof. dr. Kristijanu Jezerniku in mag. Martini Bürger Lazar za koristne predloge pri pisanju članka.

LITERATURA

1. Farquhar MG, Palade GE. The Golgi apparatus: 100 years of progress and controversy. *Trends Cell Biol.* 1998; 8 (1): 2–10.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell.* 5th ed. New York: Garland Science; 2008. p. 908–1400.
3. Polishchuk RS, Mironov AA. Structural aspects of Golgi function. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61 (2): 146–58.
4. Rabouille C, Hui N, Hunte F, et al. Mapping the distribution of Golgi enzymes involved in the construction of complex oligosaccharides. *J Cell Sci.* 1995; 108 (Pt 4): 1617–27.
5. Reynders E, Foulquier F, Annaert W, et al. How Golgi glycosylation meets and needs trafficking: the case of the COG complex. *Glycobiology.* 2011; 21 (7): 853–63.
6. Appenzeller-Herzog C, Hauri HP. The ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC): in search of its identity and function. *J Cell Sci.* 2006; 119 (Pt 11): 2173–83.
7. Machamer CE. Targeting and retention of Golgi membrane proteins. *Curr Opin Cell Biol.* 1993; 5 (4): 606–12.
8. Nilsson T, Warren G. Retention and retrieval in the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus. *Curr Opin Cell Biol.* 1994; 6 (4): 517–21.
9. Rothman JE, Miller R, Urbani LJ. Intercompartmental transport in the Golgi complex is a dissociative process: facile transfer of membrane protein between two Golgi populations. *J Cell Biol.* 1984; 99 (1 Pt 1): 260–71.
10. McNew JA, Parlati F, Fukuda R, et al. Compartmental specificity of cellular membrane fusion encoded in SNARE proteins. *Nature.* 2000; 407 (6801): 153–9.
11. Trucco A, Polishchuk RS, Martella A, et al. Secretory traffic triggers the formation of tubular continuities across Golgi sub-compartments. *Nat Cell Biol.* 2004; 6 (11): 1071–81.
12. Mironov A Jr, Luini A, Mironov A. A synthetic model of intra-Golgi traffic. *FASEB J.* 1998; 12 (2): 249–52.
13. Luini A, Mironov AA, De Matteis MA, et al. The morpho-functional organization of secretory traffic. Here today, where tomorrow? *Med Secoli.* 2007; 19 (1): 29–54.
14. Farquhar MG. Progress in unraveling pathways of Golgi traffic. *Annu Rev Cell Biol.* 1985; 1: 447–88.
15. Mironov AA, Beznoussenko GV, Polishchuk RS, et al. Intra-Golgi transport: a way to a new paradigm? *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1744 (3): 340–50.
16. Ellgaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4 (3): 181–91.
17. Mironov A, Pavelka M. The Golgi apparatus. New York: Springer; 2008. p. 16–39, 585.
18. Gusarova V, Seo J, Sullivan ML, et al. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformation changes in apolipoprotein B, but is not dependent on apolipoprotein E. *J Biol Chem.* 2007; 282 (27): 19453–62.
19. Helms JB, Helms-Brons D, Brügger B, et al. A putative heterotrimeric G protein inhibits the fusion of COPI-coated vesicles. Segregation of heterotrimeric G proteins from COPI-coated vesicles. *J Biol Chem.* 1998; 273 (24): 15203–8.
20. Lane JD, Lucocq J, Pryde J, et al. Caspase-mediated cleavage of the stacking protein GRASP65 is required for Golgi fragmentation during apoptosis. *J Cell Biol.* 2002; 156 (3): 495–509.
21. Bivona TG, Pérez De Castro I, Ahearn IM, et al. Phospholipase Cgamma activates Ras on the Golgi apparatus by means of RasGRP1. *Nature.* 2003; 424 (6949): 694–8.
22. Yadav S, Linstedt AD. Golgi positioning. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3 (5).
23. Hudoklin S, Zupančič D, Romih R. Maturation of the Golgi apparatus in urothelial cells. *Cell Tissue Res.* 2009; 336 (3): 453–63.

24. Višnjak T. Fiziološke in strukturne spremembe v urotelijskih celicah in vitro med diferenciacijo [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
25. Kreft ME, Di Giandomenico D, Beznoussenko GV, et al. Golgi apparatus fragmentation as a mechanism responsible for uniform delivery of uroplakins to the apical plasma membrane of uroepithelial cells. *Biol Cell*. 2010; 102 (11): 593–607.
26. Ungar D. Golgi linked protein glycosylation and associated diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2009; 20 (7): 762–9.
27. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34 (4): 853–8.
28. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyck M, Casaer P, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res*. 1980; 14: 179.
29. Morava E, Lefeber D. CDG – an update. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34 (4): 847–8.
30. Aeby M, Helenius A, Schenk B, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes become congenital disorders of glycosylation: an updated nomenclature for CDG. First International Workshop on CDGS. *Glycoconj J*. 1999; 16 (11): 669–71.
31. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103 (10): 3764–9.
32. Hansske B, Thiel C, Lübke T, et al. Deficiency of UDP-galactose 4-epimerase causes the congenital disorders of glycosylation type IIId. *J Clin Invest*. 2002; 109 (6): 725–33.
33. Tan J, Dunn J, Jaeken J, et al. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am J Hum Genet*. 1996; 59 (4): 810–7.
34. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet*. 2000; 66 (6): 1744–56.
35. Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complementation cloning identifies CDC-11c, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet*. 2001; 28 (1): 73–6.
36. Foulquier F, Ungar D, Rexnders E, et al. A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role of the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation. *Hum Mol Genet*. 2007; 16 (7): 717–30.
37. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat Genet*. 2008; 40 (1): 32–4.
38. Van Beek P, Smets LA, Emmelot P. Changed surface glycoprotein as a marker of malignancy in human leukaemic cells. *Nature*. 1975; 253 (5491): 457–60.
39. Le Marer N, Stéhelin D. High alpha-2,6-sialylation of N-acetylglucosamine sequences in rat-transformed rat fibroblasts correlates with high invasive potential. *Glycobiology*. 1995; 5 (2): 219–26.
40. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell*. 2005; 123 (7): 1307–21.
41. Dische Z, Di Sant'Agnese P, Pallavicini C, et al. Composition of mucoprotein fractions from duodenal fluid of patients with cystic fibrosis of the pancreas and from control. *Pediatrics*. 1959; 24 (1): 74–91.
42. Schulz BL, Sloane AJ, Robinson LJ, et al. Glycosylation of sputum mucins is altered in cystic fibrosis patients. *Glycobiology*. 2007; 17 (7): 698–712.
43. Wang JH, Redmond HP, Watson RW, et al. Mechanisms involved in the induction of human endothelial cell necrosis. *Cell Immunol*. 1996; 168 (1): 91–9.
44. Romih R, Korošec P, de Mello W Jr, et al. Differentiation of the epithelial cells in the urinary tract. *Cell Tissue Res*. 2005; 320 (2): 259–68.
45. Jezernik K., Kreft ME. Tesnostične pregrade v našem telesu. *Med Razgl*. 2010; 49 (1): 51–62.
46. Kreft ME, Hudoklin S, Jezernik K, et al. Formation and maintenance of blood-urine barrier in urothelium. *Protoplasma*. 2010; 246 (1–4): 3–14.
47. Hudoklin S, Zupančič D, Romih R. Maturation of the Golgi apparatus in urothelial cells. *Cell Tissue Res*. 2009; 336 (3): 453–63.
48. Pšeničnik M, Jezernik K. The role of the Golgi apparatus during terminal differentiation of mouse urothelial surface cells. *Eur J Histochem*. 2000; 44 (4): 345–51.
49. Bassnett S. The fate of the Golgi apparatus and the endoplasmic reticulum during lens fiber cell differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36 (9): 1793–803.
50. Lu Z, Joseph D, Bugnard E, et al. Golgi complex reorganisation during muscle differentiation: visualization in living cells and mechanism. *Mol Biol Cell*. 2001; 12 (4): 795–808.
51. Gonatas NK, Stieber A, Gonatas JO. Fragmentation of the Golgi apparatus in neurodegenerative diseases and cell death. *J Neurol Sci*. 2006; 246 (1–2): 21–30.

52. Mukherjee S, Chui R, Leung SM, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus: an early apoptotic event independent of the cytoskeleton. *Traffic*. 2007; 8 (4): 369–78.
53. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005; 365 (9460): 687–701.
54. Mancini M, Machamer CE, Roy S, et al. Caspase-2 is localized at the Golgi complex and cleaves Golgin-160 during apoptosis. *J Cell Biol*. 2000; 149 (3): 603–12.
55. Chiu R, Novikov L, Mukherjee S, et al. A caspase cleavage fragment of p115 induces fragmentation of the Golgi apparatus and apoptosis. *J Cell Biol*. 2002; 159 (4): 637–48.
56. Nakagomi S, Barsoum MJ, Bossy-Wetzel E, et al. A Golgi fragmentation pathway in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2008; 29 (2): 221–31.
57. Fabris C, Valduga G, Miotto G, et al. Photosensitization with zinc (II) phthalocyanine as a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *Cancer Res*. 2001; 61 (20): 7495–500.
58. Fadel M, Kassab K, Fadeel DA. Zinc phthalocyanine-loaded PLGA biodegradable nanoparticles for photodynamic therapy in tumor-bearing mice. *Lasers Med Sci*. 2010; 25 (2): 283–92.
59. Maag RS, Stuart WH, Machamer CE. Death from within: apoptosis and the secretory pathway. *Curr Opin Cell Biol*. 2003; 15: 456–61.

Prispelo 1. 3. 2012

Ne le za zdravje. Skrbimo za



Prizadevamo si za dobrobit človeka. Zato ljudem po vsem svetu zagotavljamo inovativna zdravila, cepiva in veterinarske izdelke.

Znamo prisluhniti bolnikom, zdravnikom in ostalim partnerjem. Njihove potrebe nas vodijo pri iskanju in zagotavljanju rešitev, ki na področje varovanja zdravja prinašajo napredek.

Smo ponosni zlati donator ambulante s posvetovalnico za osebe brez urejenega zdravstvenega zavarovanja ProBono.*

Več o našem delu na www.msd.si.



Sara Sajko¹, Marija Sollner Dolenc²

Vzroki in posledice pomanjkanja vitamina D

Causes and Consequences of Vitamin D Deficiency

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, pomanjkanje, polimorfizmi, kosti, rak, imunski sistem, hipertenzija

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, vpleten v regulacijo homeostaze kalcija, metabolične poti glukoze in ekspresije renina, sposoben pa je tudi imunomodulacije ter ima protirakavo delovanje. Na določenih geografskih širinah je preskrbljenost prebivalstva z vitaminom D zaradi omejene količine ultravijoličnih žarkov B neustrezna, zato se poraja vprašanje, katere koncentracije vitamina D lahko zadostijo osnovnim potrebam človeškega telesa, ter predvsem, kolikšni so primerni odmerki, da preprečimo njegovo pomanjkanje. Le-to naj bi nastopilo, ko koncentracija merjenega serumskega 25-hidroksivitamina D pade pod 75 nmol/l. Namen članka je opozoriti, kako preprosta je pot, da si zagotovimo ustrezno koncentracijo vitamina D v telesu, ter poleg znanih motenj v izgradnji kostnine (rahitis, osteoporoza), ki nastanejo zaradi njegovega pomanjkanja, osvetliti vlogo vitamina D v mehanizmi nastanka nekaterih drugih bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, deficiency, polymorphisms, bones, cancer, immune system, hypertension

Vitamin D is a fat-soluble vitamin involved in the regulation of calcium homeostasis, glucose metabolic pathway and renin expression. It is also capable of immunomodulation and anti-carcinogenic activity. Vitamin D status of inhabitants at some geographical latitudes is insufficient because of limited ultraviolet-B radiation. The question that arises from this is what the appropriate vitamin D concentration for maintaining health is and how much dosage is needed to prevent its deficiency. When measuring 25-hydroxyvitamin D, insufficiency starts at levels lower than 75 nmol/l. The purpose of this review is to inform how simple it is to provide the appropriate body amount of vitamin D as well as to elucidate vitamin D involvement in mechanisms of some other diseases besides its well-known roles in bone remodeling disorders (e.g. rickets, osteoporosis).

¹ Sara Sajko, štud., Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 5, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; marija.sollner@ffa.uni-lj.si

UVOD

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, nujno potreben za vzdrževanje normalne presnove kalcija in fosforja v telesu (1). Za njegov obstoj vemo od zgodnjega 20. stoletja, ko so odkrili protirahitično učinkovanje ribjega olja (1). Vitamin D je po kemijski zgradbi sekosteroid oz. ciklopentanoperhidrofenantren, ki ima dve obliki (2). To sta vitamin D₂ (ergokalciferol) in D₃ (holekalciferol), ki sta brez nadaljnje pretvorbe neaktivna (1, 3, 4). Vitamin D₃ nastaja pod vplivom ultravijoličnih žarkov B (UVB) v epidermisu, lahko pa ga zaužijemo tudi s hrano (sladkovodne in morske ribe, ribje olje, rumenjaki, jetra, z vitaminom D₃ obogatena hrana) (1–5). Vitamin D₂ nasprotno v telo vnašamo izključno z uživanjem rastlinske hrane ter z njim obogatene hrane (npr. mleka) (3, 6, 7). Ker je vitamina D v naravi relativno malo, je na voljo tudi v obliki prehranskih dopolnil. Najpogostejši odmerek je 400 internacionalnih enot (IE), kar pomeni 10 µg vitamina, ki pa lahko zaradi nekaterih stanj v telesu naraste tudi do 2.000 IE (3). Potreba po uživanju dodatnega vitamina D in pomembnost preživljanja prostega časa na soncu bosta obravnavani v nadaljevanju.

Sinteza vitamina D₃ v epidermisu

Sinteza vitamina D₃ v epidermisu je odvisna od intenzitete sevanja UVB-žarkov (dolžine 290–315 nm), intenziteta sevanja pa je odvisna od nadmorske višine, geografske lege, letnega časa, dela dneva, v katerem smo sevanju izpostavljeni, trajanja in površine izpostavljenosti, pa tudi od okoljskih dejavnikov, kot so onesnaženost ozračja, oblačnost in debelina ozonskega plašča nad nami (1, 5, 8). Izhodna spojina za nastanek vitamina D₃ v epidermisu je 7-dehidroholesterol, ki se pod vplivom UVB-sevanja pretvori v previtamin D₃, iz katerega nato pod vplivom toplote nastane vitamin D₃ (1, 4, 5). Sinteza v epidermisu je glavna pot, po kateri je naš organizem preskrbljen z vitaminom D₃, njena velika prednost pred uživanjem eksogenega vitamina D₃ pa je, da pri izpostavljenosti UVB-sevanju ne prihaja do prekomernega nastanka holekalciferola. Previtamin D₃, ki se ne porabi za nastanek vitamina D₃, namreč ne vstopa v krvni obtok,

ampak izomerizira v biološko neaktivne fotoizomere, kot sta npr. tahisterol in lumisterol (1, 9). Sinteza vitamina D₃ v epidermisu je okrnjena, kadar gre za posameznike z večjo vsebnostjo kožnega pigmenta melanina (npr. temnopolta rasa), kadar oseba uporablja sončno kremo z zaščitnim faktorjem ali pa je popolnoma zakrita (povezano z oblačnimi in verskimi navadami) (8, 10, 11).

Metabolizem in delovanje vitamina D

Obe obliki vitamina D sta podvrženi enaki metabolični poti. Kot že omenjeno, je zaužiti ali v epidermisu nastali vitamin D biološko neaktiven; aktivne oblike so njegovi presnovki. Presnova zajema dva glavna koraka, in sicer prvo hidroksilacijo v jetrih ter drugo hidroksilacijo v ledvicah (1–3, 5, 9, 12). Vitamin D₃, nastal v epidermisu, se sprosti iz celičnih membran in se veže na vitamin D-vezavni protein (angl. *vitamin D-binding protein*, DBP), na DBP pa se vezeta tudi zaužita in nato iz gastrointestinalnega trakta absorbirana vitamina D₃ ter D₂ (5, 9, 12). DBP predstavlja transportni protein vitamina D v serumu (5). Nanj vezani vitamin D potuje v jetra, lahko pa ga zaradi topnosti v maščobah privzamejo adipociti ter ga shranijo za daljši čas (1, 3, 5, 9). V primeru, da se vitamin D prenese v jetra, tam poteče hidroksilacija na atomu C 25 s pomočjo ene ali več vitamin D 25-hidroksilaz – CYP2R1, CYP2D11 in CYP2D25 (5). Gre za prvi korak v procesu aktivacije vitamina D, saj tako v jetrih nastane 25-hidroksivitamin D₃, imenovan tudi kalcidiol (v nadaljevanju 25(OH)D₃) (3, 5–7, 9, 13). To je najbolj zastopana oblika vitamina D v krvi, ki pa še ni biološko aktivna (9, 12). Tudi 25(OH)D₃ se veže na DBP in se tako prenese v ledvice. Drugi korak, tj. hidroksilacija na atomu C 1, poteče v celicah proksimalnih tubulov, kamor 25(OH)D₃ vstopi z endocitozo preko receptorja magalina (5). Za hidroksilacijo je odgovorna 1α-hidroksilaza (natančneje P450 monooksigenaza 25(OH)D₃ 1α-hidroksilaza, znana tudi kot CYP27B1), ki 25(OH)D₃ pretvori v kalcitriol (5, 11). Kalcitriol oz. 1,25-dihidroksivitamin D₃ (v nadaljevanju 1,25(OH)₂D₃) je biološko aktivna oblika vitamina D in je odgovoren za večino funkcij, ki pripadajo vitaminu D (1–3, 5, 9).

1,25(OH) $_2$ D $_3$ deluje kot hormon, ki pospešuje absorpcijo kalcija v prebavilih ter stimulira diferenciacijo in aktivacijo osteoblastov in osteoklastov v kosteh, zavira pa delovanje paratiroidnega hormona (PTH) (3, 6, 7, 9, 11, 13). Poleg homeostaze kalcija in fosforja ter izgradnje, resorpcije in mineralizacije kosti igra vitamin D pomembno vlogo tudi pri vzdrževanju nevromuskularne vzdražnosti (11).

Delovanje 1,25(OH) $_2$ D $_3$ je odvisno od njegove vezave na receptor za vitamin D, t. i. VDR (angl. *vitamin D receptor*) (1, 2, 11, 12). VDR so fosfoproteini iz družine jedrnih receptorjev, ki delujejo kot od liganda odvisni transkripcijski faktorji (2). Specifični so za 1,25(OH) $_2$ D $_3$, ki ga vežejo z visoko afiniteto in se nahajajo na celicah distalnih tubulov, saj tam poteka reabsorpcija kalcija iz urina (11, 12). Ker je znanih več različnih vlog in načinov delovanja 1,25(OH) $_2$ D $_3$, lahko iz tega sklepamo, da so tudi VDR razporejeni po različnih vrstah telesnih celic; poleg tarčnih organov, ki so kosti, tanko črevesje in ledvice, jih najdemo še v srčnomišičnih celicah, gladki žilni mišičnini, endotelijskih celicah, želodcu, trebušni slinavki, možganih, koži, spolnih žlezah in celicah imunskega sistema (1, 2, 11). Nivo izražanja VDR v celicah je nadzorovan preko glukokortikoidov, estrogenov, retinoidov, živahnosti celične proliferacije in celične transformacije (2). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ deluje tako, da ob tarčni celici disociira iz kompleksa DBP, nato vstopi v celico in se v njenem jedru veže na VDR. V naravi VDR je, da tvori heterodimere z retinoidnim receptorjem RXR (angl. *retinoid X receptor*), saj si tako zagotovi specifično in visoko afinitetno interakcijo z DNA. VDR in RXR tvorita dimer, na katerega je sedaj vezan tudi 1,25(OH) $_2$ D $_3$, celoten kompleks pa se preko VDR-RXR veže na vitamin D – odzivni element na DNA (angl. *vitamin D-responsive element*, VDRE). Slednji lahko deluje bodisi pospeševalno bodisi zaviralno na transkripcijo tarčnega gena za vitamin D (2, 6, 12).

Vitamin D je močno povezan z delovanjem PTH. Naloga PTH je povečati ekskrecijo fosfata z urinom (oz. zmanjšati njegovo reabsorpcijo), spodbujati raztapljanje hidroksiapatita (in s tem sproščati kalcij, shranjen v kosteh, v obtok), zvečati absorpcijo kalcija in fosfata v prebavilih (slednje posredno pre-

ko učinkov vitamina D), zvečati reabsorpcijo kalcija in magnezija v distalnih tubulih in spodbujati aktivnost 1 α -hidroksilaze v ledvicah (pospešuje namreč njeno transkripcijo) (12, 14). 1 α -hidroksilazo, encim, ki katalizira nastanek najaktivnejše oblike vitamina D, spodbujajo nizke koncentracije serumskega kalcija, PTH in fosfata, zavira pa jo fibroblastni rastni faktor 23 (angl. *fibroblast growth factor* 23, FGF23), produkt osteocitov (3, 5). Ko raven 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ustrezno naraste, le-ta zavira PTH neposredno in posredno (11). Med PTH in vitaminom D torej obstaja negativna povratna zanka (12). Ko se na VDR v celicah obščitnic veže 1,25(OH) $_2$ D $_3$, ti molekuli tvorita dimer, ki se veže na promotor gena za PTH, in sicer na njegov negativni odzivni del. Na ta način prisotnost 1,25(OH) $_2$ D $_3$ neposredno omejuje izločanje PTH, saj zmanjšuje aktivnost obščitničnih žlez. Pri posrednem zaviranju PTH pa gre za povišano koncentracijo serumskega kalcija, ki jo zaznajo receptorji na glavnih celicah obščitničnih žlez. Tudi v tem primeru se sproži znotrajcelična kaskada signalov, ki privede do zmanjšane transkripcije gena za PTH in posledično zavrtja sinteze in izločanja PTH (5, 11, 12). Aktivnost osteoblastov, ki z odlaganjem kalcija in fosfata tvorijo kostnino, je uravnavana z nivojem PTH in vitamina D (12). Pri tem osteoblasti izločajo biokemične signale, ki osteoklaste, ki za razliko od osteoblastov, receptorjev za PTH ne vsebujejo, spodbudijo k resorpciji kostnine in sproščanju kalcija in fosfata v kri (11, 12).

Kljub temu da imajo v regulaciji sinteze in delovanja vitamina D zelo pomembno vlogo PTH ter serumski koncentraciji kalcija in fosfata, pa ima največji pomen pri tem hidroksilacija v ledvicah (12). V ledvicah poleg 1 α -hidroksilaze namreč obstaja tudi 24-hidroksilaza (CYP24), ki lahko hidroksilira tako 25(OH)D $_3$ kot tudi 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (5, 9). Kadar ima 24-hidroksilaza na voljo zadostno količino 25(OH)D $_3$, bo le-tega pretvarjala v 24,25-dihidroksivitamin D $_3$, ki je manj aktivna oblika vitamina D $_3$. Kadar pa bo 25(OH)D $_3$ na razpolago manj, bo delovala predvsem 1 α -hidroksilaza in nastajal bo 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (12). Eden izmed vidikov regulacije nastajanja najaktivnejše oblike vitamina D, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, s 24-hidroksilazo je tudi ta, da je njen favorizirani substrat prav 1,25(OH) $_2$ D $_3$, kar pomeni, da z njegovo hidroks-

silacijo omejuje oskrbo tarčnih celic z le-tem. Produkt hidroksilacije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ s 24-hidroksilazo je $1,24,25\text{-trihidroksivitamin D}_3$, ki se nato v procesu oksidacije in cepitve stranske verige pretvori v kalcitrojsko kislino, to pa izločimo (5).

Tudi afiniteta vezave različnih oblik vitamina D na DBP ima svoj doprinos k regulaciji aktivnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Presnovki vitamina D se v plazmi vežejo na DBP in albumin. Aktivni ostanejo le tisti, ki se vezavi izognejo, pri čemer velja, da je presnovek, vezan na albumin, zaradi nizke afinitete vezave praktično enakovreden prosti (aktivni) frakciji (15). DBP lahko veže vse oblike oz. presnovke vitamina D, največjo afiniteto vezave pa ima do $25(\text{OH})\text{D}_3$. To po eni strani pomeni, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v veliki meri ostaja prost (aktiven) in tako dostopen receptorjem na tarčnih celicah, po drugi strani pa je ravno nizka afiniteta vezave $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na DBP lahko kriva za toksično delovanje presežnega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (12, 15).

POMANJKANJE VITAMINA D

Merjenje, priporočene vrednosti in opredelitev pomanjkanja vitamina D

Za oceno statusa vitamina D je zaradi svoje stabilnosti in razpolovne dobe (približno tri tedne) najprimernejši $25(\text{OH})\text{D}$, ki ga merimo v serumu in na ta način dobimo vpogled v stanje preskrbljenosti telesa z vitaminom D. Metode, ki se pri tem uporabljajo, so radioimunski, kemiluminiscenčni in kompetitivni protein – vezavni testi, uporablja pa se tudi tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) ter tekočinska kromatografija, sklopljena z masnim spektrometrom. Slednja je izmed naštetih metod edina, ki razlikuje $25(\text{OH})\text{D}_2$ in $25(\text{OH})\text{D}_3$. Status vitamina D v končni fazi tako predstavlja vsota obeh oblik $25(\text{OH})\text{D}$, pri čemer pa se moramo zavedati, da nekateri testi podajajo višje rezultate od ostalih (npr. kemiluminiscenčni in kompetitivni protein-vezavni testi) (3).

V grobem ločimo tri stanja preskrbljenosti, in sicer pomanjkanje, nezadostno in zadostno preskrbljenost. V literaturi pogostokrat naletimo na različne priporočene vrednosti, ki pa se kot optimalne povečini gibljejo oko-

li 75 nmol/l (30 ng/ml) in več; nekateri stanje ustreznosti opredelijo že pri 50 nmol/l (20 ng/ml) in več (1, 3, 8, 16–22). Merilo pri določevanju priporočene vrednosti je tista koncentracija vitamina D, ki še ne povzroči dviga PTH; ta pa se po tej »opredelitvi« naha-ja pri 80 nmol/l (19). Za nezadostno preskrbljenost smatramo koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ v območju 52–72 nmol/l oz. 50(55)–75 nmol/l (1, 21, 23). Pomanjkanje vitamina D se v splošnem začne pri koncentracijah, nižjih od 50 nmol/l oz. nižjih od 75–55 nmol/l (1, 21, 23–27). Kot je razvidno, natančna meja med fiziološko koncentracijo in pomanjkanjem še ni dorečena. Serumsko koncentracijo vitamina D po mednarodnem sistemu enot podajamo v nmol/l, pri preračunavanju iz ng/ml pa uporabimo faktor 2,496 (27).

Dejavniki, ki vplivajo na pomanjkanje vitamina D

Izpostavljenost soncu in posledično nastajanje vitamina D v epidermisu je veliko bolj učinkovito, kot pa vnos vitamina D po oralni poti, pri čemer pa pri obeh načinih prihaja do opaznih razlik med posamezniki, saj se razlikujejo po rasi, telesni teži, telesni aktivnosti, zdravstvenem stanju, starosti, spolu, izpostavljenosti soncu in navadah prehranjevanja. Pomemben vpliv imajo tudi polimorfizmi genov, ki so vključeni v metabolizem vitamina D (1, 3, 8–12, 20, 26, 28).

Vpliv sončne svetlobe, zaščitnih sredstev in kožne pigmentacije

Ustrezno količino vitamina D si najlažje zagotovimo tako, da del vsakdana preživimo na soncu (3, 22, 25). Epidermalna sinteza vitamina D se začne, ko smo izpostavljeni sončni svetlobi jakosti 200 J/m^2 , ki je potrebna za nastanek rahle rdečice (podatki variirajo glede na tip kože ter UV-indeks) (8, 22). Raziskave kažejo, da v praksi to pomeni dnevno izpostavljenost 16–20 minut v spomladanskem in poletnem času, medtem ko bi pozimi morali na soncu preživeti kar ves dan (8, 22). Če predpostavimo, da sodoben način življenja, sploh v zimskih mesecih, onemogoča tako obilno izpostavljenost sončni svetlobi, lahko sklepamo na znatno razliko v preskrbljenosti z vitaminom D glede na letni čas, kar

potrjujeta tudi študiji, opravljeni v Trømsu leta 1994 in 2008 (29). Poleg jakosti sončne svetlobe ima velik vpliv na sintezo vitamina D tudi odbojnost sončne svetlobe od kože, ki se med rasami bistveno razlikuje; najmanjšo odbojnost opazimo pri črnski rasi (8). Za ljudi afriškega porekla je značilno največje pomanjkanje vitamina D, vzrok za to pa predstavlja melanin, ki ga je v njihovi koži bistveno več kot pri ljudeh bele rase (1, 9–12). Melanin je problematičen zato, ker s 7-dehidroholesterolom tekmuje za absorpcijo UVB-sevanja (9, 12). Posledično je epidermalna sinteza pri večji pigmentaciji manjša (lahko celo za 99,9%), rešitev pa predstavlja od 10 do 50-kratna večja izpostavljenost soncu (1, 11). Podobne so posledice uporabe takšnih krem z zaščitnim faktorjem, ki prav tako učinkovito absorbirajo UVB-žarke; tako naj bi se pri redni uporabi sončne kreme z zaščitnim faktorjem 8 sinteza vitamina D v epidermisu zmanjšala za 95 %, pri faktorju 15 pa kar za 99 % (1, 9, 11). K uporabi sončnih krem in drugačnih oblik zaščite proti soncu (npr. senčnik) so še posebej nagnjene ženske, zato je pri njih prevalenca pomanjkanja vitamina D v primerjavi z moškimi višja (28). Tudi izbira tekstila ni zanemarljiva; bombažna in lanena oblačila prepuščajo mnogo več UV-sevanja, kot pa volnena, najlonska, poliestrska in svilen (9).

Vpliv starosti in debelosti

Starost je dejavnik, ki močno vpliva na upad vitamina D v telesu (29). V epidermisu starostnikov se zniža raven 7-dehidrosterola, poleg tega pa sta okrnjena njihova telesna aktivnost in z njo dostikrat povezano preživljanje časa na prostem (1). S starostjo slabi absorpcija kalcija iz gastrointestinalnega trakta, pa tudi aktivnost 1α -hidroksilaze, kar se kaže v manjši sposobnosti ledvic za pretvarjanje $25(\text{OH})\text{D}_3$ v $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1, 5, 12). Nasprotno se poveča izražanje gena za 24-hidroksilazo, prav tako je povečano tudi izločanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (25). Kljub temu da je pomanjkanje vitamina D skoraj »rezervirano« za starejšo populacijo, pa je zaradi navade mlajših generacij, da dobršen del dneva preživijo pred televizijskimi in računalniškimi ekrani, generacijski razkorak čedalje manjši (12). Tudi debeli ljudje izkazujejo precejšnjo mero pomanjkanja vitamina D (1, 9, 25, 29). Vitamin D se kot lipofilna

molekula skladišči v adipocitih z namenom, da se v času, ko je njegova epidermalna sinteza zmanjšana (pozimi), od tam sprošča v obtok. Zaradi večje vsebnosti podkožnega maščevja je pri debelih ljudeh sproščanje vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) v obtok oteženo, z drugimi besedami, zmanjšana je njegova razpoložljivost in zato je serumska koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ kljub zadostnim zalogam prenizka (9).

Faktor genetske variabilnosti

V različnih študijah je bilo ugotovljeno, da na status vitamina D vplivajo številne mutacije genov, vpletenih v metabolizem vitamina D, ter tudi polimorfizmi posameznih nukleotidov (angl. *single-nucleotide polymorphisms*, SNP) v njihovi bližini. Primeri so naslednji: mutacije v genu za 1α -hidroksilazo, SNP-ji na lokusih, ki vsebujejo gene *CYP2R1*, *CYP24A1*, *GC* ali *DHCR7* (vključen v sintezo holesterola) in mutacije v genu *VDR* (5, 26, 30).

Mutacije genov, vključenih v hidroksilacijo vitamina D, ter polimorfizmi posameznih nukleotidov v njihovi bližini

Eden izmed možnih vzrokov za klasične znake pomanjkanja vitamina D je lahko homozigotna mutacija v genu za encim *CYP2R1* (tj. jetrni mikrosomalni encim, potreben za hidroksilacijo $\text{C}25$) oz. SNP, najden v lokusu, kjer se ta gen nahaja (5, 30). Mutiran je lahko tudi gen, ki kodira 1α -hidroksilazo (*CYP27B1*), pri čemer gre za heterogene mutacije, ki privedejo do zmanjšane aktivnosti ali neaktivnosti tega encima zaradi njegove spremenjene domene, ki veže hem. Govorimo o drugačnosmiselnih mutacijah, delecijah, duplikacijah in spremembah na mestih izrezovanja intronov. Posledica teh mutacij je onemogočena sinteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, bolezen (pomanjkanje 1α -hidroksilaze) pa imenujemo od vitamina D odvisni rahitis tip 1 (30). SNP so opazili tudi v bližini gena za 24-hidroksilazo (*CYP24A*) (26).

Polimorfizmi posameznih nukleotidov v bližini gena *GC*

GC je gen, ki kodira DBP. V lokusu, ki vsebuje *GC*, se lahko pojavijo SNP-ji, ki imajo za posledico kvantitativne in kvalitativne spremembe DBP-ja. Manjši nivo DBP-ja oz. njegova okrnjeno delovanje se po eni strani odraža

v manj učinkovitem transportu $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ do tarčnih organov, po drugi strani pa se poveča nivo nevezanega $25(\text{OH})\text{D}_3$, kar predstavlja oviro za nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (26).

Mutacije gena VDR

Zaradi mutacij spremenjena DNA-vezavna domena VDR onemogoča vezavo VDR na DNA, pri čemer pa se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ normalno veže na VDR. Motnja v tem primeru ni neposredno vezana na vitamin D, zato govorimo o hereditarnem vitamin D rezistentnem rahitisu, ki je posledica takšne mutacije. Mutacija v genu VDR se lahko odrazi tudi drugače, in sicer lahko prizadene vezavo liganda (zmanjšana afiniteta vezave $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na VDR), heterodimerizacijo z RXR ali pa prepreči vezavo koaktivatorjev na VDR, kar privede do delne ali popolne neodzivnosti na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (30).

Mutacije gena PHEX

Gre za pred kratkim odkrite mutacije gena, ki kodira od cinka odvisno endopeptidazo, vključeno v proces mineralizacije kosti in reabsorpcije fosfata v ledvicah. Kadar je ta encim spremenjen, v serumu najdemo povišano koncentracijo FGF23, za katerega je znano, da zavira sintezo 1α -hidroksilaze (s tem pa tudi nastanek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Pojavi se ena izmed oblik hipofosfatemičnega rahitisa (31).

BOLEZNI, POVEZANE S POMANJKANJEM VITAMINA D

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ učinkuje na mnogo fizioloških procesov v človeškem telesu, njegovo pomanjkanje pa privede do tveganja razvoja oz. do konkretnih bolezni. Tako ima $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pomembno vlogo v regulaciji celičnega cikla in celične proliferacije, v absorpciji kalcija iz prebavil in preoblikovanju kostnine (torej v homeostazi kalcija), v aktivnosti prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, v izločanju inzulina iz β -celic trebušne slinavke, v srčno-žilnem sistemu, vpliva pa tudi na mišično moč in pravičen razvoj skeletne mišičnine (32). Ali gre morda tudi za vpliv na možgane, v smislu razpoloženskih motenj, je še vedno pred-

met proučevanja več raziskav (2, 32). Bolezni, ki so neposredna posledica pomanjkanja vitamina D ali pa so s takšnim stanjem povezane, so naslednje: rahitis, osteomalacija in osteoporoza, miopatije in povečano tveganje padcev, spremenjena toleranca za glukozo (npr. sladkorna bolezen, povezana s pomanjkanjem vitamina D), rak (rak debelega črevesa, prostate, dojke), povečana incidenca okužb (npr. tuberkuloze), astme, alergij in avtoimunskih bolezni (npr. sladkorne bolezni tipa 1, multiple skleroze (MS), vnetnih črevesnih bolezni, psoriaze) ter hipertenzija in povečano tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni in trombogeneze (1, 3, 10, 11, 18, 22, 25, 30, 32, 33).

Rahitis, osteomalacija, osteoporotični zlomi in osteoartritis

Vitamin D je izjemnega pomena za normalno rast kosti in njihovo kvaliteto (32). To potrjuje podatek, da bi človek brez vitamina D iz zaužite hrane absorbiral le 10–15 % kalcija ter 60 % fosforja (34). Najbolj klasična manifestacija pomanjkanja vitamina D je rahitis, ki nastopi kot posledica neustrezne mineralizacije še rastočih kosti; iz tega razloga je rahitis bolezen majhnih otrok (3). Pri odraslih stanje pomanjkanja vitamina D povezujemo z osteomalacijo in osteoporozo (3, 34).

Rahitis (nutricijski rahitis zaradi pomanjkanja vitamina D)

Kljub temu da so na začetku 20. stoletja odkrili vitamin D ter njegove učinke v človeškem telesu in s pomočjo teh dognanj rahitis nekoliko zaježili, je bolezen v zadnjem času v porastu. Še posebno prisotna je v manj razvitih državah, zaradi številnih migrantov iz manj razvitih držav v razvitejše pa incidenca narašča tudi v Evropi in Severni Ameriki. Poleg prehrane, siromašne z vitaminom D, imata pomemben vpliv na pomanjkanje vitamina D tudi visoka vsebnost kožnega pigmenta ter premajhna dnevna izpostavljenost sončni svetlobi, ki ima vzrok v oblačilnih navadah, povezanih z religijo. Tako matere v nosečnosti razvijejo stanje pomanjkanja vitamina D, kasneje pa novorojenčke dojijo z mlekom, ki vsebuje le malo vitamina D. Rezultat je rahi-

tis otrok, ki nastopi, ko je koncentracija vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) nižja od 25 nmol/l (35). Poleg naštetih dejavnikov tveganja za pomanjkanje vitamina D, ki prideve v rahitis, lahko pri otrocih omenimo še antikonvulzivno terapijo in kronične bolezni, povezane z malabsorpcijo (32). Bistveni problem rahitisa je, da zaradi pomanjkanja vitamina D nastopi hipokalcemija, poleg tega pa se močno poveča sekrecija PTH, kar povzroči hiperparatiroidizem (34–36). Eden od učinkov povišane ravni PTH je povečano izločanje fosfata, brez zadostne količine fosfata in kalcija pa je mineralizacija kolagenskega matriksa neustrezna (34). Posledica povišanega PTH je tudi intenzivnejše izplavljanje kalcija iz kosti, kar se v določenem časovnem roku pokaže v pojavu rahitisa (36). Rastne površine kosti postanejo mehke, zaradi teže telesne mase in gravitacije pa se kosti ukrivijo – to je pojav, ki je rahitis opredelil že v 16. stoletju (37). Povečajo se tudi rastne površine zapestnih sklepov ter gležnjev, na rebrih pa se pojavijo okrogli izrastki, kar je prav tako značilnost te bolezni (3, 37). Novorojenčkom se lobanjske mečave zaprejo kasneje (37). Prizadeti otroci čutijo bolečine v kosteh spodnjih okončin, kasneje shodijo, pogosto padajo, njihova rast je zaostala, zobje jim zrastejo po daljšem času kot pri zdravih otrocih (3, 37). Če pri otroku z deformacijo spodnjih udov potrdimo tri od naslednjih dejstev – starost manj od petih let, nizka postava, ob hoji prisotna bolečina v nogah, razširjena zapestja, rebri izrastki – lahko v večini primerov z gotovostjo potrdimo aktivni rahitis (37).

Diagnostika rahitisa sestoji iz laboratorijskih preiskav in uporabe slikovnih metod (37). Biokemični parametri, kot so serumski kalcij, fosfor in vitamin D, se znižajo pod normalne vrednosti, medtem ko alkalna fosfataza in PTH porasteta (37, 38). Kostna gostota je manjša, vendar prihaja do nestrinjanja glede njene korelacije s koncentracijo $25(\text{OH})\text{D}_3$ (38, 39). Rentgenska slika nam dobro pokaže deformacije kosti, zato to radiološko metodo uporabimo za potrditev diagnoze (39). Zdravljenje rahitisa, ki se razvije zaradi pomanjkanja vitamina D, poteka z odmerki $10 \mu\text{g}$ (400 IE) vitamina D dnevno, če gre za otroke, za nosečnice pa je predpisan odmerek $15 \mu\text{g}$ (600 IE) dnevno (36, 39, 40). Mati v času nosečnosti pred-

stavlja edini vir vitamina D za plod, zato je novorojenčkov status vitamina D popolnoma odvisen od materinega. Vitamin D iz materinega obtoka prehaja placento, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pa takšnega prehoda ni sposoben, zato ga placenta s pomočjo tamkajšnje ekstrarenalne 1α -hidroksilaze sintetizira sama (5, 39). Iz tega je razvidno, da je preskrbljenost nosečnice z vitaminom D izjemnega pomena, pomemben pa je tudi zadosten nivo vitamina D pri materi, ki hrani svojega otroka izključno z dojenjem. Ker novorojenček do šestega meseca naj ne bi bil izpostavljen soncu, je zanj priporočljivo, da dnevno prejema že omenjeni pripravek z vsebnostjo 400 IE vitamina D (39). Problematika rahitisa pa ni vezana zgolj na kosti, saj rahitis znatno poveča tudi tveganje za razvoj pljučnice, ki je ena izmed glavnih dejavnikov smrtnosti otrok po svetu (37). Poleg rahitisa zaradi pomanjkanja vitamina D opazamo, še zlasti v tropskih deželah, kjer je sonca na pretek, tudi pojavljanje rahitisa zaradi pomanjkanja kalcija. V tem primeru gre za pomanjkanje kalcija v prehrani, kar telo kompenzira s forsiranjem vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Povišanje serumskega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tako poskrbi za maksimalno absorpcijo kalcija. Gre torej za dve različni obliki nutricejskega rahitisa (41).

Osteomalacija

Osteomalacija je za razliko od rahitisa bolezen odraslih, saj prizadene zrele, dokončno zrasle kosti. Zaradi primanjkljaja vitamina D primanjkuje tudi kalcija in fosforja, zato je mineralizacija osteoidov motena, prihaja pa do hidratacije nemineralizirane kostnine pod periostom (3). Tako hidratirano tkivo pritiska na periost in povzroča izolirane ali generalizirane bolečine, predvsem na področjih med sklepi, po čemer osteomalacijo lahko ločimo od npr. artitisa (3, 33, 34). Laboratorijska biokemična slika je enaka kot pri rahitisu (3).

Osteoporoza

Osteoporoza je bolezen, katere incidenca močno narašča s starostjo; ocenjujejo, da kar 33 % žensk med 60. in 70. letom in 66 % starosti 80 let ali več razvije osteoporozo (34). V postmenopavzalni osteoporozi glavni problem predstavlja neravnovesje med resorpcijo kostnine s strani osteoklastov ter formacijo novega

kostnega tkiva. Rezultat neravnovesja je tako izguba kostnine, prizadeta oseba pa tvega osteoporotični zlom (34, 42). Vzrok nastanka osteoporoze ni enoznačen, vendar sekundarni hiperparatiroidizem kot posledico pomanjkanja vitamina D smatramo za precej vpliven dejavnik, še posebej pri razvoju postmenopavzalne osteoporoze (38, 42). Nevarnost osteoporotičnih zlomov lahko zmanjšamo z uživanjem 700–800 IE (tj. 17,5–20 µg) vitamina D dnevno (34, 42).

Osteoartritis

Vitamin D je vključen tudi v homeostazo hrustanca. Študija, opravljena z namenom dokazati povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pomanjkanjem sončne svetlobe z zmanjšanim volumnom hrustanca, je to povezavo potrdila na kolenskem sklepem hrustancu. Volumska izguba sklepnega hrustanca je eden izmed glavnih znakov osteoartritisa, pri čemer pa mehanizem vpliva vitamina D še vedno ni pojasnjen. Dejstvo je, da se receptorji VDR nahajajo tudi v hrustancu in spodbujajo hondroците k sintezi proteoglikanov ter uravnavajo metaloproteinazno razgradnjo hrustanca (43).

Rak

Poleg učinka vitamina D na homeostazo kosti je zadnje čase vitamin D aktualen tudi v povezavi z razvojem raka. Številni viri navajajo, da je koncentracija $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pod 20 ng/ml oz. pod približno 30 ng/ml eden izmed dejavnikov tveganja za nastanek raka debelega črevesa in danke, raka prostate, jajčnikov, dojke, pa tudi ledvic in levkemije (1–3, 22, 32, 34, 44–47). Pomanjkanje vitamina D ($25(\text{OH})_2\text{D}_3$) in z njim povezani incidenti pljučnega raka ter raka trebušne slinavke še ni dokončno potrjeno, po drugi strani pa lahko najdemo podatke, ki pomanjkanje vitamina D povezujejo s še mnogimi drugimi oblikami raka (3, 48, 49). Mednarodna agencija za raziskovanje raka (angl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) je glede vpletenosti vitamina D v kancerogenezo nekoliko bolj skeptična: vitamin D naj na incidenco raka prostate ne bi imel vpliva (enak pomislek je zapisan v viru 3); njegovo vzročno povezavo z rakom debelega črevesa je zaradi prehramb-

nih navad in življenjskega sloga težko opredeliti, vendar epidemiološki podatki prepričljivo govorijo povezavi v prid; pri raku dojke pa je bila recipročna povezava med incidenco in vitaminom D sicer potrjena, vendar so potrebne še dodatne raziskave (50). Problematika ugotavljanja, ali pomanjkanje vitamina D res vpliva na incidenco različnih rakov, izvira predvsem iz dejstva, da v mnogih do sedaj opravljenih študijah status vitamina D predhodno ni bil določen (22). Problematičen pa je tudi sam vidik prehrane, ki vsebuje tako kalcij kot vitamin D. Kljub temu je bil pozitiven učinek vitamina D na blažji potek že razvitega raka dokazan na podlagi uživanja morskih rib, ki vsebujejo malo kalcija, a veliko vitamina D (44). Kot že nekajkrat omenjeno, je sončna svetloba oz. UV-sevanje glavni akter v fotosintezi vitamina D v človeškem epidermisu, po drugi strani pa predstavlja dvorezen meč kot glavni dejavnik tveganja za nastanek kožnega raka (1, 22). Zakaj večja izpostavljenost sončni svetlobi zmanjšuje tveganje raka s smrtnim izidom, navajamo v nadaljevanju.

Pri protirakavem delovanju vitamina D imajo ključno vlogo receptorji VDR, ki se nahajajo tudi v epitelijskih celicah debelega črevesa, dojke in prostate (1, 44). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z vezavo na VDR v rakavih celicah te receptorje aktivira in deluje antiproliferativno ter prodiferencijsko (1, 22, 51). Proliferacijo onemogoča z zaviranjem tumorske angiogeneze, stimulacijo celične adhezije in medcelične komunikacije preko presledkovnih stikov – z drugimi besedami – s kontaktno inhibicijo (44). Diferenciaciji v prid deluje tako, da ojača sproščanje ioniziranega kalcija iz endoplazemskega retikuluma; na enak način spodbuja tudi apoptozo (44). Učinkovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v rakavih celicah je torej pleiotropno, in sicer sodeluje v celičnem ciklu, apoptozi, celični adheziji, oksidativnem stresu, imunski funkciji in metabolizmu steroidov (51). V primeru, ko celica preide v maligno stanje, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spodbudi apoptozo, zavre angiogenezo in zmanjša možnost preživetja maligne celice, po opravljeni nalogi pa se razgradi v neaktivno kalcitrojsko kislino in tako ne vpliva na metabolizem kalcija. Gre za predvideno razlago, zakaj večja izpostavljenost soncu in povišana koncentracija $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v obtoku

zmanjšujeta tveganje smrtnih rakov (34). Razlaga je podprta tudi z dejstvom, da se 1 α -hidroksilaza ne nahaja le v ledvicah, temveč tudi v vsaj desetih drugih tkivih, vključno z debelim črevesom, prostato in dojko, kjer po avtonomnem mehanizmu, neodvisnem od PTH, poteka sinteza 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (32, 44). Večja izpostavljenost soncu omenjenemu encimu omogoči večjo razpoložljivost s 25(OH)D $_3$, iz česar sledi, da so prebivalci bolj sončnih predelov (približno v področju med 37° severne in južne zemljepisne širine) manj nagnjeni k razvoju raka debelega črevesa in danke, raka prostate in raka dojke (44). V primeru, da vsak dan zaužijemo najmanj 1.500 IE (tj. 37,5 μ g vitamina D in več), se celokupno tveganje incidence raka zmanjša za 17 %, natančneje pa se pri raku debelega črevesa in danke ob zaužitih 2.000 IE dnevno (tj. 50 μ g) njegova pojavnost zmanjša za 27 % (podatek velja za Severno Ameriko) (2, 32). Kadar gre za debele rakave bolnike, imajo ti zaradi večje sekvestracije vitamina D v maščobnem tkivu še posebno nizko koncentracijo 25(OH)D $_3$, zato zanje velja bistveno večji dnevni odmerek 8.000 IE (52). Na večjo dojemljivost posameznika za razvoj določene oblike raka pa vendarle ne vplivajo samo prehrabne navade in življenjski slog, temveč tudi genetski dejavniki, večinoma vezani na receptorje za vitamin D (44). Mnenja o vlogi VDR s stališča genetike so deljena, raziskave s tega področja pa večinoma še nedokončane. Opažanja v zvezi z rakom debelega črevesa in danke, rakom prostate in dojke bodo na kratko povzeta v nadaljevanju.

Rak debelega črevesa in danke

Celice tumorja debelega črevesa izražajo bistveno več VDR kot tamkajšnje nespremenjene celice. Obstaja več VDR-polimorfizmov, ki vplivajo na vezavo 1,25(OH) $_2$ D $_3$ na receptorje (2). Med njimi naj bi bil za incidenco raka debelega črevesa najbolj usoden SNP *Bsm I* v alelski varianti *bb*. Pri ljudeh z različico *bb*, ki jo povezujemo z nižjo koncentracijo serumskega 1,25(OH) $_2$ D $_3$, je namreč tveganje za razvoj tumorja debelega črevesa dvakrat večje kot pri osebah z različico *BB* (44). Po drugih podatkih iz raziskav, ki so preiskovale različne genotipe VDR v smislu SNP-jev *TaqI*, *ApaI*, *FokI*, že omenjenega *BsmI* in *Cdx-2*, odločilne vloge SNP-jev v povezavi s kancerogene-

zo debelega črevesa in danke niso bile opažene. Ravno nasprotno pa velja za RXR, s katerimi VDR dimerizirajo; spremembe na genski ravni RXR naj bi odločilno vplivale na zgodnejše oblike raka debelega črevesa in danke (53). Študija, ki je bila opravljena z namenom odkriti vzročno povezavo med kalcijem, vitaminom D, genotipi VDR in rektalnimi tumorji, zopet navaja drugačna odkritja: varianti *Ff* ali *ff* polimorfizma *FokI* ter *GA* ali *AA* polimorfizma *Cdx-2* povečajo možnost točkovnih mutacij v genu *TP53* za tumor supresorski protein p53 (54). Vitamin D naj bi zaviral proliferacijo celic danke, če pa ga v celicah primanjkuje (neustrezna prehrana, pomanjkanje sončne svetlobe ali zaradi polimorfizma spremenjena vezavna sposobnost VDR za 1,25(OH) $_2$ D $_3$), je pot kancerogenezi takorekoč »odprta« (54).

Rak prostate

Tudi glede genetskega ozadja raka prostate v dostopnih virih naletimo na različne podatke. Opravljenih je bilo kar nekaj študij, ki so poskušale dokazati vpletenost polimorfizmov *BsmI*, *ApaI* in *TaqI*, pa tudi *Cdx-2* in *FokI* v razvoj raka prostate; po nekaterih podatkih naj bi določeni genotipi polimorfizmov imeli tako rekoč etnološko vrednost za omenjeno bolezen, po drugih pa so le povezani s hitrejšim napredovanjem bolezni (2, 55–58). Za nosilce haplotipa *BAT* velja, da so v bistveno manjši nevarnosti za pojav raka prostate kot imetniki haplotipa *baT*, namreč – pri haplotipu *BAT* ima VDR kar 140 % večjo aktivnost kot pri *baT*, ki med drugim prednjači pri Kavkazijcih (55, 57). Prisotnost alela *f* pri polimorfizmu *FokI* povzroči manjšo aktivnost VDR-ja (56). Polimorfizem *Cdx-2* zaenkrat nima dokazane vloge v razvoju raka prostate (56).

Rak dojke

Pri raku dojke sta predmet opazovanja predvsem polimorfizma *FokI* in *BsmI* (59). Genotip *ff FokI* se, tako kot pri raku debelega črevesa in danke ter raku prostate, kaže v transkripcijsko manj aktivni izoobliki VDR-ja, različni viri pa mu pripisujejo različno stopnjo tveganja za raka dojke (59, 60). Osebe z genotipom *FF* bodo na zdravljenje z vitaminom D odgovorile boljše (60). Genotip *BB*

polimorfizma *BsmI* ima napovedno ugodnejši pomen od *bb*, ki ga povezujemo z agresivnejšimi oblikami raka dojke, poleg tega pa naj bi osebe z genotipom *bb* tvegale kar dva-krat večjo možnost raka dojke od tistih z genotipom *BB* (44, 59). V metastaziranje raka dojke je vključen polimorfizem *TaqI*, in sicer so metastaze v limfatičnem tkivu pogostejše pri genotipu *TT* (44).

Vpletenost vitamina D v imunski sistem

Še pred odkritjem antibiotikov je vitamin D veljal za zdravilo proti bakterijskim okužbam (61). Vitamin D ima namreč poleg že obravnavanega vlog v človeški fiziologiji tudi vlogo imunskega modulatorja, kar potrjuje dejstvo, da mnogi tipi imunskih celic izražajo VDR (19, 32, 62, 63). To so dendritične celice, monociti in makrofagi, naravne celice ubijalke (angl. *natural killer cells*, NK), limfociti T in B ter epiteljske celice epidermisa, dlesni, prebavil, nožnice, mehurja in pljuč oz. dihalnih poti (19, 48, 62, 63). V naštetih celicah poteka ektopična sinteza $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ki različno učinkuje na prirojeni in pridobljeni imunski sistem; prvega spodbuja, drugega zavira (19).

Zaviralna narava $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na humoralni imunski sistem ima podlago v njegovem antiproliferativnem učinkovanju in zaviranju sinteze imunoglobulinov ter omejevanju diferenciacije prekurzorjev limfocitov B v plazmatke in spomske celice B, poleg tega pa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spodbuja apoptozo aktiviranih limfocitov B (48, 62). Na proliferacijo limfocitov T ima prav tako negativen učinek; še zlasti zavira proliferacijo celic fenotipa Th1 in Th17, zaradi česar pride do zmanjšane sinteze interferona γ (IFN γ), interleukina-2 (IL-2), interleukina-17 (IL-17) in interleukina-22 (IL-22), hkrati pa se okrepi proizvodnja interleukina-4 (IL-4), interleukina-5 (IL-5) in interleukina-10 (IL-10), ki povzroči prevlado fenotipa Th2 (19, 48, 62). IL-10 proizvajajo regulatorne T-celice fenotipa CD4⁺/CD25⁺, na katere $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deluje spodbujevalno, višja koncentracija IL-10, do katere pa posledično pride, zaviralno učinkuje na proliferacijo celic Th1 in Th17 (62). Posledice vpliva $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na T-celice dalje vplivajo na dendritične celice, vendar le na tiste mieloidne

vrste (48). Tudi tukaj gre za zaviranje diferenciacije, natančneje dozorevanja, ter spodbujanje sinteze IL-10 (48, 62). Zmožnost dendritičnih celic, da predstavljajo antigene, se pod vplivom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in dogodkov v T-celični liniji zmanjša, saj $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zavre izražanje molekul pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda II (angl. *major histocompatibility complex class II*, MHC II) in kostimulatornih molekul CD40, CD80 ter CD86 (19, 62).

Na celice prirojenega imunskega sistema (v nadaljevanju bodo obravnavane NK-celice in že zgoraj naštetje epiteljske celice) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deluje drugače, in sicer spodbujevalno. NK-celice stimulira tako *in vivo* kot *in vitro* (48). V epitelnih, pa tudi mieloidnih celicah (npr. nevtrofilih), ki so oboje sposobne sinteze $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ker izražajo 1α -hidroksilazo, spodbuja izražanje antimikrobnega peptida katelicidina (48, 62, 64). Ljudje imamo zanj le en gen, tj. *CAMP* oz. *hCAP18/LL-37/FALL39*, zato katelicidin označimo tudi s *hCAP18* (64, 65). Katelicidin nastaja kot prepropeptid, sestavljen iz N-terminalnega signalnega peptida, katelinske domene in C-terminalnega peptida (65). C-terminalni peptid proteaze odrežejo od katelicidina (propeptida), nato pa v prosti obliki, imenovani tudi LL-37, deluje antimikrobno. Geni za VDR se nahajajo blizu genov za katelicidin in β -defenzin-2 (ki je prav tako antimikrobni peptid) (64). Ko receptorji TLR (angl. *toll-like receptors*) pridejo v stik s sestavinami bakterijske celične stene, v odgovor sprožijo sintezo VDR, poleg tega pa povečajo raven 1α -hidroksilaze. Ta substrat $25(\text{OH})\text{D}_3$ pretvori v $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ki interagira s promotorjem gena za katelicidin in na tak način spodbuja izražanje oz. sintezo katelicidina (62, 64). Katelicidin je molekula z amfipatičnimi lastnostmi, zaradi česar je sposobna porušiti integriteto celične membrane patogene (65). Vanjo namreč zvrta poro in tako povzroči njegovo smrt (64, 65). Antimikrobno učinkovanje katelicidina ni omejeno zgolj na bakterije, ampak poleg tega organizem ubrani tudi pred virusi in glivami (48, 64). Aktivacija sinteze katelicidina je možna le, če koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ dosega 100 nmol/l (64). Osebe, ki jim primanjkujejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, VDR ali 1α -hidroksilaze, so zato bolj nagnjene k okužbam zgornjih in

spodnjih dihal, pa tudi okužbam na splošno (48, 64, 65). Dokaz za to je nizka koncentracija vitamina D pri bolnikih s tuberkulozo, kar bomo opisali v nadaljevanju.

Okužba z *Mycobacterium tuberculosis* in pomanjkanje vitamina D

Kljub nekaterim pomislekom, ki izhajajo iz nepoznavanja življenjskega sloga ter izpostavljenosti sončni svetlobi bolnikov s tuberkulozo, v strokovnih člankih naletimo na več in več domnev o povezavi med pomanjkanjem vitamina D ter okužbami z *Mycobacterium tuberculosis* oz. njeno aktivacijo (66–68). Večinoma gre za epidemiološke študije, ki so podprte z dejstvom, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v zadostni koncentraciji (tj. nad 30 ng/ml oz. nad 75 nmol/l) regulira ekspresijo katelicidina oz. LL-37 z antituberkulozno aktivnostjo (66–68). Bolniki s tuberkulozo imajo v primerjavi z zdravimi osebami znatno nižje serumske koncentracije vitamina D, sezonsko nihanje le-tega pa je pri njih manj opazno (66–68). Izključena je tudi povezava med pomanjkanjem vitamina D in temnejšo pigmentacijo (68). Vir celo navaja, da pomanjkanje vitamina D predstavlja dejavnik tveganja le pri moški populaciji, saj naj bi ženske pred okužbo z *M. tuberculosis* varoval estrogen (66). Spet drugi vir trdi obratno, in sicer večje tveganje za okužbo pripisuje ženskam, na podlagi njihovega vsesplošno bolj prisotnega pomanjkanja vitamina D (67).

Poleg učinka na katelicidin naj bi vitamin D pri okužbi z *M. tuberculosis* posredoval preko ojačanja makrofagne sposobnosti in s tem omejil znotrajcelično rast bakterije (66). Ugotovljeno je bilo tudi, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zavira zaradi *M. tuberculosis* sicer povečano izražanje, izločanje in aktivnost metaloproteinaz (angl. *matrix metalloproteinases*, MMP). Gre za družino od cinka ter kalcija odvisnih endopeptidaz, ki so zmožne razgraditi vse komponente pljučnega zunajceličnega matriksa. V odgovor na okužbo z *M. tuberculosis* se njihova aktivnost močno zviša, kar posledično vodi v pljučne kavitacije. Izmed 24 sesalčjih metaloproteinaz so za tuberkulozo pomembne MMP-1, MMP-7 in MMP-10 (vse naštetje izločajo makrofagi) ter tudi MMP-9 (ekspresijo le-te so poleg MMP-1 in MMP-7 odkrili v celicah, izoliranih iz pljuč bolnika s tuber-

kulozo). Vpliv $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na tkivne inhibitorje metaloproteinaz (angl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP) je majhen in različen. Nasprotno je vpliv $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na IL-10 in prostaglandin E2 (PGE2), ki sta oba inhibitorja izražanja in izločanja metaloproteinaz, spodbujevalen, saj poveča njuno izločanje. Prav zato se predvideva, da je učinek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na izražanje metaloproteinaz pravzaprav pogojen z IL-10 in PGE2. Torej je delovanje vitamina D v primeru okužbe z *M. tuberculosis* usmerjeno predvsem v zmanjšano raven transkripcije metaloproteinaz v okuženih levkocitih, rezultat le-tega pa je omejevanje razgradnje zunajceličnega matriksa in kavitacij, ohranjanje pljučne funkcije in zmanjševanje možnosti okužbe (69). Z vidika genetike je bila potrjena pozitivna povezava med polimorfizmi VDR ter dovzetnostjo za okužbo z *M. tuberculosis* (70). V raziskavi, namenjeni opredelitvi možnih polimorfizmov, povezanih z ekstrapulmonarno tuberkulozo, so bili kot taki ugotovljeni SNP *Fok 1* A/G v genu VDR, SNP *IL-1 β* +3953 (C→T), mikrosatelit v TLR2 ter SNP v dejavniku tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) (71). V istem viru je navedeno tudi mnogo drugih, že v preteklosti s tuberkulozo povezanih polimorfizmov.

Paradoks, ki se pojavlja in pod vprašaj postavlja predvideni pozitivni učinek vitamina D na okužbo z *M. tuberculosis*, je, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pravzaprav zavira Th1/Th17 posredovani imunski odgovor, ki je pomemben za odpornost na bakterijske okužbe. *In vitro* študije na človeških makrofagih so pokazale, da le-ti ob prisotnosti *M. tuberculosis* in spodbujeni s strani TLR proizvajajo 1α -hidroksilazo, ki nadalje omogoča nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (70). Resda je ta potreben za antituberkulozno učinkovanje katelicidina, vendar je vprašljiv zaradi zaviranja delovanja celic Th1 in Th17. V mešanih kulturah celic bolnikov s tuberkulozo so tudi ugotovili, da je $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zmanjšal produkcijo IFN- γ , TNF- α in interleukina-12 (IL-12), kar predstavlja povečano tveganje pri omenjeni okužbi. Glede na to, da so bile raziskave na tem področju izključno *in vitro* narave, je torej težko opredeliti, ali vitamin D z vplivom na imunski sistem poveča ali zmanjša okužbo z *M. tuberculosis* (70). Mešana so tudi mnenja

o uporabi vitamina D kot terapevtskega dodatka v primeru tuberkuloze (68–70).

Avtoimunske bolezni

Vitamin D je kot imunomodulator seveda vpleten tudi v avtoimunost (19). Za zaščitno vlogo pred nastankom avtoimunskih bolezni smatramo njegovo sposobnost ohranjanja ravnovesja med celicami Th1 in Th2; prevladujoči imunski odziv celic Th1 nad odzivom celic Th2 je namreč eden izmed vzrokov pojava avtoimunske bolezni, vitamin D pa v tem primeru deluje kot imunosupresor (1, 72). V virih pogosto obravnavane avtoimunske bolezni v povezavi z vitaminom D in njegovim pomanjkanjem so revmatoidni artritis (RA), sistemski lupus eritematozus (SLE), MS, sladkorna bolezen tipa 1 in vnetna črevesna bolezen – ulcerozni kolitis ter Chronova bolezen (1, 2, 18, 19, 21, 32, 73–90). Večina navedenih podatkov temelji na opažanjih, pridobljenih s pomočjo živalskih modelov.

Revmatoidni artritis

Pomanjkanje vitamina D je pri bolnikih z RA pogosto (73, 76). Študije, opravljene na živalskih modelih, so pokazale, da dodatki vitamina D to bolezen zaustavijo oz. preprečijo njen vznik (73). Drugi vir navaja podatek, da dodatek 1 µg vitamina D na sam potek bolezni sicer ne vpliva, nasprotno pa omili bolečine v sklepih ter zniža nivo C-reaktivnega proteina (CRP) (77). VDR se namreč nahajajo tudi v sinovciilih revmatoidnega sinovija in hondrocitih erodiranega hrustanca (73, 75). Pri RA problematični in poleg tega pogosti so osteoporoza in z njo povezani zlomi zaradi izgubljanja kostnine; večja, kot je aktivnost RA, intenzivnejša je resorpcija kostnine (73, 75, 77). Poleg nespecifičnih dejavnikov tveganja osteoporotičnega zloma (višja starost, nizka kostna gostota, pretekli zlomi, nizka telesna teža, ženski spol in menopavzalni status) imamo pri bolnikih (sicer tistih z vnetnim poliartritisom) tudi specifične dejavnike tveganja zlomov. To so prisotnost vnetja, nezmožnost premikanja in uživanje steroidov, z resorpcijo kosti, zlomi in RA pa so povezani tudi VDR-polimorfizmi (19, 73, 75). Za genotip *bb* polimorfizma *BsmI* velja, da je povezan z milejšo obliko RA, pri bolnikih z ge-

notipom *BB* ali *Bb* pa so raziskave s pomočjo vprašalnikov nasprotno odkrile večje tveganje za bolezen (91). Pri obeh genotipih je bila povečana tudi sedimentacija eritrocitov ter ugotovljena večja potreba po kortikosteroidih in antirevmatičnih zdravilih (19, 73). Nasprotno trdi nemška študija, ki povezuje med VDR-polimorfizmi in večje dovzetnosti za RA ni odkrila (92). Katera je ciljna koncentracija 25(OH)D₃, s katero bi morda lahko zaustavili aktivnost RA, še ni dorečena. Vemo pa, da naj bi z več kot 80 nmol/l zaustavili izgubo kostnine zaradi sekundarnega hipeparatiroidizma (73). Eden izmed vidikov pomanjkanja vitamina D pri teh bolnikih je tudi ta, da so zaradi manjše okretnosti manj izpostavljeni sončni svetlobi (76). Kljub vsemu v virih naletimo tudi na določen dvom glede dejstva, da naj bi večji odmerki vitamina D preprečili pojav RA (93).

Sistemski lupus eritematozus

Nezadostna preskrbljenost z vitaminom D oz. pomanjkanje vitamina D ima pri bolnikih s SLE izredno prevalenco, izmerjene koncentracije 25(OH)D₃ pa so še nižje od tistih, izmerjenih pri RA (79, 80, 94–96). Dva izmed vzrokov pomanjkanja 25(OH)D₃ sta fotosenzitivnost bolnikov s SLE ter prisotnost anti-vitamin D-proteiteles v njihovem serumu (19, 80, 81, 96). Nekatere študije so glede obratne povezave med hudim pomanjkanjem vitamina D in visoko aktivnostjo ter trajanjem bolezni skeptične, mnoge pa govorijo povezavi v prid (80, 96, 97). Strokovnjaki se vsekakor strinjajo, da je močna utrujenost pri bolnikih s SLE povezana s kritično nizko koncentracijo 25(OH)D₃, tj. manjšo od 10 ng/ml (80). Vitamin D je pri takšnih bolnikih resnično nujno nadomeščati, saj so posledice njegovega pomanjkanja večja ogroženost za razvoj osteoporoze in osteoporotičnih zlomov in večja ogroženost za razvoj kardiovaskularnih bolezni pri bistveno nižji starosti, pa tudi samo pomanjkanje 25(OH)D₃ je velik dejavnik tveganja za razvoj SLE (79, 81, 95, 96). Kadar težave s kostno gostoto pri bolnikih s SLE zdravimo z antimalariki, kot je npr. hidroksiklo-rokin, je stanje vitamina D nekoliko drugačno; ta učinkovina namreč blokira 1α-hidroksilacijo, zato se koncentracija 25(OH)D₃ v tem primeru pravzaprav poviša, zaradi blokade

encima pa se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zniža (80). Nizka koncentracija vitamina D pa ni vezana le na težave s skeletom; na celični ravni je vitamin D namreč vpleten v mehanizme, ki naj bi igrali ključno vlogo v patogenezi SLE. Glavni mehanizem bolezni predstavlja prekomerna aktivacija plazmacitoidnih dendritičnih celic, saj le-te v aktiviranem stanju proizvajajo interferon- α ($\text{IFN}\alpha$), interferonski signal pa se po plazmi bolnika s SLE prenese na normalne, neavtoimune mononuklearne celice periferne krvi (78, 96). Naloga $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je, da zavre z $\text{IFN}\alpha$ posredovano diferenciacijo monocitov v dendritične celice. To se zgodi tako, da se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ veže na VDR, vezan v promotorski regiji transkripcijskega faktorja *RelB*, transkripcijo *RelB* tako ustavi, posledično pa blokira tudi diferenciacijo in dozorevanje monocitov v dendritične celice. Za bolnike s SLE je namreč značilna povišana koncentracija $\text{IFN}\alpha$, pa tudi prekomerno izražanje od $\text{IFN}\alpha$ odvisnih genov, saj v njihovem organizmu ni zadostne koncentracije vitamina D, ki bi ta dva pojava ustrezno urejal (96). Tudi pri SLE pa isti vir, ki navaja pomislek glede povezave ustrezne koncentracije vitamina D z manjšo incidenco RA, dvomi v zmanjšanje tveganja za nastanek SLE ob dodatnem uživanju vitamina D (93).

Multipla skleroza

Če bi ljudje v svojem otroštvu in adolescenci dosegali serumsko koncentracijo vitamina D enako ali večjo od 100 nmol/l, bi lahko preprečili približno tri četrtine vseh primerov z MS (98). Pri večini bolnikov z MS je bila opažena neprimerno nižja serumska koncentracija vitamina D, opaženo pa je bilo tudi, da s pomanjkanjem vitamina D narašča stopnja nepokretnosti (1, 77, 99, 100). Hipovitaminoza D je prisotna skozi celoten potek bolezni, z njenim napredovanjem pa se tudi sama stopnjuje, saj bolnik postaja čedalje bolj občutljiv na svetlobo (t.i. Uhthoffov fenomen), čedalje bolj je nepokreten (in posledično manj izpostavljen sončni svetlobi), poleg tega pa tudi sama sinteza vitamina D s starostjo začne slabeti (18). Vsak dvig serumskega $25(\text{OH})\text{D}_3$ za 10 nmol/l pri ženskah zmanjša možnost nastanka MS za 19 % (100). Pri ponovitvah MS koncentracija vitamina D pade (100).

V literaturi zasledimo dve veliki skupini dejavnikov tveganja za MS: skupino genetskih ter skupino okoljskih dejavnikov (99, 101). Genetski so številni, vendar zaenkrat še v dobru meri neraziskani, gotovo pa je, da je prisotnost alela *HLA DRB1*1501* povezana s patogenezo in večjo dovzetnostjo za MS pri Kavkazijcih (84, 99, 102). V njegovem promotorju je bil namreč odkrit VDRE (101–103). Med okoljske dejavnike tveganja prištevamo kajenje, preteklo okužbo z virusom Epstein-Barr (EBV) in hipovitaminozo D, ki je izmed naštetih najbolj preučevana (99). Kljub temu da izsledki kliničnih študij še ne dosegajo relevantnosti epidemioloških in eksperimentalnih dognanj, pa vpletenost vitamina D v patogenezo MS potrjujejo tako izrazita geografska prevalenca MS kot tudi rezultati eksperimentalno izzvanega avtoimunskega encefalitisa (EAE) (99). MS je očitno pogostejša v področjih zmerne klime oz. njena prevalenca narašča proti poloma, okoli ekvatorja pa je njena pojavnost neobičajna (1, 3, 77, 99, 103). Vzrok temu sta manjša intenziteta UVB-sevanja in manjša izpostavljenost sončni svetlobi (3, 84, 99, 102). Izpostavljenost soncu se meri na hrbtni dlani, opazovani parameter pa je aktinska aktivnost; večja kot je, manjše je tveganje za nastanek MS (18). Dokazano je bilo, da izpostavljenost soncu v zgodnjem otroštvu, pa tudi mladosti, močno zmanjša tveganje za nastanek MS, kar je bilo podprto tudi z raziskavo, opravljeno na enojajčnih dvojčkih, pri katerih gre za enak genetski material ter isti način prehranjevanja in gibanja (18, 99, 100). Okoljski dejavnik, kot je izpostavljenost soncu (in s tem povezan nivo vitamina D v organizmu), lahko na nastanek MS pri otroku vpliva že v času nosečnosti. V virih zasledimo podatke, da je novembra rojenih otrok za MS zbolelo manj, kot pa v primerjavi s tistimi, rojenimi meseca maja. Razlika izvira iz dejstva, da so bile matere novembrskih otrok v času nosečnosti bistveno več izpostavljene soncu (18, 102). Zanimiv je tudi vidik migracij do starosti 15–20 let. Še posebej tisti, ki se preselijo pred svojim 15. letom, pridobijo tveganje za MS v novem okolju (85). Ugotovljeno je bilo, da človek, ki se preseli po svojem 15.–20. letu iz področja z nizko prevalenco MS v področje z visoko prevalenco, v novem okolju svojo (izvirno) nizko preva-

lenco obdrži, kar pa ne velja tudi za njegove otroke. Če pa se človek seli iz območja visoke prevalenke v področje nizke, bo tam nizko prevalenco pridobil (99). Poleg navedenih epidemioloških argumentov, ki govorijo v prid vpletenosti vitamina D v patogenezo MS, so na voljo tudi dognanja eksperimentalnih študij, v katerih so miškam vbrizgali homogenate hrbtenjače ali celo čisti mielin in na ta način povzročili avtoimunsko paralizo (77). Če so miškam malo pred indukcijo paralize dodali $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, do EAE ni prišlo, če pa je bil vitamin D dodan po vbrizganem mielinu, je nastalo bolezensko stanje izboljšal (77, 82, 99, 101). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ namreč vpliva na sintezo citokinov (82). Povišal naj bi serumski transformirajoči rastni faktor β -1 (angl. *transforming growth factor* β -1, TGF β -1), tj. protivnetni citokin pri MS, vplival na apoptozo inflamatornih celic ter zmanjšal število makrofagov (1, 82, 99). Njegovi učinki naj bi bili povezani tudi z aktivnostjo IL-10 (82). Delovanje vitamina D je pri EAE podobno delovanju interferonu β (IFN β); gre torej za imunomodulacijo (18). Vitamin D pri EAE deluje zaščitno na mielin, saj aktivira oligodendrocite, poleg tega pa tudi zavira razvoj celic Th1, poviša število Th2 in povrne število T-regulatornih celic v normalno stanje (99). Vse to nakazuje na njegovo zaščitno in preprečevalno vlogo v EAE, ki jo strokovnjaki poskušajo ekstrapolirati tudi na »pravo« MS pri človeku (18, 99). Vendar pa so blagodejni učinki vitamina D omejeni. Pri poskusih na miškah je bilo učinkovanje vitamina D uspešno le pri tistih ženskega spola, miške moškega spola pa so ga potrebovale več (85, 99, 104). Do razlik med spoloma naj bi prihajalo zaradi povezave vitamina D z estrogenom, saj naj bi estrogen zaviral izražanje gena za CYP24A1 in s tem omogočal kopičenje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v hrbtenjači mišk ženskega spola (104). Nekoliko nasprotujoče se zdi dejstvo, da so za nastanek MS sicer dojemljivejše ženske (104). Razlike pa obstajajo tudi med rasami; epidemiološke študije so pokazale, da pomanjkanje vitamina D poveča tveganje za nastanek MS le pri belcih (105). Vsekakor vloga vitamina D v patogenezi MS ni zanemarljiva, saj nam iztočnico lahko predstavljajo že VDR, prisotni v osrednjem živčevju. Kljub manjšemu številu relapsov zdravljenje MS z vi-

taminom D še ni potrjeno, prav tako ni določen odmerek, ki bi bil za to primeren (99).

Sladkorna bolezen

Živalske in človeške študije kažejo, da je pomanjkanje vitamina D potencialni dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tipa 1 ter tipa 2, sam vitamin pa naj bi tudi upočasnil napredovanje glukozne intolerance v sladkorno bolezen pri odraslih (77, 82, 106). Še posebno preučevana je morebitna povezava med vitaminom D kot imunomodulatorjem ter sladkorno boleznijo tipa I – avtoimunsko boleznijo (89). Ena izmed študij namreč navaja, da so pri adolescentih v času postavitve diagnoze sladkorne bolezni tipa 1 dosledno opažali nizke koncentracije vitamina D, druga pa le-tej ugotovitvi dodaja še znižano koncentracijo 1α -hidroksilaze (82, 88). Podobno kot pri MS so tudi pri sladkorni bolezni tipa 1 odkrili geografsko raznolikost v incidenci. Manjše kot je UVB-sevanje, večje je tveganje za razvoj te bolezni (1, 78, 34). Vpliv sonca se kaže že *in utero*, zato je zelo pomembno, da je nosečnica ustrezno preskrbljena z vitaminom D, saj le-ta zmanjša možnost nastanka avtoprotiteles pri potomstvu (34, 106). Prav tako mnogi predvidevajo, da zgodnje nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih in otrocih lahko deluje zaščitno (34, 77, 78, 106). Razlog se skriva v dejstvu, da se prva avtoprotitelesa lahko pojavijo že pred tretjim mesecem starosti, nato pa otroci z očitno sladkorno boleznijo tipa 1 v prvih dveh letih serokonvertirajo, kar je dokaz za izjemno občutljivost na eksogene dejavnike, povezane z vitaminom D (89).

Predvidevanja, da je vitamin D vključen v metabolično pot glukoze, izhajajo iz VDR, najdenih na β -celicah trebušne slinavke, na katere se veže cirkulirajoči $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (2, 89). Alternativno se lahko v β -celicah aktivira tudi sam $25(\text{OH})\text{D}_3$, in sicer s pomočjo v njih prisotne 1α -hidroksilaze (2, 89). Vitamin D vpliva na sekrecijo inzulina iz trebušne slinavke, in sicer na posredni in neposredni način (2, 106). Neposredno delovanje je takšno, da vitamin D spodbudi ekspresijo inzulinskih receptorjev v perifernem tarčnem tkivu (in s tem okrepi občutljivost na inzulin) ter/ali aktivira s peroksisomskim proliferatorjem aktivirane receptorje receptorje δ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor* δ , PPAR- δ), ki so vključeni

v regulacijo metabolizma maščobnih kislin v skeletni mišičnini in maščobnem tkivu (2, 106). Posredni vpliv na izločanje inzulina pa deluje preko vključenosti vitamina D v regulacijo koncentracije zunajceličnega kalcija in njegovega prehajanja membran β -celic ter membran celic periferne inzulinskega tarčnega tkiva (62, 106). V splošnem je sprejeto dejstvo, da stanje pomanjkanja vitamina D zavira sekrecijo inzulina (1, 2). V prid povezavi med vitaminom D, glukozo in inzulinom govori tudi podatek iz klinične študije, kjer je bila izmerjena koncentracija glukoze v krvi po času 60 minut od obremenitve s 75 g glukoze obratno sorazmerna krvni koncentraciji $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (28).

Pri vprašanju, ali polimorfizmi VDR-gena kakorkoli vplivajo na sladkorno bolezen tipa 1, naletimo na dvoumne odgovore, le-ti pa se bolj nagibajo k temu, da takšnega vpliva ni (82, 88, 89). Nasprotno je bila ugotovljena močna povezava med polimorfizmoma gena *CYP27B1* (tj. gen za 1α -hidroksilazo), to sta *CYP27B1-1260C>A* (rs10877012, v regiji 5') in *CYP27B1+2838T>C* (rs4646536, v intronu 6). Pri polimorfizmu »-1260« predstavja predispozicijo za sladkorno bolezen tipa 1 alel C, pri »+2838« pa alel T. Njuna prisotnost naj bi znižala nivo *CYP27B1* mRNA v mononukleranih celicah periferne krvi in posledično tudi nivo aktivne 1α -hidroksilaze. Omenjena polimorfizma z ostalimi znanimi, za sladkorno bolezen tipa 1 dovzetnimi lokusi ne interagirata, prav tako ne s polimorfizmi gena *VDR*. Za polimorfizme gena *CYP24A1* (tj. za 24 -hidroksilazo) vpliva na razvoj sladkorne bolezni tipa 1 niso dokazali (88). Kljub vsem dognanjem je v dostopnih virih moč opaziti dvome okoli vpliva vitamina D na sladkorno bolezen tipa 1 in tipa 2 ter enotnost v prepričanju, da je na tem področju treba opraviti še več raziskav (2, 28, 62, 88, 106).

Hipertenzija

Poleg do sedaj obravnavanih bolezenskih stanj je pomanjkanje vitamina D vpleteno tudi v razvoj hipertenzije; mnogo epidemioloških študij namreč opaža obratno korelacijo med koncentracijo serumskega $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ter krvnim tlakom (107–109). Tudi pri pojavnosti hipertenzije lahko opazimo trend, vezan na UVB-sevanje: ugotovljeno je bilo, da z vsa-

kim odmikom za 10° južno ali severno od ekvatorja krvni tlak naraste za 2,5 mmHg (107). Prav tako je vpliv pomanjkanja vitamina D na krvni tlak potrdilo več raziskav, opravljenih na miškah. Na miškah z izbitim genom za VDR (*VDR-/VDR-*) so dokazali opazno povišan nivo mRNA renina in samega hormona v ledvicah ter povišano koncentracijo angiotenzina II v plazmi, medtem ko je izražanje angiotenzinogena v jetrih ostalo enako tistemu pri normalnih miškah. Do povečane ekspresije renina je prišlo tudi v sicer normalnih miškah, katerim so s pomočjo stroncija zavrl biosintezo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pri zdravljenju z le-tem pa se je ekspresija renina zmanjšala. Pomembno spoznanje pri *VDR-/VDR*-miškah je bilo predvsem to, da je ekspresija renina porasla še pred pojavom hipokalcemije, iz česar sledi, da vitamin D regulira ekspresijo renina neodvisno od kalcija. Nadaljnje raziskave na celicah As4.1 so pokazale, da gre za neposredno in negativno regulacijo ekspresije renina preko VDR posredovanega mehanizma, ki bo opisan v nadaljevanju (110). Glavni znotrajcelični signal, ki vzpodbudi produkcijo renina v celicah jukstaglomerularnega aparata, je ciklični AMP (cAMP). Promotor gena za renin *Ren-1^c* vsebuje na cAMP odzivni element (angl. *cAMP response element*, CRE). Ko cAMP povzroči cepitev katalitične podenote protein kinaze A, le-ta vstopi v jedro in sproži fosforilacijo elementa CRE. Pridružijo se še koaktivatorji transkripcije, t. i. CBP/p300 (CREB-vezavni proteini) in transkripcija renina se prične. Ta torej poteka v odsotnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ko je CRE vezan v DNA-proteinskem kompleksu s proteini CREB (vezavni proteini odzivnega elementa za cAMP), CREM (modulator odzivnega elementa za cAMP) in CBP, ne pa tudi z VDR. Nasprotno se v prisotnosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ transkripcija ustavi, saj se $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ veže na VDR, ta pa dalje na CREB, zaradi česar se CREB ne more vezati na CRE (111). Pomanjkanje vitamina D je kritično tudi zaradi nekaterih drugih učinkov presežnega angiotenzina II, kot je povečana aktivnost NAD(P)H oksidaze (angl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*) v žilnih endotelijskih in gladkomišičnih celicah, kar preko nastalih reaktivnih kisikovih vrst posledično poveča izražanje proinflammatoryh faktorjev: transformirajočega rastnega

faktorja β (angl. *transforming growth factor beta*, TGF β) in jedrnega faktorja kapa B (angl. *nuclear factor kappa B*, NF- κ B), ki poškodujeta žilno steno. Poleg tega pomanjkanje vitamina D povzroči porast PTH, za katerega je znano, da po daljši izpostavitvi povzroči visok krvni tlak (107). S stališča zdravljenja je zniževanje visokega krvnega tlaka, doseženo s pomočjo vitamina D, primerljivo tistemu, doseženemu z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) in z antagonistom receptorjev za angiotenzin II (111). V primeru 1,25(OH) $_2$ D $_3$ poročajo celo o dejanskem, čeprav kratkotrajnem izboljšanju (torej znižanju) krvnega tlaka (109). Kljub temu da študija iz Trømsa ne potrjuje korelacije med spremembo serumskega 25(OH)D $_3$ in spremembo krvnega tlaka ter zanika tudi napovedno vrednost nivoja 25(OH)D $_3$ za morebiten bodoč razvoj hipertenzije (potrjuje pa povezavo med serumskim 25(OH)D $_3$ ter sistoličnim tlakom), pa dognanja na področju genetike govorijo epidemiološkim podatkom v prid (112, 113).

ZAKLJUČEK

Vitamin D je za zdravje posameznika izrednega pomena, kar potrjuje nemajhno število vlog, ki jih opravlja v človeški homeostazi. Med temi je seveda najbolj znana njegova funkcija hormona, ki uravnava ravnotežje kalcija. Kot hormon deluje nasprotno od PTH, negativen pa je tudi njegov učinek na ekspresijo renina, zato se poraja več in več zanimanja v zvezi s povezavo med vitaminom D ter hipertenzijo. Najbolj raziskano področje z vidika pomanjkanja vitamina D je zagotovo tisto, vezano na motnje v remodelaciji kostnine. Tako rahitis je skoraj zgodovinsko povezuje mo s pomanjkanjem vitamina D, raziskave zadnjih let pa so se začele osredotočati tudi na bolezn, kot sta osteoporoza in osteomalacija. Zanimanje in vedenje o pomanjkanju vitamina D se v Sloveniji v precejšnji meri vrti

le okoli slednjih dveh, nekoliko manj znane (ali upoštevane) pa so druge vloge vitamina D v razvoju in lajšanju bolezni, kot so npr. rak, sladkorna bolezen, okužbe zgornjih in spodnjih dihal, MS, SLE. Učinkovanje vitamina D je namreč izredno pleiotropno in tako zajema tudi imunomodulacijo, regulacijo peptida katelicidina z baktericidno aktivnostjo, protikancerogeno delovanje in regulacijo izločanja inzulina. Kljub temu, da je v virih moč zaslediti določene dvome okoli vseh naštetih učinkov in vpletenosti njegovega pomanjkanja v patogenezo zgoraj navedenih bolezni, pa se strokovnjaki na podlagi svetovnih epidemioloških podatkov strinjajo, da je ustrezen status vitamina D izredno pomemben za ohranjanje splošnega dobrega počutja posameznika. Vse jasneje postaja tudi dejstvo, prav tako podprto z epidemiološkimi dognanji, da na status vitamina D v največji meri vpliva posameznikova izpostavljenost soncu oz. UVB-sevanju, ki je bodisi zaradi načina življenja bodisi zaradi oddaljenosti od ekvatorja nezadostna pri ljudeh v velikem delu sveta. Ali na pomanjkanje vitamina D vplivajo tudi polimorfizmi genov, kot je npr. gen za VDR, še ni povsem gotovo, seveda pa vprašanje še zdaleč ni zanemarljivo. Pomanjkanje vitamina D je tudi pri nas vsesplošen pojav, zato ni nič čudnega, da so se do sedaj priporočene količine za dnevni vnos vitamina D po slovenskih smernicah dvignile s 400–800 IE na 800–1.000 IE dnevno, bodisi za zdrave bodisi za osebe z osteoporozo. Največja dilema, ki je morda v tem trenutku tudi najpomembnejša, je poenotiti mnenje strokovnjakov in doreči tiste koncentracije vitamina D, ki bi preprečevale razvoj določene bolezni, oz. tiste, ki bi že prisotno bolezen uspešno zaustavile ali vsaj omilile. Izpostavitev sončni svetlobi za približno 20 minut dnevno je enostaven in hkrati prijeten način, kako vsaj v spomladanskih ter poletnih mesecih ohraniti ustrezen status vitamina D in s tem preprečevati zgoraj omenjene bolezni.

LITERATURA

1. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J*. 2010; 9 (65).
2. Muszkat P, Camargo MBR, Griz MLH, et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54 (2): 110–7.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (1): 50–60.
4. Boyer RF. Temelji biokemije. Ljubljana: Študentska založba; 2005.
5. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 243–53.
6. LPI OSU Micronutrient Information Center: Vitamin D [internet]. Corvallis: Linus Pauling Institute; c2000-2012 [citirano 2011 Apr 4]. Dosegljivo na: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminD/>
7. The Merck Manual: Vitamin D [internet]. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme Corp.; c2010-2011 [citirano 2011 Apr 4]. Dosegljivo na: http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/vitamin_deficiency_dependency_and_toxicity/vitamin_d.html
8. Hall LM, Kimlin MG, Aronov PA, et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. *J Nutr*. 2010; 140 (3): 542–50.
9. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91 (2): 115–24.
10. Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, et al. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (6): 1469–77.
11. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, et al. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 579640.
12. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 1: 63–8.
13. Bricker I, Douglas J. Principles of clinical toxicology. London: Taylor & Francis; 2001.
14. Boron WF. The Parathyroid Glands and Vitamin D. In: Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology: a cellular and molecular approach. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; c2003. p. 1094.
15. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. Bone and Mineral [internet]. 1990 [citirano 2011 Apr 4]; 11: 267–72. Dosegljivo na: <http://www.direct-ms.org/pdf/VitDVieth/Vieth1990%20Mechanisms%20of%20vit%20D%20toxicity.pdf>
16. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective [nagovor uredništva]. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 649–50.
17. Mosalli R, Yasser E, Ali AM, et al. Congenital vitamin D deficiency: a rare etiology of an acute life threatening event in early infancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21 (3): 511–4.
18. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.
19. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Revmatol*. 2010; 50 (1): 67–80.
20. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (6): 2130–5.
21. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13091.
22. Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107 (37): 638–43.
23. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 995–1000.
24. Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 1: 57–62.
25. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 242–8.
26. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetics determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010; 376 (9736): 180–8.
27. SBDR: SI Unit Conversion Calculator [internet]. Duisburg: Society for Biomedical Diabetes Research; c2002-2012 [citirano 2011 Avg 25]. Dosegljivo na: http://www.soc-bdr.org/content/rds/authors/unit_tables_conversions_and_genetic_dictionaries/conversion_in_si_units/index_en.html?raw=IU%20to%20nmol/l
28. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta Med Indones*. 2010; 42 (3): 123–9.
29. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, et al. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171 (8): 903–8.

30. Malloy P, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39 (2): 333–46.
31. Jap TS, Chiu CY, Niu DM, et al. Three novel mutations in the PHEX gene in Chinese subjects with hypophosphatemic rickets extends genotypic variability. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88 (5): 370–7.
32. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235 (9): 1034–45.
33. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1080S–6S.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357 (3): 266–81.
35. Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *Indian J Med Res.* 2008; 127 (3): 245–9.
36. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Physician.* 2010; 81 (6): 745–8.
37. Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD, et al. Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26–27 January 2006. *J Health Popul Nutr.* 2008; 26 (1): 112–21.
38. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J.* 2007; 83 (978): 230–5.
39. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 529S–33S.
40. Office of dietary supplements NIH: Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D [internet]. Bethesda [citirano 2011 Oct 12]. Dosegljivo na: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
41. Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, et al. The effect of vitamin D₂ and vitamin D₃ on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (9): 3314–21.
42. Schoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (3): 747–53.
43. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (5): 1381–9.
44. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96 (2): 252–61.
45. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (9): 1502–8.
46. Fang F, Kasperzyk JL, Shui I, et al. Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer. *PloS One.* 2011; 6 (4): e18625.
47. Kim HJ, Lee YM, Ko BS, et al. Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (7): 1830–6.
48. Herr C, Greulich T, Koczulla R, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res.* 2011; 12: 31.
49. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 85 (6): 1586–91.
50. Barry JM, De Vries E, English D, et al. Vitamin D and cancer [internet]. Lyon: IARC; c2008 [citirano 2011 Oct 18]. Dostopno na: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf
51. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G. The impact of 1,25(OH)2D3 and its structural analogs on gene expression in cancer cells – a microarray approach [izvleček]. *Anticancer Res.* 2009; 29 (9): 3471–83.
52. Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index in cancer. *Nutr J.* 2011; 10: 51.
53. Egan JB, Thompson JB, Ashbeck EL. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor VDR/RXRA influence the likelihood of colon adenoma recurrence. *Cancer Res.* 2010; 70 (4): 1496–504.
54. Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS, et al. Calcium, vitamin D, VDR genotypes, and epigenetic and genetic changes in rectal tumors. *Nutr Cancer.* 2010; 62 (4): 436–42.
55. Huang SP, Chou YH, Chang WSW, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer risk in a Taiwanese population. *Cancer Lett.* 2004; 207 (1): 69–77.
56. Cicek MS, Liu X, Schumacher FR, et al. Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15 (12): 2549–52.
57. Chen L, Davey Smith G, Evans DM, et al. Genetic variants in the vitamin D receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (11): 2874–81.
58. Onen IH, Ekmekci A, Eroglu M, et al. Association of genetic polymorphisms in vitamin D receptor gene and susceptibility to sporadic prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233 (12): 1608–14.
59. McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (1): 297–305.

60. Alimirah F, Peng X, Murillo G, et al. Functional significance of vitamin D receptor FokI polymorphism in human breast cancer cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16024.
61. Conrado T, Miranda-Filho Dde B, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54 (2): 118–22.
62. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 375–84.
63. Toubi E, Schoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J*. 2010; 12 (3): 174–5.
64. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (5): 465–9.
65. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009; 4 (9): 1151–65.
66. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, et al. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 306.
67. Talat N, Perry S, Parsonnet J, et al. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16 (5): 853–5.
68. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92 (3): 603–11.
69. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology*. 2009; 127 (4): 539–48.
70. Bruce D, Ooi JH, Yu S, et al. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235 (8): 921–7.
71. Motsinger-Reif AA, Antas PR, Oki NO, et al. Polymorphisms in IL-1 β , vitamin D receptor FokI, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 37.
72. Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, et al. Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones*. 2007; 39 (3): 133–41.
73. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (11): 1617–21.
74. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (5): R191.
75. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis-role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (4): 342–6.
76. Rossini M, Maddali Bonghi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (6): R216.
77. Arnson Y, Amital H, Schoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (9): 1137–42.
78. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010; 88 (5): 441–50.
79. Lane NE. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: bones, muscles, and joints. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12 (4): 259–63.
80. Ruiz-Irastorza G, Eqrubide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (6): 920–3.
81. Kamen DL. Vitamin D in lupus – new kid on the block? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68 (3): 218–22.
82. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2): 365–79.
83. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132 (Pt 5): 1146–60.
84. Orton SM, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (2): 441–7.
85. Raguwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem*. 2008; 105 (2): 338–43.
86. Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141: w13192.
87. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, et al. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1081–5.
88. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56 (10): 2616–21.
89. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (5): 1506S–1513S.

90. Svoren BM, Volkeneing LK, Wood JR, et al. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009; 154 (1): 132–4.
91. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity [izvleček]. *J Rheumatol*. 2007; 34 (9): 18236.
92. Goertz B, Fassbender WJ, Williams JC, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21 (3): 333–9.
93. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (4): 530–5.
94. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010; 19 (1): 13–9.
95. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009; 20 (3): 427–33.
96. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010; 5 (2): e9193.
97. Amital H, Szekanecz Z, Szűcs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 1155–7.
98. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007; 61 (6): 504–13.
99. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009; 256 (9): 1468–79.
100. Kulie T, Groff A, Redmer J, et al. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (6): 698–706.
101. Stewart G. Multiple sclerosis and vitamin D: don't (yet) blame it on the sunshine. *Brain*. 2009; 132 (Pt 5): 1126–7.
102. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One*. 2009; 4 (2): e4565.
103. Orton SM, Wald L, Confavreux C, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011; 76 (5): 425–31.
104. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*. 2005; 175 (6): 4119–26.
105. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 (23): 2832–8.
106. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121 (1–2): 425–9.
107. Rostand SG. Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (9): 1697–703.
108. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1283–8.
109. Judd SE, Raiser SN, Kumari M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121 (1–2): 445–7.
110. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003; 88 (2): 327–31.
111. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system: mechanism and implication. CIN '2007 – 4th Congress of nephrology in internet [internet]. 2007 [citirano 2012 Mar 25]. Dosegljivo na: <http://cin2007.uninet.edu/en/trabajos/fulltext/14.pdf>
112. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010; 55 (3): 792–8.
113. Wilke RA, Simpson RU, Mukesh BN, et al. Genetic variation in CYP27B1 is associated with congestive heart failure in patients with hypertension. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (11): 1789–97.

Barbara Eržen¹

Vitamin D in njegova vloga v procesu ateroskleroze

Vitamin D and Its Role in the Process of Atherosclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, pomanjkanje, ateroskleroza, neklasični dejavnik tveganja, srčnožilne bolezni

Bolezni srca in ožilja so še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Poleg znanih, klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo se v zadnjem času vse večji pomen pripisuje tudi novim, t. i. neklasičnim. Enega od takih bi lahko predstavljalo pomanjkanje vitamina D, ki naj bi bilo prisotno pri okoli 30–50 % populacije. V zadnjih letih je namreč vse več podatkov o povezavi med vitaminom D in srčnožilnimi boleznimi. Številne raziskave so pokazale povezavo med pomanjkanjem vitamina D in različnimi klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo (povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in metabolizem maščob). Prav tako vse več raziskav kaže na povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo ateroskleroze (tako koronarne, periferne arterijske okluzivne bolezni kot tudi karotidne ateroskleroze). Poleg tega naj bi bilo pomanjkanje vitamina D pomembno povezano tudi z zapleti ateroskleroze. Ljudje z nižjimi vrednostmi vitamina D naj bi imeli do 2-krat večje tveganje za možgansko kap, srčni infarkt in periferno arterijsko okluzivno bolezen v primerjavi s tistimi, ki imajo višje vrednosti. Natančni mehanizem, preko katerega se vitamin D vpleta v proces ateroskleroze, še ni povsem razjasnjen. Zaključimo lahko, da bi pomanjkanje vitamina D lahko predstavljalo dodaten, neklasičen dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje ateroskleroze, ki se ga da enostavno zdraviti. Potrebne so dodatne velike randomizirane raziskave, ki bodo pokazale vpliv zdravljenja pomanjkanja vitamina D tudi na morebitno zmanjšanje srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. Dokler ne bodo na voljo rezultati omenjenih raziskav, je prezgodaj svetovati dodajanje vitamina D kot terapijo oz. preventivo ateroskleroze.

49

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, deficiency, atherosclerosis, non-classical risk factor, cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are still the leading cause of morbidity and mortality in the developed world. Besides well-known classical risk factors for atherosclerosis, more and more attention has in recent years been consecrated to novel, so called non-classical risk factors for atherosclerosis. One of such non-classical risk factors could be vitamin D deficiency, which is highly prevalent and is present in approximately 30–50% of the general population. Many studies have shown the relationship between vitamin D deficiency and different classical cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus and lipid metabolism). Furthermore, vitamin D deficiency is believed to be associated with an increased risk of cardiovascular complications. People with lower levels of vitamin D have a 2-fold risk of myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease in comparison to people with higher levels of vitamin D. The exact mechanism through which vitamin D influences the

¹ Asist. dr. Barbara Eržen, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7a, 1525 Ljubljana; erzen_b@yahoo.com

cardiovascular system is not yet completely understood. We can conclude that vitamin D deficiency could represent an important non-classical risk factor for the development and progression of atherosclerosis, which could nevertheless be easily treatable. Further large randomized controlled trials are needed to firmly establish the relevance of treatment of vitamin D deficiency and its possible influence on the decrease of cardiovascular morbidity and mortality. As long as the results of the above-mentioned studies are not available, it is too early to recommend supplementation of vitamin D in therapy or as prevention of atherosclerosis.

UVOD

Bolezni srca in ožilja so še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Kljub dobremu sodobnemu zdravljenju zapletov ateroskleroze (srčni infarkt, možganska kap, ishemija uda) ostajajo številna dejstva v poteku te bolezni nerazjasnjena. V zadnjem času se vse večji pomen v samem razvoju, poteku in zapletih ateroskleroze poleg klasičnih dejavnikov tveganja (povišan arterijski tlak, sladkorna bolezen, kajenje, debelost, hiperlipidemija) pripisuje dodatnim t.i. neklasičnim dejavnikom tveganja za aterosklerozo. Enega takih bi lahko predstavljalo pomanjkanje vitamina D.

Vitamin D so odkrili pred dobrimi 75 leti. Dolgo časa je veljalo, da je njegov edini pomen v zdravljenju rahitisa pri otrocih (1). Epidemiološke in klinične raziskave v zadnjih letih pa so pokazale, da ima mnogo več vlog kot samo preventivno rahitisa. Zadostne količine vitamina D so potrebne za optimalno delovanje številnih tkiv in organov v telesu, vključno s srčnožilnim sistemom (2). Receptorje za vitamin D so tako našli na številnih vrstah celic, vključno z miociti, kardiomiociti, na celicah beta trebušne slinavke, žilnih endotelnih celicah, nevronih, imunskih celicah in osteoblastih (3, 4). Pomanjkanje vitamina D je v populaciji zelo pogosto in praktično lahko govorimo o pandemiji. V večini primerov ostane pomanjkanje neodkrito in nezdružljivo. Bolezni, kot so osteoporoza, mišična šibkost, različne vrste raka, sladkorna bolezen, povišan arterijski tlak, metabolični sindrom in srčnožilne bolezni, lahko delno nastanejo tudi kot posledica komaj opaznega, vendar kroničnega pomanjkanja vitamina D (4, 5). Pričujoči prispevek obravnava vlogo vitamina D kot

možnega neklasičnega dejavnika tveganja za nastanek in razvoj srčnožilnih bolezni.

VITAMIN D

Nastanek

Vitamin D je v maščobah topen steroidni vitamin, čigar poglavitna naloga je ohranjanje normalne količine kalcija v krvi. Sodeluje pri absorpciji kalcija iz črevesja, izplavljanju kalcija iz kosti v kri in zmanjšanju izgube kalcija z urinom. Poznamo več oblik vitamina D; najbolj preučeni sta: vitamin D₃ (holekalciferol) in D₂ (ergokalciferol). D₃ lahko pod vplivom ultravijoličnih žarkov B (UVB) sončne svetlobe nastaja v koži, zato ga nekateri imenujejo sončni vitamin. Obe obliki vitamina D lahko zaužijemo tudi s hrano. V normalnih razmerah naj bi večino (80–90 %) vitamina D dobili iz kože pod vplivom žarkov UVB. Vitamin D je v telesu neaktiven, dokler ga encimi v jetrih (25-hidroksilacija holekalciferola) in v ledvicah (1 α -hidroksilacija 25-hidroksioholekalciferola (25(OH)D₃)) ne spremenijo v fiziološko aktivno obliko 1,25-dihidroksioholekalciferol (1,25(OH)₂D₃), ki se nato veže na receptorje za vitamin D (angl. *vitamin D receptor*, VDR). Vse več je podatkov, da ledvice niso edino mesto, kjer lahko poteka 1 α -hidroksilacija 25-hidroksioholekalciferola. Številna tkiva, ki vsebujejo VDR, imajo namreč tudi zmožnost 1 α -hidroksilacije 25-hidroksioholekalciferola. Vloga omenjenega parakrinega nastanka 1,25(OH)₂D₃ še ni popolnoma raziskana. *In vitro* raziskave pa so pokazale, da naj bi ravno ta proces lahko razjasnil številne »nove« fiziološke funkcije vitamina D, kot so regulacija sproščanja citokinov, vnetni odgovor, aktivacija renin-angiotenzinskega sistema itd. (6).

Normalne vrednosti in določanje

Za določanje vitaminskega statusa se največkrat uporablja določanje koncentracije $25(\text{OH})\text{D}_3$, čeprav je aktivna oblika vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Pri pomanjkanju $25(\text{OH})\text{D}_3$ pride namreč do povečane hidroksilacije le-tega v ledvicah zaradi delovanja parathormona (PTH), kar posledično privede do normalnih ali celo zvišanih koncentracij aktivne oblike vitamina D. Zato vitaminski status najbolje odražajo koncentracije $25(\text{OH})\text{D}_3$ (4, 5). Ni natančnih priporočil za spodnjo vrednost, ki bi določala pomanjkanje. Sprva je veljalo, da se o pomanjkanju vitamina D pri odraslih osebah govori pri serumskih vrednostih $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 20 ng/ml/l (pod 50 nmol/l) (7, 8). Kasnejše raziskave pa so pokazale, da naj bile optimalne serumske vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ nad 32 ng/ml (80 nmol/l), saj naj bi bilo pojavljanje najrazličnejših bolezni (arterijska hipertenzija, diabetes, motena toleranca za glukozo itd.), ki jih povezujejo s pomanjkanjem vitamina D, nad to vrednostjo manjše. Manjšo pojavnost srčnega infarkta povezujejo z vrednostmi $25(\text{OH})\text{D}_3$ nad 107 nmol/l (8, 9). Večina avtorjev se strinja, da o insuficienci vitamina D govorimo pri serumskih vrednostih $25(\text{OH})\text{D}_3$ med 21–29 ng/ml, vrednosti pod 20 ng/ml pa kažejo na pomanjkanje (9–12).

Dnevne potrebe

Trenutno znaša v Združenih državah Amerike (ZDA) priporočljiv dnevni vnos vitamina D za mlajše od 50 let 200 internacionalnih enot/dan (IE/dan), za tiste, stare med 50 in 70 let, 400 IE/dan in za starejše od 70 let 600 IE/dan. Glede na to, da so dnevne potrebe po vitaminu D približno 4.000 IE/dan, večina avtorjev verjame, da bi bilo potrebno dodajanje 1.000–4.000 IE/dan, da bi zagotovili zadostno količino vitamina D pri splošni populaciji. Vnos 1.000 IE vitamina D dnevno dvigne serumski nivo $25(\text{OH})\text{D}_3$ za približno 10 ng/ml (13, 14). Raziskave kažejo, da se varno dodajajo odmerki vse do 10.000 IE/dan, saj je hipervitaminoza D izjemno redka in se stranski učinki (hiperkalcemija, ledvična insuficienca itd.) pojavijo šele pri serumskih vrednostih $25(\text{OH})\text{D}_3$, večjih od 70 ng/ml (6, 15, 16). Zanimiv je podatek, da ob veliki izpostavljenosti sončnim žarkom lahko v koži

dnevno lahko nastane tudi do 20.000 IE vitamina D, vendar dermatologi odsvetujejo kakršnokoli poskušanje povečanja preskrbe telesa z vitaminom D z namernim sončenjem ali celo z uporabo solarija zaradi nevarnosti nastanka kožnega raka (14). V poletnih mesecih večina ljudi dobi dovolj vitamina D z naključnim izpostavljanjem soncu. Tako npr. za večino ljudi s fototipom 3, ki je v Sloveniji najpogostejši, zadošča dnevno približno 15 minut izpostavitve obraza, rok in podlakti soncu. Bolj zdrav način preskrbe telesa z vitaminom D je uživanje hrane in napitkov, ki bodisi sami po sebi vsebujejo veliko vitamina D bodisi so z njim obogateni, ali uživanje vitaminskih pripravkov ter sočasna zaščita pred soncem. Dobri prehranski viri so z vitaminom D obogateno mleko, sir, jogurt, žitarice in nekatere ribe, kot so losos, sardine in tuna. Vitamin D iz hrane (vitamin D_2) in prehranskih dodatkov je enako učinkovit kot vitamin D, ki se v koži proizvaja pod vplivom UV svetlobe (vitamin D_3), vendar ne povečuje tveganja kožnega raka. Nobenega od njiju telo ne more uporabiti, dokler se v ledvicah ne pretvorita v aktivno obliko $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, imenovano tudi kalcitriol. Ta aktivna oblika se tvori iz obeh na enak način.

Epidemiologija pomanjkanja

Podatki v zadnjih letih kažejo, da je pomanjkanje vitamina D mnogo pogostejše, kot se je včasih mislilo. Prisotno naj bi bilo pri do 50 % mladih odraslih (3). Raziskava NHANES III je pokazala, da je pomanjkanje vitamina D prisotno med 25–57 % odraslih prebivalcev ZDA (17). Pogostost pomanjkanja vitamina D narašča z oddaljenostjo od ekvatorja. Etnične skupine s temnejšo obarvano kožo potrebujejo več sončne svetlobe, da sintetizirajo zadostno količino vitamina D, kot tiste s svetlejšo (18). Zaradi modernega načina življenja v razvitem svetu, ki vsebuje predvsem gibanje v zaprtih prostorih in majhno izpostavljenost soncu zaradi vse večje zaščite pred nevarnostmi sončnih žarkov z zaščitnimi faktorji, je pomanjkanje vitamina D v modernih kulturah še pogostejše. Zaščita z zaščitnim faktorjem 15 naj bi tako zmanjšala nastanek vitamina D v koži do 99 % (19). Poleg tega je pomanjkanje vitamina D pogostejše pri debelosti zaradi zmanjšane biorazpoložljivosti,

saj se vitamin kopiči v maščobnem tkivu (20). Zelo pogosto je zlasti pri starejših – pri enaki izpostavljenosti soncu se pri starejših od 70 let v koži proizvede 75 % manj vitamina D kot pri 20-letnikih, poleg tega je pri njih pogosto prisotna še malnutricija (4). Poleg omenjenih so dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D še malabsorpcija, jetrne in ledvične bolezni ter jemanje nekaterih zdravil (4).

VITAMIN D IN ATEROSKLEROZA

Vpletanje vitamina D v srčnožilni sistem

Kot smo že omenili, se receptorji za vitamin D nahajajo v številnih tkivih v telesu. Znotraj srčnožilnega sistema jih najdemo na gladkih mišičnih celicah žil, žilnem endoteliju in srčnih miocitih. Na mišjem modelu, ki so mu blokirali receptorje za vitamin D in na ta način simulirali hipovitaminozo D, je prišlo do povišanega krvnega pritiska, povišanih vrednosti serumskega angiotenzina in vrednosti tkivnega renina. *In vitro* raziskave so pokazale, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ neposredno zavira ekspresijo reninskega gena (21). Prav tako so *in vitro* dokazali, da ima vitamin D imunosupresivne lastnosti, ki zavirajo nastanek številnih proinflammatoryh citokinov, kot so interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) in dejavnik tumorske nekroze alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), ter zveča nastanek protivnetnega citokina IL-10. Vse to vodi v zaviranje aktivacije makrofagov, zmanjšano nastajanje matriksnih metaloproteinaz (MMP), zmanjšano oksidacijo lipoproteina majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) ter posledično zmanjšano nastajanje oz. manjšo nestabilnost aterosklerotičnega plaka. Poleg tega naj bi vitamin D zaviral škodljiv vpliv končnih produktov pospešene glikacije (angl. *advanced glycation end products*, AGE) na endotelijske celice (22). Zaviral naj bi tudi nastanek žilnih kalcifikacij preko zaviranja matriksnega Gla proteina (MGP), osteopontina in osteoblastom podobnih celic. Poleg tega so *in vitro* dokazali, da naj bi vitamin D uravnaval rast in proliferacijo gladkih mišičnih celic žil, vplival na vnetje in metabolizem maščob, zmanjševal oksidativni stres in trombotično agregacijo. Igral naj bi pomembno

vlogo v prenosu kalcija v gladke mišične celice žil (ga zmanjševal) in na ta način uravnaval žilni tonus (23–28). Vsi omenjeni mehanizmi skupaj razlagajo možen vpliv vitamina D na razvoj srčnožilnih bolezni. Konceptualni model glavnih možnih poti vpletanja vitamina D v proces ateroskleroze je prikazan na sliki 1.

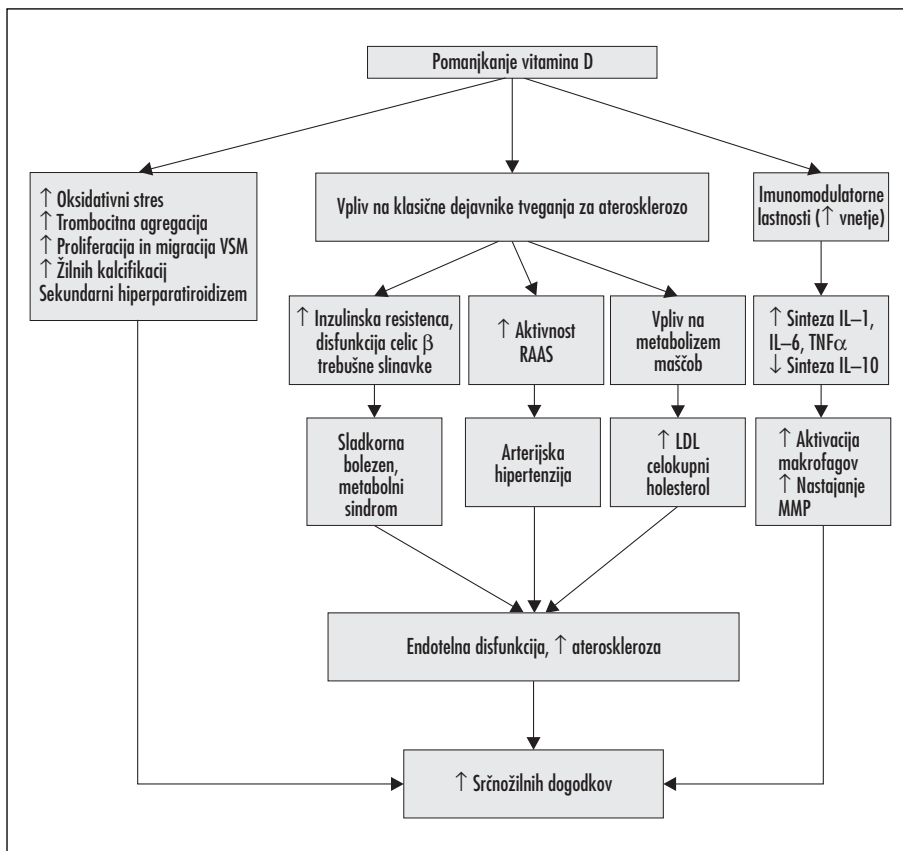
Vitamin D in dejavniki tveganja za aterosklerozo

Veliko število epidemioloških in kliničnih raziskav je pokazalo povezavo med pomanjkanjem vitamina D in klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo. Že omenjena raziskava NHANES III, ki je vključevala več kot 13.000 odraslih, je pokazala močno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in glavnimi klasičnimi dejavniki tveganja za aterosklerozo (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, prekomerna telesna teža, hipertrigliceridemija).

Številne raziskave so pokazale, da naj bi bilo pomanjkanje vitamina D tudi samostojni napovedni dejavnik za srčnožilno umrljivost neodvisno od klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (29, 30). Obstaja negativna povezava med serumskimi vrednostmi $25(\text{OH})\text{D}_3$ in pojavnostjo srčnožilnih bolezni. Omenjena povezava naj bi bila najočitnejša pri vrednostih $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 25 ng/ml.

Arterijska hipertenzija

Vitamin D lahko vpliva na krvni pritisk preko več mehanizmov, najbolj preučen pa je njegov vpliv na zaviranje renin-angiotenzinskega sistema. V eksperimentalnem modelu, v katerem so mišim blokirali receptorje za vitamin D, so imele le-te zvišano aktivnost renina in zvišan krvni pritisk (21). Vpliv vitamina D na zaviranje renina je najverjetneje posledica neposrednega vpliva na gensko ekspresijo, možen vzrok pa so tudi spremembe v znotrajcelični koncentraciji kalcija, vendar omenjeni mehanizem še ni popolnoma razjasnjen (27). Več raziskav je pokazalo povezavo med visokim krvnim pritiskom in znižanimi vrednostmi vitamina D. Ena od takih je omenjena velika multicentrična ameriška raziskava NHANES III, ki je pokazala, da je krvni tlak v negativni povezavi s serumskimi vrednost-



Slika 1. Model glavnih poti vpletanja vitamina D v proces ateroskleroze. RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, IL-6 – interleukin-6, IL-1 – interleukin-1, IL-10 – interleukin-10, TNF- α – dejavnik tumorske nekroze alfa (angl. tumor necrosis factor alpha), MMP – matriksne metaloproteinaze, LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. low density lipoprotein), VSM – gladke mišične celice.

mi 25(OH)D₃ (31). Narejenih je bilo tudi že nekaj intervencijskih raziskav z namenom ugotoviti, ali je mogoče znižati krvni tlak z zdravljenjem hipovitaminoze D. Pfeifer in sodelavci so že leta 1986 dokazali, da pride po kratkotrajnem zdravljenju z 800 IE 25(OH)D₃ skupaj z dodatkom 1.200 mg kalcija pri starejših ženskah do znižanja krvnega pritiska in PTH (32). Kasneje so bile objavljene tri velike metaanalize, ki so med drugim preučevale tudi vpliv zdravljenja z vitaminom D na krvni tlak. Rezultati analiz niso enotni. Prva je pokazala znižanje sistolnega krvnega pritiska pri hipertenzivnih bolnikih, ne pa tudi pri normotenzivnih, druga analiza ni pokazala znižanja ne sistolnega, ne diastolnega krvnega pritiska, zadnja, najnovejša pa je prav

tako dokazala znižanje sistolnega, ne pa tudi diastolnega krvnega pritiska po dodajanju vitamina D (33–35).

Metabolizem maščob

Na eksperimentalnih modelih so pokazali, da ima aktivni vitamin D vlogo v metabolizmu maščob. Ena izmed takšnih raziskav je tako pokazala, da aktivni vitamin D zmanjša prevzem holesterola v makrofage in nastanek penastih celic (26). Možna razlaga je tudi, da pomanjkanje vitamina D povzroči nastanek periferne inzulinske rezistence in s tem nastanek metabolnega sindroma, ki ima za posledico dislipidemijo. Opravljenih je bilo tudi že več raziskav na ljudeh o povezavi med vitaminom D in vrednostmi serumskih maščob.

čob. V eni izmed njih so tako dokazali, da je $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v negativni povezavi s celokupnim holesterolom in LDL-holesterolom (27). Nedavna velika finska raziskava je pokazala različen vpliv $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na metabolizem maščob. Tako so bile nizke vrednosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ povezane z nizkimi vrednostmi holesterola v lipoproteinu velike gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), nizke vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ pa z visokimi vrednostmi celokupnega holesterola, LDL in trigliceridov (36). Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo natančno razjasnile vpliv vitamina D na lipidni status. Opravljenih je bilo tudi že več intervencijskih raziskav, ki so spremljale učinek dodajanja vitamina D na lipidni status. Tudi njihovi rezultati so si nasprotujoči. Nekatere raziskave niso pokazale sprememb v lipidnem statusu po dodajanju vitamina D, pri drugih pa je po dodajanju prišlo do ugodnega učinka (37–40).

Sladkorna bolezen

Disfunkcija celic beta trebušne slinavke, periferna tkivna rezistenca na inzulin in kronično vnetje so verjetni mehanizmi za vlogo vitamina D v sladkorni bolezni (41). Receptorji za vitamin D se namreč nahajajo tudi na celicah beta trebušne slinavke. Na eksperimentalnem mišjem modelu so dokazali, da po blokiranju omenjenih receptorjev pride do znižanja postprandialnega izločanja inzulina (42). Vitamin D naj bi vplival tudi na znotrajcelično količino kalcija v celicah trebušne slinavke, kar je pomemben stimulus za izločanje inzulina – pomanjkanje vitamina D vodi v zmanjšano izločanje inzulina. V perifernih tkivih so našli receptorje za vitamin D na skeletnih mišicah in v maščobnem tkivu. Vitamin D naj bi imel vpliv na ekspresijo receptorjev za inzulin – pomanjkanje vitamina D povzroči zmanjšano ekspresijo receptorjev za inzulin, kar vodi v periferno rezistenco na inzulin (43). Raziskave na ljudeh so pokazale sezonsko in geografsko pojavljanje sladkorne bolezni tipa 1 in njegovo povezavo s pomanjkanjem vitamina D. Raziskava EURODIAB je tako pokazala 33 % manjšo verjetnost za nastanek sladkorne bolezni tipa 1 v otroštvu pri otrocih, ki so jim dodajali vitamin D (44). Izkazalo se je, da dodajanje vitamina D pri sladkorni bolezni tipa 2 izboljša izločanje inzulina,

periferno občutljivost tkiv na inzulin in vrednosti glikoziliranega hemoglobina (45–47). Pri pomanjkanju vitamina D naj bi bilo pogostejše tudi pojavljanje metabolnega sindroma (48). Čeprav nekatere raziskave niso pokazale ugodnega učinka dodajanja vitamina D na sladkorno bolezen, pa sta dve veliki metaanalizi pokazali, da imajo zadostne vrednosti vitamina D pomembno vlogo v preventivi sladkorne bolezni tipa 2 (41, 49).

Vitamin D in vnetje

Poleg že omenjenih ugodnih učinkov na dejavnike tveganja za aterosklerozo ima vitamin D dokazane tudi ugodne imunomodulatorne lastnosti (50, 51). Ker je vnetje temeljni patofiziološki mehanizem ateroskleroze, je tudi to mesto, kjer se vitamin D vpleta v proces ateroskleroze, hkrati pa predstavlja možnost terapijskega okna za zdravljenje same bolezni. Tako so različne raziskave pokazale njegov vpliv na različne avtoimune bolezni kot na npr. multiplo sklerozo in ankilozirajoči spondilitis, pri katerih vitamin D lahko vpliva na resnost in potek same bolezni. Višje vrednosti $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ so tako povezane z zmanjšanimi vrednostmi C-reaktivnega proteina, sedimentacijo eritrocitov in proinflammatoryh citokinov (52–54). Omenjeno odkritje je izredno pomembno, saj je znano, da je zmanjšana intenziteta vnetja pomemben pokazatelj oz. etiološki dejavnik v zavarovanju procesa ateroskleroze (55, 56). Raziskave *in vitro* so pokazale, da vitamin D od odmerka odvisno zavre sintezo IL-6 in TNF- α (57). Klinične raziskave so pokazale obratno povezavo med vrednostmi TNF- α in $25(\text{OH})\text{D}_3$ (57, 58). Druga klinična raziskava je pokazala, da dodajanje vitamina D pri preiskovancih, ki imajo pomanjkanje vitamina D, zniža vrednost C-reaktivnega proteina (59). Če povlečemo analogijo s statini, ki imajo poleg »osnovnega« učinka znižanja lipidov tudi ugodne pleotropne učinke in protivnetne lastnosti, ima vitamin D poleg t. i. »osnovnih« učinkov na kostno maso prav tako ugodne protivnetne lastnosti. Obstaja torej neke vrste »podobnost« med vplivom statinov in vitamina D na srčnožilni sistem; obstajajo celo hipoteze, da naj bi statini aktivirali receptorje za vitamin D (60). Nedavno objavljena raziskava je med drugim pokazala, da zdravljenje z atorvastatinom zvi-

ša vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (61).

Sekundarni hiperparatiroidizem in srčnožilna obolenja

Omeniti je treba še, da kronično pomanjkanje vitamina D povzroči nastanek sekundarnega hiperparatiroidizma, ki še dodatno okrepi škodljiv učinek pomanjkanja vitamina D na srčnožilni sistem. Prag za dvig PTH naj bi bil pri vrednostih $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 30 ng/ml . Vpliv škodljivega učinka primarnega hiperparatiroidizma na srčnožilni sistem je bil lepo prikazan v raziskavi, v kateri je bilo za 40 % manj srčnih infarktov, možganskih kapi in nenadnih smrti pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma v primerjavi z neoperiranimi bolniki (62). Bolniki z ledvično odpovedjo in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so imeli povišane vrednosti PTH (nad 250 pg/ml), so imeli 2-krat večje tveganje za nastanek srčnožilne bolezni v primerjavi s tistimi, ki so imeli vrednosti PTH pod to mejo (63).

Vitamin D in subklinična ateroskleroza

Endotelna disfunkcija in arterijska togost

Obstaja nekaj raziskav, v katerih so ugotavljali tudi povezavo med vitaminom D in funkcijskimi ter strukturnimi spremembami arterijske stene. Vitamin D naj bi imel ugodne učinke na žilno complianco. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so bile tako vrednosti vitamina D v negativni povezavi s hitrostjo pulznega vala v aorti in v pozitivni povezavi z od pretoka odvisno vazodilatacijo brahialne arterije (16, 64). V intervencijski raziskavi so dokazali, da zdravljenje hipovitaminoze D izboljša od endotelija odvisno dilatacijo brahialne arterije, kar kaže na ugoden vpliv vitamina D na gladke mišične celice (65).

Debelina kompleksa intima-medija

Merjenje debeline kompleksa intima-medija se je v zadnjih dveh desetletjih izkazalo za dober neinvazivni pokazatelj prisotnosti in napredovanja t. i. subklinične ateroskleroze in tudi prognostični pokazatelj za prihodnje

srčnožilne zaplete. Povečana debelina kompleksa intima-medije je tako močan napovedni dejavnik za koronarno bolezen in možgansko kap (66, 67). V raziskavi, v kateri so bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 merili debelino kompleksa intima-medija, so bile vrednosti vitamina D v obratnem sorazmerju z debelino kompleksa (68). V raziskavi, ki je zajemala skupino starejših bolnikov, pri katerih je pogostejše pojavljanje pomanjkanja vitamina D, so prav tako našli negativno povezavo med vrednostmi $25(\text{OH})\text{D}_3$ in debelino kompleksa intima-medija, neodvisno od prisotnosti klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (69). Ne glede na to pa v drugi raziskavi, ki je prav tako zajemala starejše preiskovance, omenjene povezave niso našli (70).

Vitamin D in klinično izražena ateroskleroza

Kot je bilo že prej omenjeno, vitamin D vpliva na veliko klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, metabolizem maščob). Poleg tega smo tudi že omenili, da ima vpliv tudi na vnetje in endotelno (dis)funkcijo. Prav tako vse več raziskav kaže na povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo klinično manifestne ateroskleroze (tako koronarne, periferne arterijske okluzivne bolezni kot tudi karotidne ateroskleroze). Številne raziskave so tako pokazale, da je pomanjkanje vitamina D napovedni dejavnik za vse vrste srčnožilne obolevnosti in umrljivosti neodvisno od prisotnosti klasičnih dejavnikov tveganja (6). Dobnig s sodelavci je tako dokazal, da so vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$, ki se nahajajo v spodnjih dveh kvartilih, povezane z višjo incidenco vseh vrst srčnožilne umrljivosti (sledenje 7,7 let) (71). Prav tako je Wang s sodelavci dokazal, da so nizke vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ (pod 15 ng/ml) povezane s povečano srčnožilno umrljivostjo (sledenje 5,4 leta) (29).

Koronarna bolezen in srčni infarkt

Že zgodnje raziskave iz osemdesetih in devetdesetih let so pokazale geografske in sezone razlike v obolevnosti zaradi koronarne bolezni. Prve podatke, da naj bi imel vitamin D možno zaščitno vlogo v koronarni bolezni, so dali izsledki britanske raziskave, ki so poka-

zali, da je smrtnost zaradi koronarne bolezni v obratnem sorazmerju z urami izpostavljenosti sončnim žarkom (72). V veliki raziskavi NHANES, ki je vključevala preiskovance obeh spolov, starejše od 18 let, so ugotovili, da imajo preiskovanci s koronarno boleznijo ali možgansko kapjo pogostejše pomanjkanje $25(\text{OH})\text{D}_3$ (73). Enako je potrdila tudi kasnejša analiza, ki je vključevala več kot 8.000 odraslih preiskovancev, kjer je bila pri preiskovancih s koronarno boleznijo prevalenca pomanjkanja vitamina D kar 74 % (10). Rezultati vseh teh epidemioloških raziskav torej kažejo, da je pomanjkanje vitamina D povezano s slabim srčnožilnim izidom. Številne raziskave so preučevale tudi prognostični pomen pomanjkanja vitamina D na srčnožilne zaplete pri preiskovancih, ki še niso imeli razvite koronarne bolezni. Tako je bilo pri zdravih moških preiskovancih, starimi med 40 in 75 let, brez anamneze koronarne bolezni pomanjkanje vitamina D (vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 15 ng/ml) povezano z 2-krat večjim tveganjem za nastanek srčnega infarkta v prihodnjih 10 letih (74). V drugi raziskavi so imeli preiskovanci, ki niso imeli koronarne bolezni in so imeli pomanjkanje vitamina D (vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ pod 10 ng/ml), povečano tveganje za nastanek srčnožilnega zapleta v prihodnjih 5 letih v primerjavi s preiskovanci, ki so imeli vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ nad 15 ng/ml (stopnja tveganja 1,8) (29). Med več kot 3.000 bolniki, pri katerih so opravili koronarografijo, so imeli tisti s pomanjkanjem vitamina D (vrednosti pod 10 ng/ml) 3–5-krat večje tveganje za nenadno srčno smrt, srčno popuščanje ali možgansko kap v prihodnjih 7 letih v primerjavi s tistimi, ki so imeli optimalne vrednosti vitamina D (nad 30 ng/ml) (75, 76).

Periferna arterijska okluzivna bolezen

Nedavne raziskave so pokazale neposredno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB) (77–80). Serumske vrednosti vitamina D so tako v negativni povezavi s pogostostjo pojavljanja PAOB. V eni od raziskav, ki je preučevala omenjeno povezavo, so tako odkrili, da vsako zmanjšanje $25(\text{OH})\text{D}_3$ za 10 ng/ml poveča prevalenco PAOB za 1,35 (80). Poleg tega naj bi bilo pomanjkanje vitamina D povezano z večjo incidenco amputacij pri bolnikih

s PAOB (80). V eni od raziskav so tako pokazali, da imajo bolniki s pomanjkanjem vitamina D (vrednosti vitamina D pod 20 ng/ml) zvečano tveganje za amputacijo od tistih, ki pomanjkanja vitamina D niso imeli (6,7 % proti 4,2 %) (78).

Vpliv zdravljenja pomanjkanja vitamina D na zmanjšanje oz. preprečevanje srčnožilne obolevnosti

Čeprav je veliko epidemioloških raziskav pokazalo, da obstaja jasna povezava med pomanjkanjem vitamina D in aterosklerozo, obstaja le malo študij, ki obravnavajo vpliv dodajanja vitamina D na izid srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. V raziskavi, ki je vključevala postmenopavzalne ženske, med ženskami, ki so prejemale dodatek vitamina D 400 IE v kombinaciji s kalcijem 1.000 mg dnevno, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, v prihodnjih sedmih letih ni bilo razlik v umrljivosti (79). Prav tako ni bilo razlik v umrljivosti med starejšimi preiskovanci (starimi med 65 in 85 let), ki so jim pet let vsake štiri mesece dodajali bodisi 100.000 IE vitamina D_3 oralno bodisi placebo (80).

ZAKLJUČEK

Kot je pokazal prispevek, ima vitamin D pomembno vlogo v srčnožilnem sistemu. Številne raziskave kažejo, da ima tako posreden vpliv preko klasičnih dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in metabolizem maščob) kakor tudi neposreden vpliv na srčnožilni sistem neodvisno od klasičnih dejavnikov tveganja. Obstaja vse več podatkov o povezavi med pomanjkanjem vitamina D in večjo srčnožilno obolevnostjo. Pomanjkanje vitamina D bi torej lahko predstavljalo nov, neklasičen dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje ateroskleroze. Nekaj podatkov si še vedno nasprotuje, prav tako ostaja odprto vprašanje, koliko omenjenih povezav je vzročno povezanih. Natančni mehanizmi, preko katerih vitamin D vpliva na srčnožilni sistem, še niso povsem jasni. Njegovo pomanjkanje je v populaciji zelo pogosto in praktično lahko govorimo o pandemiji. Trenutne priporočene serumske vrednosti $25(\text{OH})\text{D}_3$ (30–32 ng/ml) so zasnovane na osnovi opti-

malnega zdravja kosti in preventive rahitisa, ne pa tudi na osnovi zmanjšanja/napredovanja srčnožilnih bolezni oz. pojavljanja/reznosti dejavnikov tveganja. Podatkov o zmanjšanju srčnožilne obolevnosti ob dodajanju vita-

mina D za zdaj še ni. V prihodnje so potrebne dodatne, dobro zasnovane prospektivne raziskave, ki bodo dokončno razjasnile pomen dodajanja vitamina D v morebitni preventivi srčnožilnih obolenj.

LITERATURA

- Krestin D. Prophylaxis of rickets by single massive doses of vitamin D. *Br Med J*. 1945; 1 (4385): 78–80.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92 (1): 39–48.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (24): 1949–56.
- Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1087S–91S.
- Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (9): 1515–22.
- Fosnight SM, Zafirau WJ, Hazelett SE. Vitamin D supplementation to prevent falls in the elderly: evidence and practical considerations. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (2): 225–34.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 18–28.
- Scragg R, Bartley J. Vitamin D – how do we define deficiency and what can we do about it in New Zealand? *N Z Med J*. 2007; 120 (1262): U2735.
- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1540–4.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–81.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1949–56.
- Vanga SR, Good M, Howard P, et al. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 798–805.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54: 1103–13.
- Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1535–41.
- Brewer LC, Michos ED, Reis J. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Current Drug Targets*. 2011; 12: 54–60.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANESIII. *Bone*. 2002; 30 (5): 771–7.
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982; 1 (8263): 74–6.
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64 (6): 1165–8.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690–3.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin (D)3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110: 229–38.
- Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products (AGEs) on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1059–64.
- Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, et al. Demonstration of 1,25(OH)2 vitamin D3 receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1987; 41: 112–4.
- O'Connell TD, Giachero DA, Jarvis AK, et al. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1995; 136: 482–8.
- O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol*. 1997; 272: H1751–8.
- Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)2 Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009; 120: 687–98.

27. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20 (4): 345–53.
28. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 752–7.
29. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: 503–11.
30. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (6): 1179–85.
31. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 713–19.
32. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (4): 1633–7.
33. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27: 1948–54.
34. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 307–14.
35. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J*. 2010; 103: 729–37.
36. Karhapää P, Pihlajamäki J, Porsti I, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med*. 2010; 268: 604–10.
37. Gannage-Yared MH, Azoury M, Mansour I, et al. Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 748–53.
38. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: 894–9.
39. Major GC, Alarie F, Dore J, et al. Supplementation with calcium vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 54–9.
40. Zitterman A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1321–7.
41. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2017–29.
42. Zeitl U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. 2003; 17: 509–11.
43. Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*. 2000; 47: 383–91.
44. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42: 51–4.
45. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 258–61.
46. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 820–5.
47. Schwalfenberg G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Physician*. 2008; 54: 864–6.
48. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2006; 64: 479–86.
49. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009; 35: 11–7.
50. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002; 8: 174–8.
51. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem*. 1992; 49: 26–31.
52. Lange U, Jung O, Teichmann J, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 1031–5.
53. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003; 134: 128–32.
54. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc*. 2000; 59: 531–5.
55. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk factor or mediator in atherothrombosis. *Hypertension*. 2004; 44: 6–11.
56. Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2004; 20S: 29B–32B.
57. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 105–12.
58. Muller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*. 1992; 4: 506–12.

59. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002; 95: 787–96.
60. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet*. 2006; 368: 83–6.
61. Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 903–5.
62. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003; 327: 530–4.
63. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 795–800.
64. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 613–20.
65. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4023–30.
66. Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1383–8.
67. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 14–22.
68. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 593–7.
69. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 207 (2): 585–90.
70. Michos ED, Streeten EA, Ryan KA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84: 195–202.
71. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1340–9.
72. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, et al. Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137: 495–502.
73. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 255–60.
74. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1174–80.
75. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*. 2008; 39: 2611–3.
76. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large crosssectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3927–35.
77. Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 671–5.
78. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, et al. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12 (1): 58–61.
79. Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, et al. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (6): 1469–77.
80. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (15): 1629–37.

Prispelo 11. 6. 2012

Simona Perčič¹, Alojz Ihan²

Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih

Invasive Aspergillosis in Non-Conventional Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: invazivna aspergiloza, nekonvencionalna obolenja, diagnoza, zdravljenje

Okužbe z glivo *Aspergillus* spp. največkrat potekajo kot invazivna pljučna aspergiloza pri imunsko oslabljenih bolnikih. Vse več pa je člankov, ki opisujejo neobičajne manifestacije invazivne aspergiloze. V pljučih se ta lahko kaže kot kronična invazivna pljučna aspergiloza, bronhocentrična granulomatoza ali traheobronhitis. Zasedili so več izvenpljučnih okužb, tudi pri imunokompetentnih bolnikih. Primeri vključujejo hrbtenični osteomielitis, primarno kožno aspergilozo, okužbe prostetičnih žilnih vsadkov, endokarditis, pooperativne aspergiloze in aspergiloze v enoti intenzivne terapije. Že dolgo je znano, da lahko pri razsojeni aspergilozi najdemo glive v različnih organih. Trenutni klinični izziv je hitro odkrivanje invazivne aspergiloze, izolirane iz netipičnih mest, včasih celo pri imunokompetentnih bolnikih. Kombinacija hitre diagnoze, pravilne terapije z vorikonazolom in skrbno pretehtana odstranitev glive z operativnim posegom naj bi vodila k dobremu izidu zdravljenja bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: invasive aspergillosis, unconventional patients, diagnosis, treatment

Infections with *Aspergillus* spp. are most typically associated with invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. However, an increasing number of reports deal with unusual manifestations of invasive aspergillosis. In the lungs, this may take the form of chronic invasive pulmonary aspergillosis, bronchocentric granulomatosis or tracheobronchitis. A number of extrapulmonary infections have been noted, sometimes in immunocompetent individuals. Examples include vertebral osteomyelitis, primary cutaneous aspergillosis, prosthetic vascular graft infection, infective endocarditis, post-operative aspergillosis and aspergillosis in the intensive care unit. Invasive aspergillosis has a myriad of clinical presentations. It has been known for many years that in disseminated aspergillosis the fungus can grow in a huge variety of organs. However, the current clinical challenge is early detection of invasive aspergillosis isolated to unusual sites, sometimes even in immunocompetent individuals. The combination of early diagnosis, appropriate treatment with voriconazole, and careful consideration of adjunctive surgical therapy should improve the outcome of such patients.

¹ Simona Perčič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; simona.percic@ivz-rs.si

² Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Glivne spore *Aspergillus* spp. so široko razširjene povsod okoli nas, znanih je okrog 150 vrst (1). *Aspergillus* spp. so druge najpogostejše izolirane glive iz kliničnih vzorcev, takoj za glivo *Candida* spp. (2). Večina (okrog 80 %) aspergilnih okužb je povzročena z *Aspergillus fumigatus*, druga najpogostejša okužba patogenih vrst (15–20 %) je povzročena z glivo *A. flavus*, sledita *A. niger* in *A. terreus* (3). Glivo največkrat izoliramo iz spodnjega dihalnega trakta, kar pa lahko predstavlja kolonizacijo, alergično bronhopulmonalno aspergilozo, aspergilom, invazivno pljučno aspergilozo ali kronično nekrotizirajočo pljučno aspergilozo, pri kateri pride do počasnega napredujočega uničenja pljuč pri bolnikih s kronično pljučno boleznijo, ki so imunsko oslabljeni (npr. ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi ali pri diabetikih) (4, 5). Druga mesta so redkejša, zato je razpoznavna toliko težja.

DIAGNOSTIKA INVAZIVNE ASPERGILOZE

Diagnoza ponavadi temelji na kombinaciji primerljivih kliničnih ugotovitev pri bolnikih z dejavniki tveganja, izolaciji mikroorganizmov, radioloških tehnikah, serološki detekciji antigenov in protiteles ali na histopatoloških znakih invazije. Pri bolnikih brez dejavnikov tveganja je zato še posebej težka.

Rentgen (RTG) prsnega koša pri bolnikih s pljučno aspergilozo je v začetku brez posebnosti pri več kot 10 % primerov. Računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT) je najbrž najbolj uporabljena tehnika za diagnozo invazivne aspergilozе, saj lahko odkrije pljučne lezije pet dni prej kot RTG. CT uporabljamo tudi za prepoznavo aspergilozе na drugih mestih.

Značilnost invazivne aspergilozе na CT je tako imenovani halo znak na leziji – patološki osnovi sta edem in krvavitev –, ki se pojavi pri 33–66 % bolnikov. Halo znak na CT pri približno 75 % bolnikov izgine v enem tednu. Tako mora biti CT narejen v petih dneh po nastopu okužbe. Na CT lahko vidimo še tako imenovani zračni polmeseč, pri katerem je patološka osnova nekroza v leziji, ki tvori povezovalo s sapnico in nastane šele tretji teden po

začetku bolezni, torej prepozno, da bi bil uporaben za postavitev diagnoze. V raziskavi, ki so jo objavili leta 2011, so Li in sodelavci ugotovili, da sta oba znaka na sliki CT značilna tudi za druge glivne invazivne okužbe, kot sta kandidiaza in kriptokokoza. To je pomembno zaradi izbora zdravljenja, saj je zdravljenje za različne glivne okužbe drugačno. Tako sama CT tehnika ni dovolj specifična za potrditev diagnoze invazivne aspergilozе (6, 7).

Pomembna označevalca okužbe z aspergilom sta tudi aspergilov galaktomanan (GM) in 1-3-beta gluklan (BG). Antigen GM lahko izoliramo tudi v možgansko-hrbtnjačni tekočini in bronhoalveolarnem izmečku (metodi pa še nista dovolj raziskani). V eni najnovejših študij so Guo in sodelavci ugotovili visoko specifičnost (94 %) in občutljivost (90 %) pri testu na GM v bronhoalveolarnem izmečku, ki je večja kot pri merjenju GM v serumu (8). Spremljanje antigenemije GM v serumu bolnika med potekom okužbe še ni dovolj raziskano, zato naj bi bila dolžina zdravljenja določena ne samo na osnovi normalizacije vrednosti GM, pač pa tudi na osnovi pridruženih kliničnih in radioloških ugotovitev. Merjenje serumskega GM ima visoko specifičnost (nad 85 %) in občutljivost, ki močno niha (30–100 %). Številne študije so pokazale visoko občutljivost pri odkrivanju invazivne aspergilozе pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji. Vendar pa je občutljivost pri ne-nevtropeničnih bolnikih precej nižja. Kombinirana uporaba serumskega GM in zgodnje odkrivanje novega pljučnega infiltrata s CT naj bi pripomogla k zgodnji diagnozi invazivne aspergilozе. Profilaksa ali antimikotična terapija občutno zmanjšata nivo krožečega GM. Lažno pozitivni rezultati so bili odkriti pri bolnikih, ki so dobivali določene antibiotike (piperacilin/tazobaktam in amoksicilin/klavulanska kislina), pri neonatalni kolonizaciji z *Bifidobacterium* in pri bolnikih z drugimi invazivnimi mikozami (vključno s *Penicillium* spp., histoplazmozo in blastomikozo). Kljub tem omejitvam je ta test široko uporaben pri zgodnji diagnozi pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja (9).

BG, ki je poglavitni polisaharid aspergilove celične stene, lahko zaznamo s kalorimetrijo in je primeren za diagnozo z občutljivostjo

in specifičnostjo 50–87,5 %. BG v serumu pokaže glivno invazijo, vendar ni specifičen za *Aspergillus* spp. Občutljivost in specifičnost sta trenutno dovolj veliki za dokaz invazivne glivne okužbe le za hematološke bolnike, vendar pa morata biti pozitivna vsaj dva zaporedna vzorca, da s kombinacijo kliničnih ugotovitev postavimo diagnozo invazivne glivne okužbe (10). Lažno pozitivni rezultati se pojavijo v različnih primerih; pri kontaminaciji epruvet krvi z glukonom, kontaminaciji gaze, ki jo uporabljamo za odvzem krvi in pri *in vitro* testih pri uporabi različnih antibiotikov. Podatkov o uspešnosti testiranja in diagnosticiranja invazivne aspergiloze z BG za ostale skupine bolnikov z visoko stopnjo tveganja je trenutno premalo (9).

Pri diagnozi se uporablja tudi verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), ki daje dobre rezultate (6, 9). Metoda PCR je neinvazivna in hitra, zato je zelo primerna za postavitev diagnoze. Aspergillovo DNA lahko s pomočjo PCR izoliramo iz seruma, možgansko-hrbtenjačne tekočine in vzorca bronhoalveolarne lavaže – vse metode kažejo dokaj visoko občutljivost. Težavo predstavljajo lažno pozitivni rezultati. Nižja občutljivost je lahko posledica okoljske kontaminacije vzorca ali kolonizacije dihalnih poti z aspergilom in tako je težko ločiti lažno pozitivne rezultate od resnične okužbe (11). Treba je poudariti, da morata biti pozitivna dva zaporedna vzorca, ki zmanjšata možnost lažno pozitivnih rezultatov. Kvantitativne tehnike, še posebej PCR v realnem času lahko zvišajo občutljivost testa (12).

Za histološko diagnozo invazivne aspergiloze je treba dokazati invazivno rast *Aspergillus* spp. Če okužbe ne moremo potrditi z GM, BG, CT tehniko, mikrobiološko izolacijo *Aspergillus* spp. ali s PCR, je pozitivna napovedna vrednost za diagnosticiranje invazivne aspergiloze namreč zelo nizka in največ izolatov *A. fumigatus* ne predstavlja dokazane ali možne okužbe. Tradicionalne mikrobiološke metode (kultiviranje kliničnih vzorcev in direktna mikroskopija) imajo nizko občutljivost in ne pomagajo pri razlikovanju med okužbo in kolonizacijo v začetni fazi okužbe. Pozitivne lahko postanejo šele pri napredovanju okužbe (6). Gojenje kulture je pomembno za razlikovanje aspergiloze od drugih filamen-

toznih glivnih okužb, kot sta na primer fužarioza in scedosporioza. Hemokulture niso primerne za potrditev diagnoze, ker je njihov izid pogosto negativen tudi pri razsojeni okužbi. Bronhoalveolarna lavaža, transtorakalna perkutana aspiracija ali videotorakoskopska biopsija so standardni postopki za potrditev aspergiloze. Rezultati citoloških, patoloških in mikrobioloških preiskav pa so lahko lažno negativni pri bolnikih, ki so že prejeli sistemsko antimikotično zdravljenje in v primerih, ko diagnostični postopek ne more doseči mesta okužbe (8).

Invazivna oblika bolezni mora biti prepoznana in zdravljena čim hitreje, ker je glavni vzrok obolenosti in smrtnosti pri imunsko oslabljenih bolnikih, vse več pa je tudi primerov okužbe pri imunokompetentnih bolnikih. Vendar pa je postavitev diagnoze težka. Zvišana temperatura in nov pljučni infiltrat na RTG prsnega koša pri imunosupresiranih bolnikih, neodzivnih na antibiotik, kaže na invazivno aspergilozo, vendar je histološka diagnoza redko možna. Večina nevtropeničnih bolnikov je namreč trombocitopenična, kar predstavlja zadržek pri biopsiji. Pri imunokompetentnih bolnikih je interpretacija možnega obolenja za aspergilozo še toliko težja, ker je velika večina bolnikov kolonizirana s to glivo ali ima druge oblike pljučne aspergiloze (4, 5). Primeri vključujejo hrbtenični osteomielitis, primarno kožno aspergilozo (npr. pri prezgodaj rojenih novorojenčkih), okužene prostetične žilne vsadke, infekcijski endokarditis, pooperativne aspergiloze in aspergiloze v enoti intenzivne terapije (EIT). Zgodnje odkrivanje teh entitet, uspešen pričetek nove, visoko aktivne antimikotične terapije in dodatno kirurško zdravljenje lahko pomagajo k dobri napovedi poteka bolezni (13).

ASPERGILNI HRBTENIČNI OSTEOMIEELITIS

Glive rodu *Aspergillus* spp. lahko povzročijo okužbe kosti (13). V študijo je bilo vključenih 39 primerov. Povprečna starost populacije je bila 40,4 leta. Prevladovali so moški (78 % primerov). Najpogostejše opisana oblika je bila okužba hrbteničnih kosti, od tega 53 % ledvene hrbtenice, 46 % prsne hrbtenice in vratne pri 2 % obolenih (14). Zelo velik delež obole-

lih (34 %) ni imel drugih imunosupresivnih obolenj (14). Nekateri od teh bolnikov so imeli zgodovino prejšnjih laminektomij ali discektomij. Največ primerov je bilo povzročenih s hematogenim razširjenjem iz distalnega dela (npr. po krvi iz pljuč ali drugih žarišč), le nekaj primerov pa je bilo posledica neposredne okužbe iz pljučnih ali aortnih žarišč.

Bolečine v hrbtenici so bile značilen prvi simptom pri hrbteničnem osteomielitisu, povzročenem z *Aspergillus* spp. Pri nekaterih bolnikih je bila prisotna parapareza. Pri teh bolnikih je bila nevrološka prognoza zelo slaba (14). Presenetljivo je, da je imelo le malo bolnikov, preden so zboleli za aspergilozo hrbteničnih kosti, znižano vrednost belih krvnih celic, večina pa je imela ob okužbi spremembe v eritrocitni sedimentaciji (39 % bolnikov je imelo sedimentacijo eritrocitov nižjo od 40 mm/h) (13).

Klinični pristop k aspergilnemu hrbteničnemu osteomielitisu je odvisen od starosti bolnika, spremljajočih bolezni in nakazane strukturne nestabilnosti in kompresije hrbtenjače (14). Ko sta prisotni spinalna nestabilnost ali kompresija korenin, je indicirana kirurška dekompresija. Tip in širina operacije sta odvisni od posameznika: nekateri potrebujejo laminektomijo z drenažo abscesa ali delov te glive, z ali brez avtologne kostne transplantacije. Sistemska antimikotična terapija je bila uvedena pri vseh 39 primerih. Smrtnost objavljenih primerov je bila 26,8 % (14). Sama antimikotična terapija je bila uporabljena pri 29,2 % bolnikov, medtem ko je 70,7 % bolnikov potrebovalo dodatno kirurško oskrbo poleg antimikotikov. Vsi bolniki (operirani in neoperirani, ozdraveli in neozdraveli) so dobivali liposomalni pripravek amfotericina B (L-AmB) v odmerku 5 mg/kg/dan ali odmerek natrijevega deoksiholata amfotericina B (D-AmB) 1 mg/kg/dan od 14 dni pa tudi do šest mesecev. Nobeden od bolnikov ni dobival vorikonazola ali ehinokandinov.

PRIMARNA KOŽNA ASPERGILOZA PRI NOVOROJENČKIH

Številne nove študije poročajo o kožni okužbi z *Aspergillus* spp. pri novorojenčkih. Več kot 80 % teh okužb je pri prezgodaj rojenih novo-

rojenčkih z gestacijsko starostjo 24–32 tednov in porodno težo 440–1.500 g. Okužba nastane v prvem mesecu življenja (13).

Znano je, da imajo prezgodaj rojeni novorojenčki funkcionalno okvaro nevtrofilcev in monocitov kljub dovolj velikemu številu teh celic (15). Poleg tega pa umetno predihani prezgodaj rojeni novorojenčki prejemajo sistemske kortikosteroide. Nazadnje pa je njihova kožna bariera neustrezna zaradi njene nezrelosti in se lahko okvari pri vstavljanju intravenskih katetrov in pri nastavljanju pulznega oksimetra (13).

Kožna lezija kožne aspergiloze nedonošenčka se tipično začne kot eritematozni plak, ki razvije pustule in nato ulcerira in oblikuje nekrotično esharo (16). Začetni eritematozni plak se lahko zameša z začetnim sorom ali celo z ingvinalno hernijo (16). Po definiciji je primarna kožna aspergiloza omejena na kožo, brez okužb drugih organov. Vendar pa brez diagnoze in zdravljenja lahko pride do sistemskega razširjenja. Največkrat pride do okužbe z vrstama *A. fumigatus* in *A. flavus* (13).

OKUŽBE KOŽE Z ASPERGILLUS USTUS

V zadnjem času je bilo opisanih več primerov okužb ljudi z *A. ustus*. Šlo je za okužbe pljuč in kože, slednje pri bolnikih, ki so bili imunosupresirani z uporabo sistemskih kortikosteroidov ali s transplantacijsko imunosupresijo (13). Opisan je primer okužbe po padcu in posledični travmi na koži, kjer se je kot najuspešnejši antimikotik za lokalno zdravljenje izkazal terbinafin (17).

OKUŽENI PROSTETIČNI ŽILNI PRESADKI

Te okužbe z aspergilom so najštevilčnejše pri imunokompetentnih bolnikih, iz česar lahko sklepamo, da do njih pride v času operacije. Najverjetneje gre za kontaminacijo vsadka v operativni sobi s sporami v zraku. Glivne okužbe žilnih vsadkov se pojavljajo pri manj kot treh odstotkih vseh operiranih bolnikov (okuženih in neokuženih). Do sedaj je opisanih približno 20 primerov okužbe z aspergilom pri prostetičnih žilnih vsadkih (13).

Največ okužb je bilo v trebušni ali prsni aorti. Povprečen čas od operacije do diagnoze aspergiloze je bil osem mesecev. Vsi bolniki niso imeli povišane temperature, večina pa je imela odstopanja v beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov. Pri štirih bolnikih so ugotovili še hrbtenični osteomielitis (13). Zdravljenje z zdravili ni bilo dovolj, potrebni sta bili še resekcija okuženega vsadka in obvod mimo okuženega dela (18).

ENDOKARDITIS PRI PREJEMNIKIH PRESAJENIH ORGANOV

Glive so pomemben vzrok endokarditisa pri prejemnikih presajenih organov (19). Objavljenih je bilo približno 20 primerov, kjer je bil vzrok za endokarditis *Aspergillus* spp., in sicer pri prejemnikih jeter, pljuč, srca in ledvic (13).

Obstaja bimodalna časovna razporeditev, kdaj prejemnik organa razvije endokarditis. Ena skupina bolnikov obsega tiste z ekstremno hitrim in hudim endokarditisom, s slabim odzivom in delovanjem presajenega organa ter odpovedjo ledvic. Ti bolniki so razvili razsojeno aspergilozo vključno z endokarditisom in so umrli v 30 dneh po presaditvi. Endokarditis je bil ugotovljen po obdukciji.

V drugo skupino sodijo bolniki, ki zapustijo bolnišnico, vendar razvijejo aspergilni endokarditis v drugem letu po presaditvi. Ti bolniki so dobivali močno imunosupresivno terapijo ali imajo v anamnezi nedavne okužbe s citomegalovirusom, ki prav tako deluje imunosupresivno (20). Predstavljena sta bila dva bolnika s perifernim emboličnim fenomenom (21). Oba sta kazala tudi znake arterijske okluzije, eden z bolečo roko, brez pulza, drugi pa z akutno ledvično odpovedjo zaradi tromboze ledvičnih arterij. Pri obeh so kirurško odstranili tromb z *A. fumigatus*. Kljub zdravljenju sta oba bolnika umrla.

Treba je poudariti, da v nasprotju z infekcijskim endokarditisom, ki je povzročen z drugimi organizmi, pri aspergilnem endokarditisu hemokultura skoraj nikoli ni pozitivna. Transtorakalna ehokardiografija ga pogosto ne zazna, zato pride v poštev transezofagealna ehokardiografija (22).

Zgoraj navedeni endokarditisi so bili zdravljeni s konvencionalnim amfotericinom B ali L-AmB. Zadnji podatki kažejo, da je za zdravljenje invazivne aspergiloze vorikonazol boljši od amfotericina B in tako je po trenutnih smernicah zdravilo prvega izbora (8, 23). Čeprav mora biti imunska oslabiljenost med zdravljenjem aspergilnega endokarditisa zmanjšana, kot se le da, pa vorikonazol pomembno zavira presnovo ciklosporina ali takrolimusa. Poleg tega ima veliko bolnikov, ki zbolijo za invazivno aspergilozo po presaditvi, ledvično popuščanje (kronično) in tako intravenozni vorikonazol ni indiciran, če je izčistek kreatinina nižji od 50 ml/min, ker pride do kopičenja intravenskih vehiklov, npr. sulfobutyl etra in beta-ciklodekstrin natrija.

Možnost kombinacije vorikonazola ali amfotericina B s kaspofunginom še ni dovolj raziskana. Med leti 1994 in 1996 je Denning s sodelavci vodil raziskavo o zdravljenju mikrobiološko in histopatološko dokazane invazivne aspergiloze z vorikonazolom. V študiji je bil vorikonazol apliciran intravensko v dozah 3 mg/kg na 12 ur več kot štiri tedne. Če je bilo klinično potrebno, se je zdravljenje nadaljevalo oralno z 200–300 mg vorikonazola dvakrat dnevno. Pri 116 bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo, jih je 48 % uspešno odgovorilo na zdravljenje z vorikonazolom. Ponovne okužbe, pri katerih vorikonazol ni bil uspešen, so se pojavile od 77. do 112. dne po začetku zdravljenja.

V drugi študiji, ki je zajemala 35 dečkov in 23 deklic, starih od 9 mesecev do 15 let, so uporabili vorikonazol kot zdravilo prvega izbora. Otroci v raziskavi so zboleli za invazivno aspergilozo zaradi imunske oslabiljenosti (hematološka obolenja ali kronična granulomatozna bolezen). Uporabljen je bil vorikonazol intravensko v odmerkih 4–5 mg/kg dvakrat dnevno in nato oralno v odmerkih 100–300 mg dvakrat dnevno. Na zdravljenje, ki je trajalo ≥ 90 dni, je uspešno odgovorilo 43 % bolnikov. Popolna ozdravitev pri pljučni aspergilozi je bila uspešna samo pri 1 od 12 bolnikov in pri nobenem bolniku z možgansko aspergilozo. Vendar pa je bila celotna umrljivost pri tej študiji 42 % (vsi z aspergilozo), kar je precej manj kot pri drugih pediatričnih študijah.

Študija, objavljena leta 2002, je primerjala uporabnost in varnost vorikonazola in

amfotericina B pri zdravljenju invazivne aspergiloze. Bolniki, ki so v osnovi zboleli za različnimi imunokompromitirajočimi boleznimi in so bili potrjeno okuženi z aspergilom, so prejeli ali vorikonazol 4 mg/kg dvakrat dnevno ali D-AmB 1–1,5 mg/kg enkrat dnevno. Najhitreje v sedmih dneh po pričetku zdravljenja so prešli na oralno aplikacijo vorikonazola, in sicer 200 mg dvakrat na dan. Uspešen odgovor (popolna ali delna ozdravitev okužbe) na zdravljenje, ki so ga merili po 12-tedenski terapiji, je bil 53 % za vorikonazol in 32 % za D-AmB. Vorikonazol daje statistično pomembno boljše rezultate kot amfotericin B. Delež popolne ali delne ozdravitve pri zdravljenju z vorikonazolom znaša 41–53 % po približno 80–100 dnevih terapije. Prekinitev zdravljenja zaradi slabega prenašanja zdravila se je pojavila zelo redko, največkrat v prvih dneh zdravljenja. Treba je stalno spremljati nivo zdravila v krvi, še posebej pri otrocih. Zadnjo študijo o boljših rezultatih vorikonazola od amfotericina B je objavil Herbrecht s sodelavci leta 2008, na njej temeljijo trenutne smernice za zdravljenje invazivne aspergiloze z vorikonazolom. Vorikonazol je tudi prva izbira zdravljenja možganske invazivne aspergiloze, ker dobro prehaja v možgansko-hrbtenjačno tekočino.

Mnogi raziskovalci so poskušali uporabiti kombinirano zdravljenje z različnimi antimikotiki. Do danes, kljub številnim *in vitro* študijam in študijam na živalskih modelih, ki so kazali dobre rezultate, ni sprejeta nobena splošno veljavna strategija. Najbolj obetavna naj bi bila kombinacija vorikonazola s kaspofunginom. To kombinacijo so uporabili kot najprej uporabljeno zdravljenje invazivne aspergiloze v študiji, ki jo je sestavljalo 40 bolnikov s presajenim organom. Za kontrolno študijo so uporabili raziskavo, v kateri so 47 prejemnikov organov zdravili z L-AmB. Pri prvi študiji (kombinirano zdravljenje) jih je ozdravelo 70 %, pri drugi pa 51 % (en antimikotik). Razlika ni bila statistično pomembna. Kaspofungin se lahko kombinira z L-AmB, vendar pri študiji, ki je zajela visoko število bolnikov z alogeno hematopoetsko zarodno celično presaditvijo, visoki odmerki L-AmB s kaspofunginom niso pokazali boljših rezultatov od monoterapije z enim od zdravil. Kombinacije vorikonazola in amfotericina B so manj upo-

rabne zaradi antagonističnega učinka (inhibicija sinteze ergosterola z vorikonazolom lahko odvzame tarčno mesto za amfotericin B) in slabih rezultatov kombinacije zdravil na živalskih modelih (24). Priporočljivo je, da bolnike z aspergilnim endokarditisom damo takoj na listo za vstavljanje umetnih zaklopk.

POOPERATIVNA ASPERGILOZA

Medtem ko se invazivna aspergiloza tipično pojavi pri imunsko oslabljenih bolnikih, so po operativnih posegih tudi pri imunokompetentnih zasledili okužbe. Več kot 500 člankov je bilo objavljenih na temo pooperativne aspergiloze in v največ primerih vključujejo operacije na srcu ($n = 188$), operacije na očesu ($n > 90$) in dentalne operacije ($n > 100$). Drugi primeri vključujejo okužbe ran ($n = 22$), bronhialne okužbe ($n = 30$), mediastinitis ($n = 11$), plevralno aspergilozo ($n = 1$), okužbe po ortopedski operaciji ($n = 42$), žilne protetične operacije ($n = 22$), operacije na dojki ($n = 5$), abdominalne operacije ($n = 10$) in nevrokirurške operacije ($n = 25$) (tabela 1) (25). Pri večini bolnikov je vzrok okužbe v sporah aspergila v zraku operacijske dvorane. Preprečevanje teh okužb je v ustreznem prezračevalnem sistemu operativnih prostorov. Uspešno zdravljenje potrebuje hitro diagnozo, kirurško odstranitev gliv in antimikotično terapijo. Najboljše zdravljenje ni bilo posebej preučeno.

Preživetje je odvisno od uspešne ekscizije okuženega predela. V primerih, ko gre za proteze, naj bi bila nova proteza vstavljena v neokuženo področje. Sočasna uporaba sistemskih antimikotikov je prav tako pomembna. Čeprav ni podatkov, ki bi priporočali en antimikotik, je bil odgovor imunosupresiranih bolnikov na vorikonazol boljši od odgovora na amfotericin B. Kaspofungin in drugi ehinokandini se tudi uporabljajo. Pri nekaterih bolnikih pride v poštev dolgoročno oralno jemanje itra-konazola ali vorikonazola. Najboljša terapija še ni znana in se razlikuje med posamezniki, vendar naj bi trimesečno zdravljenje zado-stovalo po operativni odstranitvi žarišča in pri čimbolj zmanjšanih dejavnikih imunske oslabljenosti (25).

ASPERGILOZA V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Invazivna aspergiloza je bila opisana pri bolnikih v EIT z različno pojavnostjo. Pri obdukciji je imelo 6,9% bolnikov (vseh okuženih umrlih v EIT), udeleženih v študiji, histopatološke ali mikrobiološke znake invazivne aspergiloze. Sedemdeset odstotkov od teh ni imelo nobenega hematološkega obolenja, ki je eden izmed dejavnikov tveganja za aspergilozo, ali drugih dejavnikov tveganja za razvoj aspergiloze (26). Smrtnost je bila 80%. Druge študije nakazujejo, da invazivna aspergiloza prevečkrat ostane nediagnosticirana pri bolnikih v EIT (26). Zavedanje, da je v EIT *Aspergillus* spp. mogoči povzročitelj okužbe pljuč, je zelo pomembno, ker je prognoza sla-

ba, še posebej z odlašanjem pričetka zdravljenja ali neustreznega zdravljenja (26). Poleg hematoloških obolenj, nevtropenije in presaditve pljuč ali jeter med dejavnike tveganja za invazivno aspergilozo v EIT spadajo še sistemska odpoved organov, imunokompromitiranost ob hudih sepsah, dolga sistemska terapija s kortikosteroidi, kronična obstruktivna pljučna bolezen, ciroza jeter, imunosupresivna terapija za sistemske bolezni, podhranjenost in dolga terapija v EIT (26).

Klinični simptomi so večinoma nespecifični, posebno pri bolnikih z okužbo v zgodnji fazi. Največkrat so to povišana telesna temperatura, suh kašelj, dispneja, plevralna bolečina ali hemoptiza. Izziv je hitra diagnoza (zdravnik v EIT mora pomisliti na možnost aspergiloze) in ustrezno zdravljenje.

Tabela 1. Povzetek glavnih kliničnih prezentacij in preventiva pooperativne aspergiloze (25).

Klinična prezentacija	Opombe
endokarditis/aortitis (n = 174)	• pogostejši pri moških (70%) • brez imunosupresije pri večini bolnikov • največkrat prizadeta aortna zaklopka • povprečen čas od operacije do diagnoze 2,7 mesecev • hemokulture redko pozitivne (6,4%) • nagnjenost k embolizmom • smrtnost 80% kljub intervenciji
nevrokirurške okužbe (n = 25)	• pogoste ob terapiji s kortikosteroidi (52%) • vsi izolati so bili <i>A. fumigatus</i> • povprečen čas od operacije do diagnoze je tri mesece • smrtnost veliko manjša od smrtosti imunokompromitiranih bolnikov z aspergilnim razsojem v osrednje živčevje
dentalne operacije in okužbe (n = 100)	• veliko primerov sinusne aspergiloze kot posledica endodontske operacije
okužbe ran (n = 22)	• večina bolnikov imunokompromitiranih • povprečen čas od operacije do diagnoze 17 dni • v 41,2% izoliran <i>A. flavus</i> • tveganje za razsoj
oftalmološke operacije in okužbe (n = 90)	• običajno vnetje roženice • diagnoza zahteva vzorec iz mesta okužbe
okužbe žilnih protez (n = 22)	• večinoma so moški in imunokompetentni • povprečje od operacije do diagnoze osem mesecev • klinična slika podobna okužbi s <i>Staphylococcus epidermidis</i> • navadno se pokaže na kirurški zarezi
ostali primeri (n = 113)	• združeni z vstavljanjem protez
preventiva	• potreben nadzor nad prezračevalnim sistemom v operacijskih sobah in primerno razkuževanje ter shranjevanje kirurških instrumentov

Glede na današnje terapevtske smernice je za zdravljenje invazivne aspergiloze priporočen vorikonazol, ker je dokazano boljši od amfotericina B. L-AmB je uporabljen kot alternativa pri nekaterih bolnikih. Uporaba ehinokandinov kot primarnega zdravljenja do danes še ni dovolj podprta z dokazi. Kaspo-fungin je prvi uporabljen ehinokandin v klinični praksi in trenutno tudi edini, ki se uporablja pri okužbi z aspergilom. Je lipoprotein, zato se aplicira intravenozno. Slabo prodira v osrednje živčevje. V najnovejši objavljeni študiji je bil kaspo-fungin apliciran intravenosko v odmerku 70 mg prvi dan in nato odmerku 50 mg v povprečju 2–4 tedne. Med 83 odraslimi bolniki z invazivno aspergilozo, ki so bili neodzivni na amfotericin B ali vorikonazol, jih je 37 (45 %) uspešno odgovorilo na terapijo s kaspo-funginom. Vendar pa je bilo zdravljenje s kaspo-funginom pri bolnikih z alogeno presaditvijo zarodnih celic uspešno le pri 3 od 21 bolnikov.

Druga študija je zajela manjšo skupino otrok v starosti 3–16 let (povprečje 8 let) z različnimi imunokompromitirajočimi boleznimi, ki so zboleli za invazivno aspergilozo. Dobilivali so kaspo-fungin v odmerkih 50 mg/m² enkrat dnevno od 6 do 87 dni (v povprečju 43 dni). Po bolniku prilagojenem trajanju zdravljenja je pet bolnikov popolnoma ozdravelo, vključno z enim, ki je imel invazivno aspergilozo osrednjega živčevja. Med vsemi ehinokandini je kaspo-fungin trenutno najbolj obetavno zdravilo za zdravljenje invazivne aspergiloze. V kliničnih študijah, ki zajemajo natančno diagnozo invazivne aspergiloze, je približno 40 % bolnikov uspešno odgovorilo na zdravljenje. Pri vseh študijah je bila popolna remisija invazivne aspergiloze zelo redka, zato je danes kaspo-fungin predlagan kot druga izbira pri zdravljenju aspergiloze in

prva izbira pri empiričnem zdravljenju glivnih okužb pri bolnikih s febrilno nevtropenijo (24). Antimikotična profilaksa v EIT ni potrebna, saj je pojavnost bolnikov, okuženih z glivami nizka (26).

ZAKLJUČEK

Invazivna aspergiloza se predstavlja z različnimi kliničnimi oblikami. Že desetletja je znano, da lahko pri razsojeni aspergilozi gliva raste v različnih organih. Vendar pa je trenutni izziv hitro odkrivanje invazivne aspergiloze, izolirane iz neobičajnih mest, včasih tudi pri imunokompetentnih bolnikih. Pooperativna aspergiloza in aspergiloza v EIT sta podcenjen problem, v primerjavi z drugimi izvenpljučnimi oblikami aspergiloze. Smrtnost je velika pri ne-kožnih oblikah. Vključenih je lahko več organov pri različnih operativnih posegih, vzrok okužbe so verjetno spore aspergila v zraku v operacijski sobi. Te okužbe so ponavadi klinično neopazne, v nekaterih primerih se prvi simptomi in znaki pojavijo mesece po operativnem posegu. Zgodnja diagnoza z biopsijo tkiva ali telesnih tekočin z invazivnimi metodami (transtorakalna perkutana aspiracija, videotorakoskopska biopsija, bronhoskopija) je temelj za histološko in mikrobiološko potrditev diagnoze invazivne aspergiloze, vendar ni vedno možna, ker večina bolnikov ni stabilnih (hipoksemični, hemodinamsko nestabilni ali trombocitopenični), radiološka in CT preiskava pri novoodkritih infiltratih, merjenje GM in BG, ter v novem času PCR v realnem času, v kombinaciji s pravilnim zdravljenjem glede na posameznega bolnika z vorikonazolom ali L-AmB ter preudarnim odločanjem o operativnem posegu pripomorejo k ugodni napovedi poteka bolezni za bolnika.

LITERATURA

1. Kennedy MJ, Sigler L. Aspergillus, Fusarium and other opportunistic Moniliaceous fungus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, eds. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 1995. p. 765–90.
2. Goodwin SD, Fiedler-Kelly J, Grasela TH, et al. A nationwide survey of clinical laboratory methodologies for fungal infections. J Med Vet Mycol. 1992; 30 (2): 153–60.
3. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. Aspergillus flavus: an emerging non-fumigatus Aspergillus species of significance. Mycoses. 2009; 52 (3): 206–22.

4. Pennington JE. Aspergillus lung disease. *Med Clin North Am.* 1980; 64 (3): 475–90.
5. Sales Mda P. Aspergillosis: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol.* 2009; 35 (12): 1238–44.
6. Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspect. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 24–39.
7. Li XS, Zhu HX, Fan HX, et al. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation: the value of high-resolution computed tomography in predicting their etiology. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124 (20): 3249–54.
8. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest.* 2010; 138 (4): 817–24.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (3): 327–60.
10. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, et al. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1-3)- β -D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern med.* 2011; 50 (22): 2783–91.
11. Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, et al. Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol.* 2003; 72 (1): 27–30.
12. Lopes da Silva R, Ribeiro P, Abreu N, et al. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients. Comparison between serum galactomannan and polymerase chain reaction. *Clin Med Insights Oncol.* 2010; 4: 81–8.
13. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10 Suppl 1: 24–30.
14. Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis. *Clin infect Dis.* 1999; 28 (6): 1223–9.
15. Gotoff SP. Neonatal immunity. *J Pediatr.* 1974; 85 (2): 149–54.
16. Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002; 19 (5): 439–44.
17. Gene Y, Azon-Masoliver A, Guarro J, et al. Cutaneous infection caused by *Aspergillus ustus*, an emerging opportunistic fungus in immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol.* 2001; 39 (3): 1134–6.
18. Collazzo J, Mayo J, Martinez E, et al. Prosthetic vascular graft infection due to *Aspergillus* species: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20 (6): 414–7.
19. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, et al. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (3): 689–94.
20. Viertel A, Ditting T, Pistorius K, et al. An unusual case of *Aspergillus* endocarditis in a kidney transplant recipient. *Transplantation.* 1999; 68 (11): 1812–3.
21. Marin P, Garcia-Martos P, Garcia-Doncel A, et al. Endocarditis by *Aspergillus fumigatus* in renal transplant. *Mycopathologia.* 1999; 145 (3): 127–9.
22. Gilbay JG, Chalermkulrat W, Aris RM. Aspergillus endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant.* 2000; 5 (3): 48–53.
23. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (6): 408–15.
24. Traummüller F, Popovic M, Konz KH, et al. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. *Pharmacology.* 2011; 88 (3–4): 213–24.
25. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (11): 1060–76.
26. Glockner A, Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses.* 2011; 54 (5): 420–33.

Prispelo 20.12.2011

Manca Velkavrh¹, Darja Paro Panjan²

Neonatalna sepsa

Neonatal Sepsis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenec, sepsa, bakterije, protimikrobno zdravljenje

Neonatalna sepsa je klinični sindrom, ki se pojavi v prvem mesecu življenja in za katerega so značilni sistemski znaki okužbe ob vdoru patogenih klic v krvni obtok. Glede na čas po rojstvu, v katerem se pojavijo klinični znaki, jo delimo na zgodnjo sepsa, pri kateri se klinični znaki pojavijo v prvih 72 urah življenja, ter na pozno sepsa, pri kateri se znaki bolezni pojavijo po 72 urah življenja. Prenos povzročitelja je lahko vertikalni ali horizontalni, povzročitelji pa so lahko poleg bakterij tudi nekateri virusi in glive. Pomembna je takojšnja uvedba protimikrobne terapije. Zdravljenje je sprva izkustveno, pri zgodnji sepsi je svetovana kombinacija ampicilin/gentamicin, pri pozni sepsi pa gentamicin/vankomicin. Po izvidu hemokulture protimikrobno zdravljenje prilagodimo povzročitelju. Ob zgodnji diagnozi in ustreznem zdravljenju je prognoza dobra.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, sepsis, bacteria, antimicrobial therapy

Neonatal sepsis is a clinical syndrome that may appear in the first month of life. It is characterized by systemic signs of infection and accompanied by invasion of the bloodstream. Considering the period in which symptoms present, we distinguish between early neonatal sepsis, where clinical signs appear in the first 72 hours of life, and late neonatal sepsis, where clinical signs appear later. Pathogens that cause the disease can be transmitted horizontally or vertically. In addition to bacteria, certain viruses and fungi can also cause neonatal sepsis. It is very important to immediately begin antimicrobial therapy. Treatment is at first empirical. In cases of early neonatal sepsis, a combination of ampicillin and gentamicin is used, while in cases of late neonatal sepsis, gentamicin and vancomycin are most commonly used. After receiving haemoculture results, the antimicrobial therapy can be adapted to the specific pathogen. With early diagnosis and appropriate treatment, patient prognosis is good.

¹ Manca Velkavrh, dr. med., Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; velkavrhmanca@gmail.com

² Izr. prof. dr. Darja Paro Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

UVOD

Neonatalna sepsa je klinični sindrom, ki se pojavi v prvem mesecu življenja in za katerega so značilni sistemski znaki okužbe ob vdoru patogenih klic v krvni obtok (1). Glede na čas po rojstvu, v katerem se pojavijo klinični znaki, jo delimo na zgodnjo sepsa (ZS), pri kateri se klinični znaki pojavijo v prvih 72 urah (po nekaterih avtorjih v prvih sedmih dneh) življenja, ter na pozno sepsa (PS), pri kateri se znaki okužbe pojavijo po 72 urah (oziroma sedmih dneh) življenja; izjemoma se otrok lahko okuži že pred rojstvom – kongenitalna okužba (2–4). Incidenca ZS je 1–5 na 1.000 živorojenih otrok in je višja pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (PT) – pod 1.500 g, kjer opisujejo ZS pri 15–19 otrocih na 1.000 živorojenih otrok in pozno pri 21 % otrok (5). Visoka incidenca pojava in resnost bolezni sta povezani s slabo imunsko obrambo novorojenca ter s kompleksno povezavo med patogenim povzročiteljem in odzivom gostitelja (6).

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA SEPSA

Sepsa je bolezen, povzročena s patogenimi bakterijami, uravnavana pa s citokini. Pri tem so udeleženi mediatorji imunske, vnetne in koagulacijske kaskade (7). Inflamatorni citokini (dejavniki tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interleukini IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MIF), rastni faktorji (IL-3, kolonijo stimulirajoči faktor (angl. *colony stimulating factor*, CSF)) in njihovi sekundarni mediatorji – dušikov oksid, tromboksan, levkotrieni, trombocite aktivirajoči faktor, prostaglandini in komplement – sprožijo aktivacijo koagulacijske in komplementne kaskade ter produkcijo prostaglandinov, levkotrienov, proteaz in oksidantov. Razmerje med proinflammatory in protivnetnimi dejavniki je povezano z nastankom kratkotrajnih (sindrom sistemskega vnetnega odgovora, diseminirana intravaskularna koagulacija, septični šok, sindrom multiple organske disfunkcije) in dolgotrajnih zapletov (nevrološke, rastne in respiratorne posledice) sepsa (8).

PRENOS OKUŽBE IN POVZROČITELJI

ZS v večini primerov nastane z vertikalnim prenosom povzročitelja z matere na novorojenca – bodisi transplacentarno ali ascendentno s povzročitelji, ki kolonizirajo materino genitourinarno pot (9). Klinični znaki se najpogosteje pojavijo prvi dan otrokovega življenja. Dejavniki tveganja za nastanek ZS so prezgodnji porod (začetek poroda pred 37. tednom gestacijske starosti), vročina matere pred porodom (temperatura središče telesa več kot 38 °C), podaljšan razpok plodovih ovojev (trajanje razpoka več kot 18 ur) ter horioamnionitis.

V razvitem svetu se med povzročitelji najpogostosteje pojavljajo: β -hemolitični streptokoki skupine B (47%), *Escherichia coli* (23%), stafilokoki (13%) in aerobne gramnegativne bakterije (8%) (10). Redkeje je povzročitelj neonatalne sepsa *Listeria monocytogenes*, podobno klinično sliko pa srečamo tudi pri virusnih in glivičnih povzročiteljih (11–13). S prenatalnim in intrapartalnimi preventivnim programom odkrivanja in zdravljenja mater, ki imajo porodni kanal koloniziran z β -hemolitičnim streptokokom skupine B, so uspeli znižati incidenco ZS (14).

PS najpogosteje nastane s horizontalnim prenosom povzročitelja iz okolja ali rok negovalca na novorojenca (15). Otrokova koža, dihalna, očesna sluznica, prebavila ali popkovni krn se lahko kolonizirajo z mikroorganizmi iz okolja, ob čemer lahko invazivni mikroorganizmi povzročijo sepsa. Dodatno tveganje predstavljajo žilni ali urinski katetri, operativni posegi ali stik s koloniziranim negovalnim osebjem (10). Glavni povzročitelji PS v razvitem svetu so koagulazno negativni stafilokoki (36–66%), gramnegativne bakterije – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia* spp. in *Enterobacter cloacae* (26–36%) ter *Candida albicans* (8%) (10, 15). Dejavnike tveganja za razvoj neonatalne sepsa predstavlja tabela 1.

KLINIČNI IN LABORATORIJSKI ZNAKI NEONATALNE SEPSA

Klinični znaki, ki kažejo na sepsa pri novorojencu, so nespecifični, zato je potrebno skrb-

no opazovanje zlasti tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj okužbe. Pri ZS so pogosto prisotni tudi klinični znaki pljučnice, pri PS pa znaki meningitisa. Na sepsa je zlasti treba pomisliti, kadar ima otrok:

- spremenjeno telesno temperaturo: temperatura sredice telesa, ki je večja kot 38,5 °C ali manjša kot 36 °C in/ali temperaturna nestabilnost,
- znake srčne-žilne nestabilnosti: bradikardija (povprečna srčna frekvenca, ki je pod 10. percentilo za gestacijsko starost ob odsotnosti zunanjega sprožilca vagalnega dražljaja, terapije z adrenergičnimi zaviralci

beta ali prirojene srčne bolezni); vztrajna nizka frekvenca, ki vztraja več kot pol ure, tahikardija (povprečna frekvenca srca, večja od dveh standardnih deviacij nad vrednostjo, normalno za starost ob odsotnosti zunanjega dražljaja oz. zdravil, ki povzročajo tahikardijo, ali nerazložljiva povišana frekvenca, ki vztraja od pol ure do štirih ur) in/ali nestabilnost srčnega ritma, hipotenzija (srednji arterijski tlak pod peto percentilo za starost), zmanjšana diureza, marmorirana koža, podaljšana kapilarna polnitev ter kožne in podkožne lezije: petehialni izpuščaj, sklerema.

Tabela 1. Dejavniki tveganja za razvoj neonatalne sepse, povzeto po Wynn and Wong (16).

Dejavniki, povezani z materjo	starost matere več kot 30 let, pomanjkanje prenatalne oskrbe, prezgoden ali podaljšan razpok plodovih ovojev, mekonijska plodovnica, plodovnica s spremenjenim vonjem, prezgodnji porod, horioamnionitis, kolonizacija rektuma s streptokoki skupine B, okužba sečil, vročina med porodom, večkratna aplikacija steroidov ali tokoličnih agensov prenatalno
Dejavniki, povezani s porodno sobo	nedonošeni (manj kot 37 tednov), nizka porodna teža (manj kot 2.500 g), ocena po Apgarjevi po prvih petih minutah manj kot 5, oživljanje
Neonatalni dejavniki	moški spol, žilni katetri, mehanska ventilacija, pomanjkanje enteralne prehrane, patologija prebavne cevi, zdravila (zaviralci histaminskih receptorjev H2, zaviralci protonске črpalke, postnatalni steroidi, cefalosporini), nevtropenija, nižje serumske koncentracije IgG, dolgotrajno bivanje v bolnišnici, slabše naraščanje telesne teže

Tabela 2. Klinični in laboratorijski znaki neonatalne sepse.

Spremenjena telesna temperatura	temperatura sredice telesa nad 38,5 °C ali temperatura pod 36 °C in/ali temperaturna nestabilnost
Znaki srčnožilne nestabilnosti	bradikardija ali tahikardija in/ali nestabilnost srčnega ritma; hipotenzija, zmanjšana diureza, marmorirana koža, podaljšana kapilarna polnitev, kožne in podkožne lezije
Dihalna nestabilnost	apneja, tahipneja, povečana potreba po kisiku
Gastrointestinalni znaki	motnje hranjenja, slabo sesanje, napet trebuh
Nevrološki znaki	zaspanost, letargija, hipotonija, razdražljivost
Laboratorijski znaki	znižana/povišana vrednost levkocitov, razmerje med nezrelimi in vsemi nevtrofilci večje kot 0,2, C-reaktivni protein > 15 mg/l ali prokalcitonin > 2 ng/ml, hiper-/hipoglikemija, trombocitopenija

Pogosto je klinični znak sepse dihalna nestabilnost – pojav epizod apneje ali tahipneje (povprečna frekvenca dihanja višja kot dve standardni deviaciji nad normalno vrednostjo za starost) ali povečana potreba po kisiku. Lahko so prisotni gastrointestinalni znaki: motnje hranjenja, slabo sesanje, napet trebuh ali pa nevrološki znaki: zaspanost, letargija, hipotonija ali razdražljivost.

Med laboratorijskimi znaki, ob katerih je treba pomisliti na sepo, so znižana ($< 4.000 \times 10^9/l$) ali povišana ($> 20.000 \times 10^9/l$) vrednost levkocitov, razmerje med nezrelimi in vsemi nevtrofilci, večje kot 0,2, C-reaktivni protein (CRP) več kot 15 mg/l ali prokalcitonin več kot 2 ng/ml (pri novorojencih, starejših od 72 ur); pogosto sepso spremljajo tudi nestabilna vrednost krvnega sladkorja: hiperglikemija (vrednosti glukoze več kot 10 mmol/l) ali hipoglikemija (vrednosti glukoze manj kot 2,5 mmol/l) in trombocitopenija (17).

Pri sumu na splošno okužbo je treba pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja odvzeti kužnine, saj so kužnine – kri, urin in likvor –, v katerih je dokazan povzročitelj, zlati standard za potrjevanje neonatalne sepse. Antibiotično zdravljenje je ob sumu na splošno okužbo treba pričeti takoj po odvzemu kužnin, saj lahko rezultat pozitivne hemokulture zaradi nizke občutljivosti in dolgotrajne kolonizacije dobimo šele po 24–72 urah (18).

Pri novorojenčku, pri katerem sumimo na sepo, je potrebna previdnost pri interpretaciji laboratorijskih izvidov; sinteza CRP se začne šele 6–8 ur po stiku s patogenom, vrh sinteze pa je po 24 urah. Številni avtorji zato svetujejo večkratno merjenje CRP-ja, saj sta tako občutljivost in specifičnost na ta način večji. Dve zaporedni negativni vrednosti CRP-ja (vrednost, manjša od 10 mg/l) v razmaku 24 ur, 8–48 ur po pojavu kliničnih znakov, imata negativno napovedno vrednost sepse v 99 % (19). Nasprotno pa vrednosti prokalcitonina porastejo že v 3–6 urah po stiku s patogenom, vendar pa vrednosti nihajo v prvih dveh dneh po rojstvu tudi pri zdravih novorojencih, zato se tudi na prokalcitonin, kot na pokazatelja okužbe v prvih 48 urah po rojstvu, ne moremo zaneati (8).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ker so klinični znaki neonatalne sepse nespecifični, je v diferencialni diagnozi treba upoštevati tudi možnost neinfekcijskih stanj. V primeru, da je v ospredju klinične slike respiratorna simptomatika, je treba izključiti prehodno tahipnejo, sindrom respiratornega distresa, aspiracijo mekonija ali aspiracijsko pljučnico (20, 21). Kadar so v ospredju znaki s strani prebavil, je treba izključiti nekrozantni enterokolitis, obstrukcijo ali perforacijo črevesa (22). Pri novorojencih, ki imajo znake s strani osrednjega živčevja, pa je treba opraviti slikovno diagnostiko in izključiti predvsem morebitno možgansko krvavitev oz. z ustreznimi preiskavami izključiti prirojeno napako presnove (23). Ob tem pa se moramo zavedati tudi dejstva, da poteka diseminirana okužba s herpes virusi zelo podobno kot bakterijska sepsa in je nanjo treba pomisliti vedno, kadar se podatki iz perinatalne anamneze, laboratorijski izvidi in izvidi kužnin ne skladajo z bakterijskim povzročiteljem (24).

POTEK ZDRAVLJENJA NEONATALNE SEPSE

Pri zdravljenju neonatalne sepse je ključna takojšnja uvedba antimikrobne terapije, s katero pričnemo pred rezultati preiskave kužnin – pričnemo z izkustvenim antibiotičnim zdravljenjem (25, 26). Ker je klinična slika neonatalne sepse nespecifična, posledice nezdravljene sepse pa hude, upoštevamo pri odločitvi o zdravljenju ZS tudi dejavnike tveganja, pri PS pa predvsem klinične znake (27–29). Večina priporočil navaja, da je za izkustveno antibiotično zdravljenje ZS priporočena kombinacija ampicilin/gentamicin, za zdravljenje PS kombinacija gentamicin/vankomicin, v primeru pozitivnega izvida likvorja pa kombinacija ampicilin/cefotaksim. Velikost in število odmerkov je treba prilagajati otrokovi gestacijski in postnatalni starosti (30). Trajanje zdravljenja je odvisno od kliničnih in laboratorijskih pokazateljev ter od izvida hemokulture. V primeru negativne hemokulture in asimptomatskega novorojenca traja antibiotično zdravljenje 48–72 ur (kolikor je potrebno, da dobimo negativen izvid hemokulture), kar temelji na raziskavi, v kateri so ugotavljali

li, da je 96 % hemokultur pozitivnih po prvih 48 urah, 98 % pa po 72 urah (31–33). V primeru pozitivne hemokulture prilagodimo antibiotično zdravljenje glede na občutljivost povzročitelja, trajanje zdravljenja pa naj bo 10–14 dni (34, 35).

V kolikor pri novorojenčku s sepsa ugotovimo tudi meningitis (znaki vnetja v možganski tekočini, pozitiven mikrobiološki izvid), zdravimo s protimikrobnimi zdravili 14–21 dni; pred ukinitvijo zdravljenja mora biti zadnji odvzeti likvor sterilen. Pri meningitisu, povzročenemu z gramnegativnimi bakterijami, je minimalno priporočeno trajanje zdravljenja 21 dni, ob tem so svetovane večkratne lumbalne punkcije ter prilagoditev trajanja zdravljenja glede na izvid likvorja. Vsekakor pa je ponovitev lumbalne punkcije potrebna pri novorojenčkih, ki se klinično ne odzovejo na pravilno izbrano antibiotično terapijo v dveh dneh (36, 37).

NEVARNOSTI PODALJŠANEGA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Optimalno trajanje izkustvene antibiotične terapije zmanjša pojavnost odpornosti na antibiotike, prepreči neželeni učinek antibiotikov na črevesno floro in zniža stroške zdravljenja (38, 39). Podaljšano antibiotično zdravljenje pa je na drugi strani povezano z večjo pojavnostjo nekrozantnega enterokolitisa, s po-

večanim tveganjem za neonatalno kandidiazo in s spremembami črevesne mikroflore (40–43).

PROGNOZA

Ob zgodnji diagnozi in ustreznem zdravljenju je prognoza dobra. Kljub temu pa avtorji še vedno opisujejo 5–10 % smrtnost pri ZS in 2–6 % pri PS. Slabšo prognozo navajajo zlasti pri nedonošenčkih oz. novorojenčkih z nizko porodno težo z ZS (5).

ZAKLJUČEK

Neonatalna sepsa je resna bolezen, ki neprepoznana in nezdravljena lahko vodi v hudo okvaro in smrt novorojenca. Pomembno je, da pri pregledu bolnega novorojenca nanjo pomislimo, odvezamemo kužnine ter takoj uvedemo izkustveno antibiotično zdravljenje, primerno vrsti sepse, dejavnikom tveganja in kliničnim znakom. Končno diagnozo postavimo po prejemu pozitivnega izvida hemokulture, ki mu kasneje prilagodimo antibiotično terapijo, oz. jo, v primeru negativne hemokulture, ukínemo. Antibiotično zdravljenje je treba ukiniti takoj, ko le-to ni več potrebno, saj se s tem izognemo dodatnim tveganjem za novorojenca. Ob pravočasno začetem in ustreznem protimikrobnem zdravljenju je prognoza dobra.

LITERATURA

1. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9 (10): 778.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127 (5): 817–26.
3. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician*. 2005; 71 (5): 903–10.
4. Polin RA, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Med*. 2010; 2 (9): 58.
5. Bany-Mohammed FM. Sepsis. In: Gomela TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*. New York: McGrawHill; 2009. p. 665–72.
6. Chirico G. Development of the immune system in neonates. *J Arab Neonatal Forum*. 2001; 2: 5–11.
7. Russel JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 006; 355: 1699–713.
8. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep*. 2011; 3 (1): e1.
9. Ramesh Bhat Y, Lewis LE, Vandana KE. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from center in India. *Ital J Pediatr*. 2011; 37: 32.

10. Bizzaro MJ, Raskind C, Baltimore RE, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 2005; 116: 595–602.
11. Becroft DMO, Farmer K, Seddon RJ, et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *Br Med J*. 1971; 3 (5777): 747–51.
12. Armbrust S, Kramer A, Olbertz D, et al. Norovirus infections in preterm infants: wide variety of clinical courses. *BMC Res Notes*. 2009; 2: 96.
13. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors and clinical judgement. *Pediatrics*. 2010; 126 (4): e865–73.
14. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2011; 48 (9): 808–15.
15. Lutsar I, Trafojer U, Heath PT, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2011; 12: 215.
16. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 439–79.
17. European medicines agency [internet]. London: EMA; c1995–2012 [citirano 2012 Mar 10]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf
18. Venkatesh M, Flores A, Luna RA, et al. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8 (9): 1037–48.
19. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19 (6): 531–5.
20. Liu J, Shi Y, Dong JY, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Men J (Engl)*. 2010; 123 (19): 2640–4.
21. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, et al. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009; 29 (7): 497–503.
22. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17 (2): 98–109.
23. Marba S, Caldas J, Vinagre L, et al. Incidence of periventricular/interventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87 (6): 505–11.
24. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing and treating neonatal sepsis. *PLoS Med*. 2010; 7 (3): e1000213.
25. Baltimore RS, Huie SM, Meek JL, et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001; 108 (5): 1094–8.
26. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002; 347 (4): 240–7.
27. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. 2004 Oct 18 [citirano 2012 Dec 26]. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2012. 166K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004495.pub2/abstract>. Številka vpisa: CD004495.
28. Dawodu AH, Effiong CE. Neonatal mortality: effects of selective pediatric interventions. *Pediatrics*. 1985; 75 (1): 51–7.
29. Margolis P, Mulholland F, Harrell F, et al. Clinical predictions of serious bacterial infections in young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18 (10): S23–31.
30. Lozar Krivec J, Jeverica S, Mueller-Premru M, et al. Racionalna uporaba antibiotikov v neonatologiji. In: Paro Panjan D, Kržan M, eds. *Neonatalna farmakologija: zbornik predavanj: mednarodni simpozij 2009*; 2009 Nov; Ljubljana. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo; 2009. p. 85–101.
31. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. *Semin Perinatol*. 1998; 129 (1): 15–24.
32. Cordero L. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20 (4): 242–6.
33. Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *Journal of Pediatrics*. 1979; 94 (6): 958–60.
34. Chowhardy G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006; 52 (6): 427–32.
35. Gathwala G, Sindwani A, Singh J, et al. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2010; 56 (6): 433–5.
36. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (9): 1267–84.
37. Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361 (9375): 2139–48.
38. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, et al. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J*. 1986; 5 (5): 533–49.

39. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious diseases society of America joint comitee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997; 25 (3): 584–99.
40. Cotten MC, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatement is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 58–66.
41. Cotten MC, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third generation cephalosporin use nad invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 717–22.
42. Benjamin DK, Stoll B, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006; 117 (1): 84–92.
43. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80 (3): 167–73.

Prispelo 15.3.2012

Tadeja Frangeš¹, Mojca Zvezdana Dernovšek²

Bipolarna motnja razpoloženja

Bipolar Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bipolarna motnja razpoloženja, depresija, manija, ciklotimija, stabilizatorji razpoloženja, antidepresivi, antipsihotiki

Bipolarna motnja razpoloženja je pogosta afektivna motnja, za katero so značilna skrajna nihanja razpoloženja. Po mednarodni diagnostični klasifikaciji DSM-IV jo glede na razmerje in pogostost posameznih epizod razdelimo v štiri kategorije: bipolarna motnja razpoloženja I, bipolarna motnja razpoloženja II, ciklotimija ter tiste bipolarne motnje razpoloženja, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno izmed prej navedenih kategorij. Je multifaktorsko pogojena bolezen, pri nastanku katere lahko pride do prekrivanja genetskih, nevrobioloških in okoljskih dejavnikov. Zaradi kompleksnosti klinične slike bolezen predstavlja velik diagnostični izziv. Zdravljenje je eno izmed zahtevnejših na področju psihiatrije, saj zajema farmakoterapijo, psihoterapijo, psihoedukacijo in socioterapijo. Psihofarmaki za zdravljenje pa spadajo v skupine stabilizatorjev razpoloženja, antipsihotikov, antidepresivov in anksiolitikov. Upoštevač anksioznost ter samomorilnost pri depresivni ali mešani epizodi in številne možne zaplete pri manični ali hipomanični fazi, se mora bipolarno motnjo razpoloženja ustrezno zdraviti s pravilno kombinacijo psihofarmakov. Glede na resnost bolezni je pomembno, da s pravilnim pristopom ter ustreznimi metodami zdravljenja vplivamo tako na hitrejšo okrevanje bolnikov kot tudi na trajanje stabilne remisije.

79

ABSTRACT

KEY WORDS: bipolar disorder, depression, mania, cyclothymia, mood stabilizers, antidepressants, antipsychotics

Bipolar disorder is very prevalent in general population. According to Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth revision – DSM-IV, four types of bipolar disorder are distinguished: bipolar disorder I, bipolar disorder II, cyclothymia, and other types (not specified otherwise). Etiology of disorder is multifactorial with overlap between genetic, environmental and neurobiological factors. Due to complexity of clinical features it represents diagnostical and therapeutical challenge to clinicians. Treatment of bipolar disorder demands multidisciplinary approach and consists of pharmacotherapy, psychotherapy, psychoeducation and sociotherapy. Pharmacotherapy includes mood stabilizers, antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics. Due to frequent comorbidity with anxiety disorders, possible suicidality and other complications that is intrinsic to disease the choice and combination of medications is crucial. This is especially important in order to achieve long term and stable remissions in patients with bipolar disorder.

¹ Tadeja Frangeš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tadejafranges@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr. med., Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Njegoševa ulica 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Motnje razpoloženja oziroma afektivne motnje obsegajo veliko skupino duševnih motenj (sindromov), kjer v klinični sliki prevladuje spremenjeno razpoloženje in s tem povezane vegetativne ter psihomotorične motnje. Osnovni simptom oziroma znak pri vseh motnjah razpoloženja je sprememba v smislu depresivnega čustvovanja in/ali anhedonije (nezmožnost občutiti ugodje) ali čustvene privzdignjenosti, vse do izraženega hipomaničnega ali maničnega sindroma. Glede poteka ločimo trajne motnje razpoloženja in ciklične motnje razpoloženja, torej motnje, pri katerih opazimo menjavanje faz z izraženimi znaki in simptomi ter obdobji popolnega okrevanja – remisije (1, 2).

Bipolarna motnja razpoloženja (BMR), predhodno imenovana manično-depresivna psihoza, je pogosta motnja razpoloženja (1 % celotne svetovne populacije). Zanj so značilna skrajna nihanja razpoloženja, od depresije do manije, možne pa so tudi mešane epizode, kjer se prepletajo manični in depresivni simptomi. Diagnozo BMR postavimo bolnikom, ki so doslej imeli vsaj dve ali več epizod neobičajno visokih stopenj energije (manije) in depresije. V to kategorijo spadajo tudi tisti poteki bolezni, kjer je imel bolnik doslej samo manične ali hipomanične epizode. Tak potek bolezni je redek, saj se prej ali slej v teku bolezni pojavi tudi depresivna epizoda. Glede na razmerje in pogostost posameznih epizod ločujemo več tipov BMR. Klinično najpomembnejša podtipa sta BMR I in BMR II (1, 3). Za BMR I je značilna ena ali več maničnih ali mešanih epizod, ki jih ponavadi spremljajo hude depresivne epizode, medtem ko je za BMR II značilna ena ali več hudih depresivnih epizod z vsaj eno hipomanično epizodo (3). Hitro menjavanje faze manije in depresije imenujemo hitro krožna oblika in je pogostejša pri BMR II. Povezana je s slabšo prognozo. Prav tako pogosta klinična oblika je ciklotimija, pri kateri gre za pogosta kratka obdobja depresije/manije, brez vmesnih prekinitev ali z redkimi obdobji brez simptomatike – evtimičnimi obdobji.

Zdravljenje BMR zajema farmakoterapijo, psihoterapijo, psihoedukacijo in socioterapijo. Psihofarmaki za zdravljenje BMR

spadajo v skupine stabilizatorjev razpoloženja (ST), antipsihotikov (AP), antidepresivov (AD) ter anksiolitikov. Upoštevali anksioznost ter samomorilnost pri depresivni in mešani epizodi ter številne možne zaplete pri manični ali hipomanični fazi, se mora zdravnik pravilno odločiti za pravišnje razmerje ustreznih psihofarmakov (4, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav so bile v preteklosti klinične in epidemiološke raziskave BMR relativno zanemarjeno področje, jim danes posvečamo vedno več pozornosti. Starejši podatki kažejo, da BMR I prizadene približno 1 % celotne populacije (1, 2). Ker je BMR II v klinični praksi težje diagnosticirati, trenutni podatki po vsej verjetnosti podcenjujejo pravo pogostost. Najnovejše raziskave kažejo, da je pogostost BMR II res večja. Tako bi naj bila razširjenost BMR I in II skupaj vsaj do 5 % celotne populacije (3). Kljub temu je dovolj razpoložljivih podatkov iz Združenih držav Amerike in nekaterih evropskih držav za sklepanje, da bi lahko bila BMR II najpogostejša duševna motnja, zaradi katere bolniki iščejo pomoč. Življenjska pogostost BMR I naj bi bila od 1,3 % pa vse do 2,4 %, za BMR II pa med 0,3 in 3,0 %. Celokupna pogostost vseh slik bipolarnih motenj razpoloženja je med 2,6 in 7,8 %.

Razlika v obolevnosti med spoloma vseh podtipov BMR je majhna, a klinično pomembna. Klinična slika BMR II je značilnejša za ženski spol. V redkih primerih unipolarne manije (brez večjih ali manjših depresij) pa so bolj zastopani moški. Običajno se BMR pojavi med 20. in 40. letom, v več kot polovici primerov bolezen nastopi v pozni adolescenci. Moški imajo v povprečju prvo epizodo 4–5 let bolj zgodaj kot ženske. Ženske tipično večkrat najprej zbolijo za depresivno epizodo, medtem ko je za moške značilnejša prva epizoda manije. Pojavnost je višja pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo, prav tako se BMR pogosteje pojavlja pri ženskah, ki so zbolele za poporodno depresijo. Dokazano je, da zgodnji negativni življenjski dogodki povečajo možnost obolenja v poznejši življenjski dobi, še posebej pri osebah s pozitivno družinsko anamnezo. Pri večini študij najdemo le šibko, a dosledno povezavo med BMR in nižjim

socioekonomskim statusom. Pri 20–25 % bolnikov s ponavljajočo se razpoložbeno motnjo je značilen sezonski potek bolezni. Za sezonski vzorec je znano, da se depresivna simptomatika pojavlja v jesenskem in pomladanskem času, privzdignjenost pa predvsem poleti. Vzorec pojavljanja posameznih epizod se lahko zaradi dolgotrajnega zdravljenja s psihofarmaki spreminja. Objektivni stresni dejavniki, kot so brezposelnost, razveza in drugi negativni dogodki v življenju, imajo lahko vpliv na pojavnost različnih epizod v BMR. Poročajo tudi o vplivu prehranjevalnih navad na potek bolezni. Pomanjkanje omega-3-maščobnih kislin (npr. nizek vnos morske hrane) je dejavnik tveganja za BMR, saj imajo folati in omega-3-maščobne kisline pomembno vlogo pri centralni sintezi serotonina (1–3).

Prav tako BMR ni tako zelo redka pri otrocih. Večkrat je diagnosticirana pri dečkih kot eksplozivno vedenje ali kot hitro krožna BMR. Če zgodaj v otroštvu nastopi depresija, je velika možnost, da se bo bolezni razvila v bipolarno simptomatiko. Dejavniki tveganja pri zgodnji obliki BMR so zgodnja starost pri prvih simptomih, diagnosticirana razdražljivost, labilno razpoloženje in eksplozivna jeza (mešane epizode), vprašljiv odgovor na zdravljenje z AD, visoka stopnja ponovitve po depresiji in pozitivna družinska anamneza razpoložbenih motenj (6, 7). Ocenjuje se, da BMR v svetovnem merilu prizadeva približno 27 milijonov ljudi. Tako ima velik vpliv na kakovost življenja, saj je pri ljudeh med 15. in 44. letom na šestem mestu med vzroki izgube let zdravega življenja na račun oviranosti (8).

ETIOPATOGENEZA

BMR je multifaktorsko pogojena bolezen, pri nastanku lahko pride do prekrivanja genetskih, nevrobioloških in okoljskih dejavnikov. Že dolga leta se raziskuje vloga genetike pri dedovanju razpoložbenih motenj tako na ravni družine kot tudi v študijah dvojčkov (1).

Genetika

V zadnjem času je glavni poudarek genetskih raziskav na identifikaciji specifičnih genov s pomočjo molekularnogenetskih metod. Z določitvijo stopnje bolezni pri različnih sorodnikih lahko genetsko epidemiološke štu-

dije zagotavljajo veliko informacij o družinski in genetski naravi motnje. Številne takšne študije so bile izvedene v 20. stoletju in zagotavljajo veliko informacij o genetskem prenosu BMR. Pomembno je vedeti, da so bile mnoge od teh študij izvedene pred ločevanjem unipolarne in bipolarne simptomatike, prav tako pred uvedbo današnjih diagnostičnih kriterijev. Pojavljanje BMR med sorodniki se giblje med 3 in 8 %. V primerjavi s stopnjo tveganja v splošni populaciji (1 %) gre pri BMR za velik vpliv genov. Vendar te študije ne morejo razlikovati, kateri dejavniki so pri družinskem dedovanju večji, genetski ali okoljski. Okoljski dejavniki v družini so lahko vedenjske narave, lahko so tudi skupna izpostavljenost nalezljivim boleznim, toksinom, in druge spremembe na nivoju možganov (vaskularne, travmatske). Študije dvojčkov zagotavljajo najbolj natančen pristop, ki ločuje vpliv genetskih dejavnikov od dejavnikov okolja. Primerjali so monozigotne in istospolne dvojzgotne dvojčke, med katerimi je bil eden od dvojčkov bolan. Ugotavljali so odstotek parov, pri katerem sta oba dvojčka bolehalo za motnjo razpoloženja (1, 9). To se imenuje stopnja skladnosti. Študije so pokazale, da je stopnja skladnosti za motnje razpoloženja pri monozigotnih dvojčkih v primerjavi z dvozigotnimi povečana od 2- do 4-krat. To je prepričljiv dokaz vplivov genetskih dejavnikov. Treba je omeniti, da stopnja skladnosti za monozigotne dvojčke ni 100 %, kar je jasen dokaz, da igrajo pomembno vlogo pri razvoju razpoložbenih motenj tudi okoljski dejavniki (10).

Relativno tveganje, da bo nekdo zbolel za BMRI, je enako visoko, če se v družinski anamnezi pojavljata BMRI ali BMR II. Tveganje, da oseba zboli za BMR II, pa je večje, če je v družinski anamnezi prisotna BMR II, in manjše, če je v družini prisotna BMRI. Z BMR povezujejo posamezne kromosomske regije. Študije so bile izvedene na številnih družinskih vzorcih, ki se razlikujejo po številu družin, velikosti družin, genetskih strategijah (npr. brat, oče, mati) in geografskih ter etničnih priпадnostih. Dokazali so, da so z BMR povezani nekateri odseki na skoraj vseh avtosomnih kromosomih ter X-kromosomu. Ena od prvih kliničnih uporab genetike v psihiatriji izvira iz novo nastajajočih področij farmakogenetike. Odgovori psihofarmakov pri motnjah razpo-

loženja pogosto temeljijo na individualnih razlikah, pri čemer zelo pomembno vlogo igrajo prav genetske razlike (1, 9, 11).

Nevrobiološki dejavniki

Že od antike je znan vpliv bioloških dejavnikov na razpoloženje. Z eksperimentalnimi metodami, ki so iz leta v leto naprednejše, lahko analiziramo tako gensko izražanje kot tudi možgansko presnovno aktivnost (1). Vsi znaki, simptomi in subjektivne izkušnje, povezane z depresivno simptomatiko, nakazujejo disfunkcijo osnovnih procesov osrednjega živčevja (OŽ). Ugotovili so, da je možno meriti tako nivo noradrenalina (NA) v različnih telesnih tekočinah kot tudi nivo presnovka serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT) v cerebrospinalni tekočini. Serotonin je biogeni amin, ki ima v človeškem organizmu vlogo tkivnega hormona in živčnega prenašalca. Sintetizira se iz aminokisline L-triptofan v OŽ, vranici, pljučih in enterokromafinih celicah črevesne sluznice. Telesa celic skoraj vseh noradrenergičnih nevronov v OŽ se nahajajo v *locus coeruleus* (možgansko deblo), aksoni pa projicirajo v hipotalamus, bazalne ganglije, limbični sistem in možgansko skorjo. Ta razpršena porazdelitev spodbuja vlogo NA pri vpeljavi in vzdrževanju limbičnega sistema ter kortikalne vzbujenosti, prav tako vzdržuje modulacijo drugih nevronskega sistema. Noradrenergične projekcije na amigdalo in hipokampus so vpletene v čustveni spomin in vedenjsko občutljivost na stres. NA-nevroni tvorijo sinapse s sprednjimi kortikalnimi strukturami, kot je *nucleus accumbens*. Te strukture so pomembne za motivirano vedenje in nagrajevanje. Kronični stres sčasoma povzroči zmanjšanje aktivnosti prej omenjenih sinaps, kar lahko vodi v anhedonijo, anergijo (neaktivnost), zmanjšan libido, lahko tudi v depresijo. *Locus coeruleus* ima prav tako povezave z nevroni v hipotalamusu, ki so odgovorni za aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in izločanje kortikotropin sproščevalnega hormona (angl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), kar posledično vpliva na delovanje celotne nadledvičnice. Gre za aktivacijo hipotalamo-hipofizne-adrenalne osi (HPA-os) ali drugače imenovane stresne osi (1, 12).

Telesa celic serotoninskih nevronov ležijo v dorzalnem križnem jedru v možganskem

deblu ter potekajo vse do možganske skorje, hipotalamusa, talamusa, bazalnih ganglijev, septuma, in hipokampusa. 5-HT-poti imajo tako inhibitorne kot tudi ekscitatorne funkcije v možganih. Veliko dokazov kaže, da je 5-HT pomemben regulator spanja, apetita, telesne temperature, presnove, libida in bolečine. Serotoninski nevroni projicirajo v suprahiazmatično jedro hipotalamusa in tako pomagajo pri urejanju cirkadianega ritma in ostalih telesnih funkcij (npr. ritem spanja, telesno temperaturo in funkcijo HPA-osi). 5-HT omogoča tudi sprostitev, potešitev in doživljanje ugodja, kar imenujemo konzumatorno vedenje. K omenjenim učinkom prispevata tudi dopaminski (DA) in NA-sistem.

V OŽ obstajajo štiri diskretne dopaminergične poti. Tuberoinfundibularni sistem je pomemben za tonično inhibicijo sproščanja prolaktina iz hipofize. Nigrostriatni sistem izvira iz teles celic črne substance ter projicira v bazalne ganglije, ki urejajo neprostovoljno motorično aktivnost. Telesa celic mezolimbicne poti se nahajajo v ventralnem tegmentumu in difuzno projicirajo v *nucleus accumbens*, amigdalo, hipokampus, medialno dorzalno jedro talamusa in cingulatni girus. Ta pot modulira čustveno izražanje, učenje, utrjevanje, zmožnost čustvenega doživljanja in doživljanje ugodja. Četrta DA-pot s poreklom iz ventralnega tegmentuma je mezokortikalna pot, ki se projicira v orbitofrontalni in prefrontalni del skorje. Mezokortikalna pot pomaga uravnavati motivacijo, koncentracijo, začetek ciljnega usmerjanja in zapletene izvršilne kognitivne naloge. Zmanjšana mezokortikalna in mezolimbicna DA-dejavnost ima več kot očitni vpliv na kognitivne in motorične funkcije ter motnje čustvovanja, povezane z depresijo. Po skoraj tridesetih letih raziskav je mogoče sklepati, da imajo depresivni bolniki eno ali več nepravilnosti v delovanju monoaminskega sistema (1).

Acetilholin (ACh) je živčni prenašalec v nevronih, ki so razporejeni po možganski skorji. Holinerški nevroni imajo vzajemne in medsebojne odnose z vsemi tremi monaminskimi sistemi. Nenormalne ravni holina, ki je predhodnik ACh, so bile ugotovljene pri obdukciji v možganih nekaterih depresivnih bolnikov. Agonisti in antagonisti holinerških receptorjev imajo različne klinične učin-

ke na depresijo in manijo. Agonisti lahko povzročijo letargijo (globokemu spanju podobno stanje), anergijo in psihomotorično zaostalost pri zdravih osebah, lahko pa poslabšajo simptome depresije in jih zmanjšajo pri maniji. Ti učinki običajno niso dovolj močni za klinično prakso, prav tako so problematični številni neželeni učinki. AD lahko preko svojih učinkov na serotonergične in noradrenergične nevrone zmanjšajo holinergično funkcijo. Tega vpliva AD pa ne smemo zamenjati z njihovim neposrednimi antiholinergičnimi učinki. Vezava živčnega prenašalca s postsinaptičnim receptorjem sproži kaskado znotrajceličnih procesov, ki jih posredujejo sekundarni obveščevalci. Nekatere študije poročajo o povezavi med depresijo in o nepravilnosti v delovanju trombocitne adenilatne ciklaze, hidrolizi fosfoinozotidov, znotrajceličnem metabolizmu kalcija, funkciji gvanin nukleotid vezavne beljakovine (G-protein). Poleg tega lahko AD sprožijo vrsto znotrajceličnih reakcij, ki inhibirajo sintezo CRH in zmanjšajo količino monoaminskih receptorjev. Čedalje več je tudi dokazov, da zdravila za stabilizacijo razpoloženja delujejo na G-proteine in sekundarne obveščevalce. Povišana aktivnost HPA-osi je značilna za kronični stres in jo povezujejo z depresijo. Hiperkortizolemija vpliva na kognitivne funkcije, posredno zaradi vpliva na serotonergične, noradrenergične in holinergične nevronske povezave v OŽ (1, 12).

Približno pri 5–10 % bolnikov z depresijo so opazili tudi nepravilno delovanje ščitnice, za kar je značilna povišana bazalna vrednost sproščujočega ščitničnega hormona (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Študije ugotavljajo tudi, da so za depresivno simptomatiko značilne podaljšane faze REM-spanja (angl. *rapid eye movement*, REM), nekvaliteten ali prekinjen spanec, hiperkortizolemija, okvarjena celična imunost, zmanjšan krvni pretok ter presnova glukoze v sprednjih delih možganov in povečana presnova glukoze v amigдали (13).

Zaradi zmanjšane odzivnosti OŽ se tako pojavijo tudi zmanjšani odzivi pri klasičnem zdravljenju. Najpomembneje je, da lahko razumevanje osnov patofiziologije privede do novih načinov zdravljenja. Farmakogenetika oziroma študije, kako geni vplivajo na zdravljenje, zelo napredujejo in obljublajo nova

orodja za pomoč zdravnikom pri pravilni izbiri zdravil (1, 11).

KLINIČNE SLIKE

BMR po mednarodni diagnostični klasifikaciji DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) razdelimo v štiri kategorije. Slednje so BMR I, BMR II, ciklotimija ter BMR, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno izmed prej navedenih skupin (1, 2). V Sloveniji se v klinični praksi klasificiranja bolezni uporablja Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. revizija (MKB-10), ki ima zelo podobne kriterije kot DSM-IV (2).

Bipolarna motnja razpoloženja I

Običajno se prva epizoda pojavi v najstniških letih. Pri prvi epizodi lahko gre za depresivno, manično ali mešano simptomatiko. Pri nekaterih bolnikih gre v prvi epizodi za blago depresijo, ki lahko traja od nekaj tednov do nekaj mesecev in se nato preklapi v manično fazo. Pri drugih se lahko najprej pojavi huda psihotična epizoda manije, z resnimi shizofrenimi značilnostmi. Pri BMR I se lahko prva manija pojavi šele po nekaj depresivnih epizodah. Razmerje med spoloma je ena proti ena, moški v življenju doživijo več maničnih epizod, ženske več depresivnih. Manija se lahko prvič pojavi tudi po 65. letu starosti, čeprav se v anamnezi ponavadi najde pred tem blaga, pozabljena ali neobdelana depresivna epizoda (1, 3).

Akutna manična faza

Manija se ponavadi stopnjuje v času enega do dveh tednov, lahko nastopi tudi nenadno (2). Merila za akutno manično fazo so po klasifikaciji DSM-IV različna obdobja s prelomnimi dogodki, ki vodijo v premorbidno obdobje. Trajati mora najmanj en teden z značilnim povišanim ali razdražljivim razpoloženjem, prisotni pa morajo biti vsaj trije značilni manični simptomi. Bolniki z razdražljivo manično sliko so lahko zelo agresivni. Če je priključena simptomatika psihoze z veličinskimi blodnjami, je lahko agresivno vedenje toliko večje. Uživanje alkohola pri vsaj 50 % bolnikov z BMR I

(pogosto v manični fazi) poveča dezinhibicijo bolnika in lahko privede do nevarnega vedenja. Takšni bolniki lahko fizično napadejo ter v »zločinu iz strasti« tudi poškodujejo bližnje. V akutni manični fazi se lahko pojavijo tako psihotične izkušnje kot tudi formalne motnje mišljenja (1, 3, 14).

Sekundarna manija

Sekundarna manija je po večini posledica organskih bolezni. Obstaja sum, da se poporodna manija brez depresije ne razlikuje od BMR I, saj se v poporodnem obdobju lahko pojavijo tako manične kot tudi depresivne ali mešane epizode. Manija brez predhodne druge bipolarnе simptomatike se lahko pojavi pri določenih somatskih boleznih, kot so tirotozikoza, sistemski eritematozni lupus (zdravljen s steroidi), revmatična horea, multipla skleroza, Huntingtonova bolezen, cerebrovaskularne motnje, tumorji tretjega prekata, poškodba (kompleksna ali delna), sifilis in aids. Družinska anamneza v teh primerih ni nujno pozitivna, prav tako so pri poporodni maniji relativno nizke genetske predpostavke in s tem manjše tveganje za ponovitev bolezni. Manj natančno so opredeljene t. i. reaktivne manije. Domnevajo, da so sprožilni dejavniki lahko različne osebne izgube, reakcija naj bi bila psihodinamično posledica zanikanje izgube. Nekateri sekundarno manijo razlagajo kot posledico obrata depresivne faze v hipomanično ali manično epizodo po zlorabi drog, zdravljenju z AD ali pomanjkanju spanca. Te kategorije v klasifikaciji MKB-10 ni (1, 4).

Kronična manija

Pet odstotkov bolnikov z BMR I boleha za obliko kronične manije. Ti primeri predstavljajo poslabšanje ponavljajoče se epizode manije. Neskladnost s farmakološkim zdravljenjem je pri kronični maniji skoraj pravilo. Bolniki so popolnoma nekritični do zdravljenja ter nimajo popolnoma nobenega uvida. Pogosta je epizodna ali kronična zloraba alkohola. Prav tako niso redke veličinske blodnje, kar velikokrat povzroča težave pri diagnostiki kronične manije, saj se jo lahko zamenja s paranooidno shizofrenijo. Te kategorije v klasifikaciji MKB-10 ni (1, 3).

Bipolarna motnja razpoloženja II

BMR II je opredeljena z vsaj eno akutno manično epizodo in opredeljeno hudo depresivno fazo. Zelo značilna je klinična slika z značilnimi hudimi ponavljajočimi se depresijami in hipomaničnimi fazami (trajajočimi vsaj štiri dni). Trenutni podatki kažejo, da je na svetu BMR II veliko bolj razširjena kot BMR I (1, 15). V povprečju kar 50 % bolnikov s hudo depresivno motnjo boleha za BMR II. Zelo pogosta oblika bolezni BMR II je, da se pojavi hipomanija le za nekaj dni (v redkih primerih tudi za nekaj tednov), ponavadi gre za obdobje, ki je krajše od štirih dni. Prav tako je v nekaterih diagnostičnih kriterijih prag za hipomanijo le dva dni. Druga pogosta oblika BMR II je huda depresivna motnja, pri kateri hipomaniji sledi huda depresivna epizoda ali obratno. Takšni bolniki imajo velikokrat nestabilne medosebne odnose, značilne so bolj razdražljive ter sovražne hipomanične epizode, zato razpoloženje pogosto zamenjamo z mejno osebnostno motnjo. Za hudo depresivno epizodo je značilno disforično razpoloženje ali zmanjšano zanimanje za običajne dejavnosti. Bolniki z BMR II imajo visoko tveganje za samomor. Za hude depresivne epizode je značilna komorbidna simptomatika (1, 16).

Hipomanija

Hipomanija se nanaša na različna obdobja blagega dviga razpoloženja in pozitivnega razmišljanja. Gre za večjo energetsko naravnost in povišano storilnost posameznika. Večji spekter hipomaničnih manifestacij označuje vedrino bolnikov, povišan libido, večjo samozavest in optimizem, hitrejši miselni tok, zmanjšano potrebo po spanju, povečan govor in zmanjšane socialne zavore. Za zdravnika je pomembno, da izključi psihoaktivne snovi kot vzrok privzdignjenega razpoloženja. Hipomanijo, ki je del BMR II, redko zasledimo vzporedno s psihotično simptomatiko, prav tako je relativno dobro ohranjen bolnikov uvid. V ciklotimičnih motnjah se hipomanija izmenjuje z manjšimi depresijami (1, 14, 17).

Mešana klinična slika

Mešana slika je takrat, kadar gre za istočasno pojavljanje simptomov tako depresivne kot manične faze. Pri bolnikih se pojavlja tipična

klinična slika, ki se kaže kot bolezenska potrlost in pospešena govorica, depresivno-anksiozna manija, neproduktivna manija, inhibirana manija ali celo manični stupor (1, 18, 19).

Sezonski vzorec

Za sezonski vzorec pojavljanja bolezni je značilno, da se depresije ciklično pojavljajo v pomladnih ter jesenskih mesecih. Sezonske depresije so v veliki meri povezane z BMR II. Raziskave kažejo, da lahko zdravljenje s klasičnimi AD pri sezonskem vzorcu pojavljanja bolezni povzroči spremembe v smer hitro krožne klinične slike. Sezonski vzorec je v klasifikaciji DSM-IV, ne pa v MKB-10 (1).

Hitro krožna klinična slika bipolarne motnje razpoloženja

Hitro krožna BMR je opredeljena kot pojav vsaj štirih epizod depresije, hipomanije (manije) na leto. Pogosto so ti bolniki velikokrat in za dlje časa v bolnišnici, saj lahko njihovo razpoloženje zelo hitro niha od eksplozivnega razburjenja do psihomotorične agitacije (4). Veliko bolnikov s hitro krožnimi obrati bolezni spada v skupino BMR II. Dejavniki, ki podpirajo to tezo, so ženski spol, menopavza, hipotiroidizem, nepravilno delovanje temenskega režnja, zloraba alkohola, pomirjeval, kofeina ali drugih stimulansov, dolgotrajno agresivno zdravljenje z AD. Večinoma gre za bolnice, ki imajo BMR II in so v srednjih letih (20, 21). Te klinične slike v klasifikaciji MKB-10 ni mogoče najti (1, 4).

Ciklotimija

Ciklotimija je motnja razpoloženja, za katero so značilne pogoste kratke depresije in hipomanije, ki potekajo neprekinjeno ali z redkimi vmesnimi evtimičnimi obdobji. Pri nekaterih bolnikih se razpoloženje spreminja na ravni cirkadianega ritma (hipomanija pred spanjem, depresija zjutraj) (1, 14, 22).

Bipolarne motnje razpoloženja, ki jih ne moremo razvrstiti

V to skupino bolezni spada zelo hitro krožna oblika BMR. Razpoloženje se menja tako hitro, da se depresivne, manične ali hipomanične epizode menjajo v nekaj dneh ali celo

v urah, vendar v večjih amplitudah kot pri ciklotimiji. Druga podskupina so ponavljajoče se kratko trajajoče hipomanije, kjer so hipomanične faze ponavadi krajše od štirih dni. Disforija združuje vegetativne znake s pretiranimi odzivi na romantične geste in jezo, depresijo, samomorilne misli v primeru romantičnega razočaranja, moteno doživljanje pričakovanega užitka itd. Nazadnje v to skupino spadata še BMR III in BMR IV (nista formalno v klasifikaciji DSM-IV niti v MKB-10). Pri BMR III je družinska anamneza pogosto pozitivna, temperament pa pogosto v depresivnem tonu. BMR IV je podtip, pri katerem se pojavi hipertimična simptomatika, vključuje pa kar 10–20 % vseh bolnikov, ki bolehalo za hudo depresivno motnjo (1, 14, 22).

V Sloveniji razpoloženske motnje pogosteje razvrščamo po MKB-10 (F30–F39), zato je pomembno, da poznamo natančnejšo opredelitev le-teh (tabela 1) (1, 2).

Pomembno je vedeti, da v sklop MKB-10 spada distimija (ni je v klasifikaciji DSM-IV), ki je prav tako kronična razpoloženska motnja. Distimija se navadno začne že v otroškem, adolescentnem času (zgodnje odraslo obdobje), z nejasnim začetkom bolezni. Po kliničnih opazovanjih se distimije pogosto nadaljujejo kot ponavljajoča se depresivna motnja. Značilno je kronično depresivno razpoloženje, vendar epizode poslabšanja niso tako globoke, da bi dovoljevale diagnozo lažje, zmerne ali težke ponavljajoče se depresivne motnje. Distimično razpoloženje traja večino dneva in skoraj vsak dan vsaj dve leti, v tem času bolnik ni brez depresivne simptomatike več kot dva meseca (1, 2).

KOMORBIDNOSTI

Pojem komorbidost pomeni hkratno prisotnost več kot ene duševne ali telesne motnje v danem trenutku, enem letu ali vseživljenjsko (1). Študije potrjujejo številno sopolajvanje motenj razpoloženja in anksioznih motenj, še posebej pomembna je komorbidnost med anksioznostjo in BMR. Nekateri študije poročajo o celo 21 % možnosti za komorbidnost BMR z anksioznimi motnjami. Večina anksioznih motenj, ki so komorbidne z BMR, spada med panične motnje z agorafobijo ali brez, socialne fobije in obsesivno-kompulzivne mot-

nje (23, 24). Panična motnja z agorafobijo ali brez pomeni, da bolniki doživljajo ponavljajoče se napade intenzivnega strahu, ki se pojavijo iznenada, nenapovedano, brez zunanjega razloga in brez realne ogroženosti s fobijo pred

velikim odprtim prostorom ali brez te fobije. Socialna fobija je pretiran in vztrajen strah pred situacijami, ki zahtevajo nastopanje pred publiko ali socialno udejstvovanje. Bolnikom z obsesivno-kompulzivno motnjo se

Tabela 1. *Razvrstitev razpoloženjskih motenj po Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (10. revizija).*

(F30.) Manična epizoda

- (F30.0) Hipomanija
 - (F30.1) Manija brez psihotičnih simptomov
 - (F30.2) Manija s psihotičnimi simptomi
 - (F30.8) Druge manične epizode
 - (F30.9) Manična epizoda, neopredeljena
-

(F31.) Bipolarna afektivna motnja

- (F31.0) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je hipomanična
 - (F31.1) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična brez psihotičnih simptomov
 - (F31.2) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična s psihotičnimi simptomi
 - (F31.3) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je blaga ali zmerna depresija
 - (F31.4) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija brez psihotičnih simptomov
 - (F31.5) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija s psihotičnimi simptomi
 - (F31.6) Bipolarna afektivna motnja, trenutna mešana epizoda
 - (F31.7) Bipolarna afektivna motnja, trenutno v remisiji
 - (F31.8) Druge bipolarnе afektivne motnje
 - (F31.9) Bipolarna afektivna motnja, neopredeljena
-

(F32.) Depresivna epizoda

- (F32.0) Blaga depresivna epizoda
 - (F32.1) Zmerna depresivna epizoda
 - (F32.2) Huda depresivna epizoda brez psihotičnih simptomov
 - (F32.3) Huda depresivna epizoda s psihotičnimi simptomi
 - (F32.8) Druge depresivne epizode
 - (F32.9) Depresivna epizoda, neopredeljena
-

(F33.) Ponavljajoča se depresivna motnja

- (F33.0) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je blaga
 - (F33.1) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je zmerna
 - (F33.2) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda brez psihotičnih simptomov
 - (F33.3) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda s psihotičnimi simptomi
 - (F33.4) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutno v remisiji
 - (F33.8) Druge ponavljajoče se depresivne motnje
 - (F33.9) Ponavljajoča se depresivna motnja, neopredeljena
-

(F34.) Trajne razpoloženjske (afektivne) motnje

- (F34.0) Ciklotimija
 - (F34.1) Distimija
 - (F34.8) Druge trajne razpoloženjske motnje
 - (F34.9) Trajna razpoloženjska motnja, neopredeljena
-

(F38.) Druge razpoloženjske (afektivne) motnje

- (F38.0) Druge izolirane razpoloženjske (afektivne) motnje
 - (F38.1) Druge ponavljajoče se razpoloženjske (afektivne) motnje
 - (F38.8) Druge opredeljene razpoloženjske (afektivne) motnje
-

(F39.) Neopredeljena razpoloženjska (afektivna) motnja

vsiljujejo vztrajne in ponavljajoče se misli, ki jih sami nimajo pod kontrolo (obsesije). S kompulzivnimi dejanji, ki se jih počutijo prisiljeni in dolžni izvesti, si zato poskušajo olajšati tesnobo, ki jim jo povzročajo obsesije (25, 26). Ne smemo spregledati, če se v sklopu komorbidnosti pojavi tudi generalizirana anksiozna motnja. Gre za motnjo, ki jo označujejo vsesplošna in trajna zaskrbljenost, tesnoba in napetost. Drugi simptomi so lahko nemir, mišična napetost, potenje, vrtoglavica, težave pri koncentraciji, hitra utrudljivost in motnje spanja. Pomembno je, da komorbidnost anksioznih motenj in BMR ustrezno prepoznamo ter prilagodimo zdravljenje, s tem pa preprečimo nadaljnje zaplete, med katere spada tudi samomorilno vedenje (1, 23). Zaradi sopojavnosti omenjenih dveh bolezni pride pogosto do napačne diagnostike v smer motnje osebnosti (mejna, narcisoidna, histrioidna osebnostna motnja).

Največjo problematiko ustreznega diagnosticiranja predstavlja ravno širok spekter komorbidnosti, saj zakrjuje osnovno klinično sliko, ki jo je posledično zelo težko prepoznati. Bolniki namreč prej poiščejo zdravniško pomoč zaradi komorbidnih težav kot pa v sklopu BMR. Pri le-teh je bistveno zdravljenje, ki mora biti prilagojeno ter posebej nadzorovano, saj komorbidnost bistveno poslabša prognozo (24).

Zelo pomembno je vedeti, da so omenjeni bolniki zelo zahtevni za farmakološko obravnavo ter dolgotrajno zdravljenje (27). Novi dokazi podpirajo veliko razširjenost alkohola in zlorabo drog pri vseh podtipih motenj razpoloženja. Alkohol je povezan s tako imenovanim samozdravljenjem pri nestabilnem razpoloženju (npr. za lajšanje nespečnosti in anksioznosti). Veliko bolnikov ga uživa za stimulacijo pozitivnega razpoloženja v začetnih fazah depresije. Uporaba alkohola in drugih psihoaktivnih substanc pa je močno povezana s pozitivno družinsko anamnezo odvisnosti (1, 28).

DIAGNOSTIKA

V diagnostiki BMR (glede na klasifikacijo DSM-IV) moramo upoštevati tri vidike bolezni – simptome in znake trenutnega stanja (akutno epizodo), pretekle epizode bolezni ter

pridružene telesne in duševne motnje. Pri aktualni epizodi neodvisno ocenimo simptome in znake manije, depresije, anksioznosti ter impulzivnosti. Pomembno je poznavanje potekov preteklih epizod motnje. Pomembno je tudi, v kakšnih presledkih so epizode potekale, kakšna je bila farmakoterapija in kakšen posameznikov odziv nanjo. Pomembno je usmeriti prepoznavo v najpogostejše pridružene duševne motnje, kot so generalizirana anksiozna motnja, socialna fobija, panična motnja, agorafobija, mejna osebnostna motnja in zloraba alkohola ter ostalih psihoaktivnih substanc. Treba je poznati natančne kriterije, po katerih posamezno fazo ali samo BMR diagnosticiramo. Pomembno je, da podatke o klinični sliki posameznika zdravnik pridobiva tudi iz heteroanamnestičnih opažanj okolice (družina, prijatelji, sodelavci itd.) (4, 28, 29).

Za veliko depresivno epizodo se šteje epizoda, pri kateri je prisotnih najmanj pet od spodaj naštetih simptomov, ki morajo biti prisotni vsaj 14 dni in pomenijo spremembo v vsakodnevnem življenjskem tempu, nujno mora biti prisoten vsaj eden od prvih dveh naštetih simptomov (1, 2):

- depresivno razpoloženje skoraj vsak dan in večino dneva,
- znatno zmanjšani interesi ali zadovoljstvo pri skoraj vseh aktivnostih,
- značilna izguba telesne teže in izguba teka ali v nasprotnem primeru pridobitev telesne teže in povečan tek; skoraj vsak dan,
- nespečnost ali pretirana želja po spanju skoraj vsak dan,
- psihomotorična agitacija ali zavrtost,
- utrujenost ali izguba energije skoraj vsak dan,
- občutki manjvrednosti ali hude krivde skoraj vsak dan,
- lahko celo blodnjavost,
- zmanjšana sposobnost mišljenja ali koncentracije in neodločnost skoraj vsak dan in/ali
- ponavljajoče se misli na smrt, ponavljajoče se samomorilne ideje brez načrtov, specifični načrt za izvršitev samomora ali že samomorilni poskus.

Manično fazo diagnosticiramo po izrazitem obdobju trajnega in nenormalno povišanega,

ekspanzivnega ali razdražljivega vedenja. Pri-
sotni morajo biti vsaj trije od spodaj naštetih
simptomov, v primeru razdražljivosti štirje (1):

- čezmerno povečana samozavest oziroma samopoveličevanje,
- zmanjšana potreba po spanju,
- zgovornost, ki presega običajno ali neustavljiva zgovornost,
- beg idej,
- odkrenljivost,
- povečana usmerjena aktivnost ali psihomotorična agitacija in/ali
- bolnik se zapleta v zanj prijetne aktivnosti, ki pa imajo lahko neprijetne ali celo boleče posledice, npr. nezadržno zapravljanje, nerazumno investiranje, veseljačenje, promiskuitetno spolno vedenje.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje BMR je zelo kompleksne narave. Pojavnost BMR je večja, kot kažejo podatki obravnavanih bolnikov oziroma so bolniki lahko diagnosticirani šele po desetih letih po začetku bolezni (30). Ocenjujejo, da le 40–60% bolnikov z BMR prejema terapijo. Vprašanje pa je, ali je le-ta optimalna (31). Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije se je v letu 2009 v specialističnih službah v Sloveniji zaradi BMR zdravilo 1.611 bolnikov (32). Najpomembnejši cilj vzdrževalnega zdravljenja BMR je predvsem preprečevanje ponovitev epizod oziroma upočasnitev frekvence ponavljanja. Želimo zmanjšati rezidualne simptome, zgodaj ukrepati ob simptomih ponovitve, zmanjšati samomorilno ogroženost in predvsem ojačati stabilnost razpoloženja. Sodelovanje bolnika je bistveno za ugodnejši potek bolezni. Učinek je veliko boljši, ko je zdravljenje redno in stalno, v primerjavi s prekinitvami (4). Pomembno je poznati tudi smernice Angleškega združenja za psihofarmakologijo iz leta 2009 (33).

Zdravljenje depresivne epizode

Antidepresivi (AD) izboljšujejo depresivno razpoloženje, uravnavajo psihomotoriko ter znižujejo strah, tesnobo in nemir. Spremeni se nagonška voljna funkcija, zmanjšujejo se depresivne miselne vsebine, prav tako se popravljajo tudi vegetativne motnje (apetit, nespečnost). Mehanizem delovanja AD je raz-

ličen. Inhibitorji monoaminskega privzema se delijo na neselektivne inhibitorje privzema noradrenalina in/ali serotonina. V to skupino so vključeni triciklični antidepresivi (TCA) in drugi novejši AD. Najbolj uporabljena predstavnik TCA sta amitriptilin in imipramin. Naslednja večja skupina so selektivni inhibitorji privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), med katere spadajo fluoksetin, paroksetin, fluvoxamin, sertralin, citalopram in escitalopram. Med selektivne inhibitorje privzema noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) spadajo venlafaksin, duloksetin, atomoksetin, medtem ko med inhibitorje privzema noradrenalina (angl. *norepinephrine reuptake inhibitors*, NRI) v splošnem smislu spada reboksetin. Naslednjo skupino oblikujejo inhibitorji monoaminoksidaze (angl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI), ki jih delimo na ireverzibilne nekompetitivne inhibitorje (fenelzin) in reverzibilne selektivne inhibitorje monoaminoksidaze (moklobemid). MAOI se sicer v Sloveniji ne uporabljajo (11). Zaradi neželenih učinkov se jih skorajda ne uporablja več. Zadnjo skupino tvorijo različni AD, ki imajo slabše pojasnjen mehanizem delovanja (34, 35). V večini vplivajo na privzem biogenih aminov ali na aktivnost njihovih receptorjev, mednje spadajo mianserin, trazadon, mirtazapin itd. (11).

Za zdravljenje depresije v sklopu BMR (bipolarna depresija) je podatkov o odzivih manj kot za unipolarno depresijo. Dokazano je, da sta ti dve obliki depresije medsebojno primerljivi glede na izraženost bolezni. Velika in pomembna razlika je, da pri BMR preti nevarnost tako imenovanega obrata faze, ko se depresivna epizoda obrne v manično (1, 4). To tveganje je pri depresiji v sklopu BMR zaradi naravnega poteka bolezni izrazito. Dokazano je, da monoterapija z AD pri bipolarni depresiji pomembno zviša tveganja za spremembo bolezni v smislu obrata faze ali hitre menjave posameznih faz (36). Slednje velja posebej za TCA, pri SSRI pa je omenjeno tveganje primerljivo tistemu pri placebu (37). Bolniki z BMR po obvladanju depresivne epizode potrebujejo drugačno vzdrževalno terapijo kot bolniki z unipolarno depresivno simptomatiko (4).

Pri bolniku, ki ne prejema vzdrževalne terapije, pričnemo zdravljenje s kombinaci-

jo AD, npr. SSRI in stabilizatorjev razpoloženja (ST), kot so litij, lamotrigin, valproat ali karbamazepin. Slednji je manj primeren zaradi potencialno neugodnih farmakokinetičnih učinkov na druga sočasno predpisana zdravila (37). Če v samem poteku bolezni posameznega bolnika prevladujejo depresivne epizode, izberemo lamotrigin, če prevladujejo manične, pa druge ST ali zdravilo, ki spada v skupino atipičnih antipsihotikov (AP), kot so kvetiapin, olanzapin, risperidon in drugi (11, 33, 38). Ob obratu faze AD ukinemo (4). Ob manj burnem poteku depresivne epizode in odsotni samomorilni ogroženosti pričnemo zdravljenje tudi s ST ali atipičnim AP v monoterapiji. Ko so prisotni izrazito samomorilno tveganje, močno izražene blodnje, hude depresije v nosečnosti ali življenje ogrožajoča izčrpanost, je možna terapija z elektrokonvulzivnim zdravljenjem. Raziskave kažejo, da je smiselno vsaj še eno leto nadaljevati zdravljenje z AD tudi po umiku depresivne simptomatike (1, 4). Preverjamo ustreznost odmerkov zdravil in si tako prizadevamo doseči ravnovesje med učinkovitostjo in prenosljivostjo. Določimo primerno raven ST v serumu bolnika ali poskusimo ugotoviti stopnjo bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju. Posebej preverimo, ali je vzdrževalno zdravljenje ustrezno tudi za preprečevanje manične faze. Če se depresivna simptomatika še vedno ne popravi, dodamo AD k že obstoječim ST (4, 38, 39). V primeru, da bolnik AD že prejema, razmislimo o zamenjavi le-tega ali njegovi okrepitvi. Nekateri avtorji predlagajo tudi, da dodamo prvotnemu ST še drugega (npr. litiju dodamo lamotrigin) (40).

Pri rezistentni depresivni simptomatiki v sklopu BMR se ravnamo po smernicah za zdravljenje rezistentne unipolarne depresije (41). Možna je uporaba AD iz skupine TCA, ki so pri globokih depresijah in depresijah s psihotičnimi znaki učinkovitejši od novejših AD. Torej zamenjamo AD, okrepimo njegov učinek z litijem ali valproatom, dodamo atipični AP in lahko uporabimo kombinacijo celo dveh AD (4).

Zdravljenje manične epizode

Za začetek zdravljenja zelo hude manične epizode Ameriško psihiatrično združenje priporoča kombinacijo litija in AP ali valproata in

AP. Angleške smernice se nagibajo k temu, da začnemo zdravljenje z AP ali valproatom, sledila pa naj bi kombinacija litija in AP ali valproata in AP (40). Ker imajo atipični AP boljši profil stranskih učinkov v kratkotrajnem zdravljenju, imajo prednost pred klasičnimi. Največ raziskav je na strani uporabe olanzapina, kvetiapina, risperidona, ziprazidona in aripiprazola. Pri zelo agitiranih bolnikih lahko uporabimo tudi benzodiazepine v najnižjih učinkovitih odmerkih. Slednji so indicirani tudi kot dodatno zdravljenje, če želimo doseči izboljšanje spanja ali umiritev bolnika. Njihova uporaba tudi zmanjša potrebo po višjemu odmerku AP (4, 39, 42).

Pri manj hudih maničnih fazah je učinkovita monoterapija z litijem, valproatom ali AP. Zaenkrat je litij edino zdravilo, ki ga je smiselno uporabiti pri bolnikih, ki so v trenutni fazi hipomanije. V vzdrževalnem zdravljenju tako uporabljamo litij, valproat ali karbamazepin. V primeru ponavljanja epizode, ker vzdrževalno zdravljenje simptomov ne nadzoruje ustrezno, uporabimo najvišje, še prenosljive odmerke zdravil. Pri manični fazi s katatonimi značilnostmi v smislu motenj hotenih gibov je učinkovitost v zdravljenju z AP šibka, z izjemo lorazepamov v nekaterih študijah. Elektrokonvulzivno zdravljenje je najučinkovitejše pri zdravljenju katatonije, če benzodiazepini ne dajo nobenih rezultatov (43). Zdravila, ki jih uporabljamo za akutno, kratkotrajno zdravljenje, lahko ukinemo po najmanj dvotedenskem nižanju odmerka, če smo dosegli popoln umik simptomov, kar je v večini primerov v treh mesecih.

Zdravila, ki učinkujejo v kratkotrajnem zdravljenju manije, običajno uporabimo tudi v vzdrževalnem zdravljenju. Bolnikom, ki imajo prisotne rezidualne simptome ali preboje afektivnih faz, pa zdravila ne ukinemo, saj pogosto potrebujejo še drugo vzdrževalno zdravilo (AP ali AD v primeru preboja depresije) (4).

Zdravljenje mešane epizode

Zdravljenje takšnih epizod je zelo težavno, daje slab odgovor na monoterapijo z litijem in večjo potrebo po kombinaciji zdravil. Avstralske smernice navajajo uporabo valproata in olanzapina. Smernice Ameriškega psihiatričnega združenja pa priporočajo litij ali valproat

v kombinaciji z AP (olanzapin, risperidon, kvetiapin, ziprazidon in aripiprazol) (4, 11, 24, 31). Priporočajo ukinitve AD. V primeru rezistence priporočajo uporabo kombinacije dveh ST in atipičnega AP (1, 4).

Zdravljenje hitro krožne oblike bipolarnе motnje razpoloženja

Za hitro krožno obliko velja manj ugoden potek in hujša izraženost bolezni. Smernice priporočajo uporabo valproata, lamotrigina, karbamazepina in litija v običajnih odmerkih. Zdravili prve izbire za akutno zdravljenje sta litij ali valproat, alternative pa lamotrigin, karbamazepin in okskarbazepin ter elektrokonvulzivno zdravljenje. Pogosto so potrebne kombinacije. Večina bolnikov s hitro krožno obliko ima kljub zdravljenju še vedno depresivne simptome, kljub temu pa je priporočeno ukiniti AD ter optimizirati že predpisani ST. Če učinka še vedno ni, dodamo AP (1, 21).

Psihoedukacija in psihoterapevtski pristopi

Z edukacijo bolnika in psihoterapevtskimi pristopi lahko pomembno zmanjšamo stopnjo samomorilnosti, izboljšamo učinkovitost psihoterapije pri depresiji in postavljamo meje pri maniji ter hipomaniji. Edukacija pomeni predvsem informiranje bolnika in svojcev o bolezni, ki pripomore k zmanjšanju stiske, zmede ter anksioznosti v družini. K hitrejšemu umiku depresivnih simptomov zelo pri-

pomore prilagojena vedenjsko-kognitivna terapija ob sočasni farmakoterapiji. Od ostalih psihoterapevtskih metod sta zelo pomembni še interpersonalna terapija in terapija socialnega ritma. Vsekakor pa so v dolgotrajnejši terapiji družinske usmerjene psihološko-izobraževalne ter skupinsko podporne terapije uspešnejše od kratkoročnih ukrepov (4, 44, 45).

ZAKLJUČKI

BMR je ena izmed pomembnejših ter pogostejših bolezni, ki se vsakodnevno pojavljajo tako v ambulantni družinskega zdravnika kot tudi specialista psihiatrije. Žal je motnja danes prevečkrat neustrezno diagnosticirana, spregledana in posledično napačno zdravljena. Poznavanje patofiziologije motenj razpoloženja, različnih kliničnih slik, komorbidnosti, novih metod zdravljenja ter dobro sledenje novostim na področju sodobnih psihofarmakov omogoča zdravnikom optimalno izbiro metode zdravljenja, s tem pa hitro ter uspešno doseganje stabilne remisije. Zavedati se moramo, da je potek BMR zelo nepredvidljiv, pogosto zamaskiran v simptomatiko komorbidnih motenj, kar otežuje ustrezno diagnostiko. Terapija pri večini bolnikov zahteva vrsto prilagoditev, vse dokler se ne najde idealne kombinacije za posameznika. Prav hitro prepoznavanje in ustrezno zdravljenje motnje sta tista dejavnika, ki pomembno vplivata na kakovost bolnikovega življenja.

LITERATURA

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Tomori M, Ziherl S. Psihiatrija. Ljubljana: Littera picta; 1999.
3. Baek JH, Park DY, Choi J, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorder in clinical features, comorbidity, and family history. J Affect Disord. 2011; 131 (1): 59–67.
4. Kores-Plesničar B, Dernovšek MZ, Grolegger U, et al. Smernice za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja. Zdrav Vestn. 2006; 75: 225–33.
5. Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, et al. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief. Ann Gen Psychiatry. 2011; 10 (1): 8–17.
6. Hamrin V, Pachler M. Pediatric bipolar disorder: evidence-based psychopharmacological treatment. J Child Adolesc Psychiatr Nurs. 2007; 20 (1): 40–58.
7. Sanchez L, Hagino O, Weller E, et al. Bipolarity in children. Psychiatr Clin North Am. 1999; 22 (3): 629–44.

8. Beth-Pierce R, Whitterson M. Poučite se o bipolarni motnji: zgodbe o diagnosticiranju, zdravljenju in okrevanju s celotnega sveta: mednarodno izobraževalno gradivo Svetovne zveze za duševno zdravje. Ljubljana: Izobraževalno raziskovalni inštitut Ljubljana; 2010.
9. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 53 (11): 970–7.
10. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder. *Neuroscience Research*. 2001; 40 (2): 105–13.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
12. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw & Hill; 2009.
13. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007; 103: 29–42.
14. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 517–34.
15. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord*. 1997; 43 (2): 163–6.
16. Rihmer Z, Pestaliti P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 667–73.
17. Benazzi F, Akiskal H. The duration of hypomania in bipolar-II disorder in private practice: methodology and validation. *J Affect Disord*. 2006; 96: 189–96.
18. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 535–46.
19. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 547–64.
20. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (7): 1273–80.
21. Kilzieh N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 585–607.
22. Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003; 73: 39–47.
23. Toni C, Perugi J, Frare F. The clinical-familial correlates and naturalistic outcome of panic-disorder-agoraphobia with and without lifetime bipolar II comorbidity. *Ann Gen Psychiatry*. 2008; 7: 23–32.
24. Perugi G, Toni C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity: diagnostic and treatment challenges. *Psychiatry Clin North Am*. 1999; 22 (3): 565–83.
25. Fornaro M, Gabrielli P, Albano C, et al. Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. *Ann Gen Psychiatry*. 2009; 8: 1–13.
26. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*. 2002; 86: 1–23.
27. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Psychiatry*. 2004; 3: 1–7.
28. Sonne SC, Brady KT. Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 609–27.
29. Bruchmüller K, Meyer TD. Diagnostically irrelevant information can affect the likelihood of a diagnosis of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009; 116: 148–51.
30. McCombs JS, Ahn J, Tencer T. The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services, California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis. *J Affect Disord*. 2007; 97 (1–3): 171–9.
31. Kohn R, Saxena S, Levav I, et al. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (11): 858–66.
32. Zubstat. IVZ RS Duševne in vedenjske motnje (izbrane diagnoze) kot vzrok za obisk v specialistično ambulantni dejavnosti, po spolu in starostnih skupinah. Slovenija; 2009.
33. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (4): 346–88.
34. Roffman JL. Antidepressants in the treatment of bipolar disorder: decoding contradictory evidence and opinion. *Harv Rev Psychiatry*. 2008; 16: 205–9.
35. Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1991.
36. Quante A, Zeugmann S, Regen F, et al. Psychopharmacological treatment status in outpatient with bipolar disorder: a clinical survey in Germany. *Psychiatry Investig*. 2010; 7 (3): 155–62.
37. Goldberg JF. Antidepressant in bipolar disorder, 7 myths and realities. *Curr Psychiatry*. 2010; 9 (5): 41–8.
38. Zarate CA, Quiros JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord*. 2003; 5: 217–25.

39. Salvatore G, Drevets WC, Henter LD, et al. Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. *Early Interv Psychiatry*. 2008; 2 (3): 136–46.
40. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry*. 2010; 167 (7): 792–800.
41. Kennedy GJ. Bipolar disorder in late life: depression. *Prim Psychiatry*. 2008; 15 (3): 30–4.
42. Bellantuono C, Beracco A, Rossi A, et al. The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from EMBLEM study in Italy. *BMC Psychiatry*. 2007; 7: 33.
43. Campos RN, Costa LF, Bio DS, et al. LICAVAL: Combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials J*. 2010; 11: 72–7.
44. Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*. 2010; 48: 1–10.
45. Callanham AM, Bauer MS. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 675–88.

Prispelo 19. 1. 2012

Miha Ambrožič¹, Matjaž Veselko², Dragica Maja Smrke³

Zlomi vratu stegenice – prepoznavna in zdravljenje

Femoral Neck Fractures – Recognition and Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zlom, vrat stegenice, diagnoza zloma, tip zloma, zdravljenje, kirurški pristopi, rehabilitacija

Zlomi vratu stegenice so pogosti zlomi, ki se v večini in v vedno večjem številu pojavljajo pri starejših osebah z osteoporozo ob padcih s stojne višine. Klinična slika je lahko značilna: pri-krajšava, zunanja rotacija (pri premaknjenih zlomih) in bolečina v spodnji okončini. Pomembna je čimprejšnja mobilizacija poškodovanca, da se izognemo zapletom zaradi dolgotrajnega ležanja. Zdravljenje je konzervativno ali kirurško. Način zdravljenja določata predvsem tip zloma in starost poškodovanca. Pri biomehansko nestabilnih zlomih vratu stegenice in tudi pri neuspešnem zdravljenju z osteosintezo čedalje pogosteje vgrajujemo umetne endoproteze. V ta namen se razvija tovrstno zdravljenje zlomov z novimi materiali in novimi kirurškimi pristopi do zloma. Najpogosteje se vgrajujejo delne cementne endoproteze bodisi skozi lateralni, anterolateralni, anteriorni ali posteriorni pristop. Pomemben dejavnik pri zdravljenju pacienta je tudi pooperativna rehabilitacija, ki mora biti primerna glede na tip zloma in individualno naravnano. Medicinska rehabilitacija pripomore k uspešnosti zdravljenja. V članku opisujemo vrste zlomov, klinično sliko, diagnostiko in zdravljenje. Podrobneje opišemo najpogosteje uporabljane načine osteosinteze in tipe umetnih kolčnih protez. Na koncu opišemo tudi indikacije in postopek medicinske rehabilitacije.

ABSTRACT

KEY WORDS: fracture, femoral neck, fracture diagnosis, type of fracture, surgical approaches, rehabilitation

Femoral neck fractures are common fractures, appearing on a larger scale in older patients with osteoporosis, accompanying falls from standing heights. Clinical appearance can be typical: pain and a lower limb in external rotation with shorter length (with dislocated fractures). It is important to mobilise the patient as soon as possible, thus avoiding complications due to a longer period of bed rest. Treatment is conservative or operative. The choice of treatment is dependent mainly on the type of fracture and the patient's age. There is an increase of artificial hip endoprosthesis noticed in treatment of biomechanically unstable fractures, as well as in failed treatment with osteosynthesis. Hence, new materials and new surgical approaches are being developed. Partial cemented hip endoprosthesis is used most commonly in elderly patients, being inserted through lateral, anterolateral, posterior or anterior approaches. An important factor needs to be considered in the patient's treatment plan – postoperative

¹ Miha Ambrožič, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; miha.ambrozic@gmail.com

² Prof. dr. Matjaž Veselko, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

³ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

rehabilitation, which has to be individually set, regarding the fracture and the patient as a whole. In this article we describe the types of fractures, their clinical appearance, the diagnostic measures and appropriate treatments. Our article focuses on the types of osteosynthesis and endoprosthesis procedures. We acknowledge postoperative rehabilitation as an important factor in achieving a good result.

UVOD

Zlomi vratu stegenice so pogosti zlomi pri starejših poškodovancih, ki imajo osteoporotično spremenjeno kost. Običajno je zdravljenje operativno bodisi z osteosintezo ali vgraditvijo kolčne endoproteze. Slednja je tudi standardni način zdravljenja nestabilnih zlomov vratu stegenice pri biološko starejših poškodovancih. Redko se odločimo za konzervativno zdravljenje (1, 2).

Namen vgraditve kolčne endoproteze je čim hitrejša mobilizacija bolnika, ker se tako izognemo zapletom zaradi slabe pomicnosti, kot so okužbe dihal, globoke venske tromboze, pljučne embolije, preležanine in drugi. Ti zapleti so v preteklosti povzročali visoko smrtnost pri bolnikih z zlomom kolka (3).

ANATOMIJA

Sklepni površini kolčnega sklepa sestavljata kolčna sklepna ponovica medenice (lat. *acetabulum*) in glava femurja (lat. *caput femoris*). Glava in vrat stegenice oblikujeta z diafizo kolodiazni kot (angl. *caput-collum-diaphyseal angle*, CCD), ki je pri odraslem človeku normalno med 125° in 135°. Pri dojenčkih meri normalen CCD kot do 150°, pri starostnikih pa celo do 120°. Valgus kolka odraslega človeka je pri kolodiaznem kotu, večjem od 135°, varus pa pri kotu, manjšem od 125° (1–3). Sklepna ovojnica je zelo močna. Pripeta je na rob acetabuluma, spredaj se na stegenico narašča v intertrohanterno liniji, zadaj pa na sredini vratu. Sklepna ovojnica se kot zadebelitev narašča na predel stegenice, ki ga imenujemo zona orbikularis (slika 1). Dodatno okrepitev sklepne ovojnice omogočajo ileo-femoralni, ishiofemoralni in pubofemoralni ligament (1, 2).

Prekrvavitve glave in vratu (slika 2) omogočata veji globoke femoralne arterije, to sta

arteria circumflexa femoris lateralis in *arteria circumflexa femoris medialis*. *Arteria profunda femoris* je ena izmed glavnih vej femoralne arterije. Veje medialne cirkumfleksne femoralne arterije v območju intertrohanterne kriste predrejo sklepno ovojnico in potekajo globoko do sinovialnega retinakuluma, ki prekriva stegenični vrat. Nekaj žil vstopa v vrat, večina pa jih vstopi v glavo ob kostno-hrustančnem stiku. Superiorne retinakularne arterije preidejo v superiorne epifizealne arterije, ki predstavljajo večino pomembne prekrvavitve glave stegenice (1, 2).

Lateralna cirkumfleksna femoralna arterija poteka anteriorno ob bazi vratu. Iz nje izhajajo anteriorne retinakularne arterije, ki vstopajo v vrat in le malo prispevajo k prekrvavitvi glave. Žile potekajo v sklepni ovojnici in se ob poškodbi vratu stegenice pogosto poškodujejo ali prekinajo, zato je prehrana proksimalnega dela stegenice motena. V manjši meri glavo in vrat stegenice (15–18%) prekrvavi arterija v ligamentu stegenične glave, to je veja obturatorne arterije, ki pa je v sicer redkih primerih lahko tudi nerazvita. Anastomozira z drugimi arterijami, ki prehranjujejo proksimalni del stegenice (1, 2). Anatomija žilnega sistema (slika 2) je pri pristopu do mesta zloma zelo pomembna, še posebej pri osteosintezi, saj lahko ta ob poškodbi privede do avaskularne nekroze glave (1, 2, 4–6).

ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Zlom stegeničnega vratu je najpogostejši pri dveh skupinah ljudi: pri mlajših ljudeh, starih od 18 do 30 let, pri katerih gre za visoko-energijske poškodbe (prometne nesreče, padci z višine itd.), in pri starejših od 65 let, pri katerih je vzrok zloma v večini primerov padec doma ali na pločniku s stojne višine (pogosto

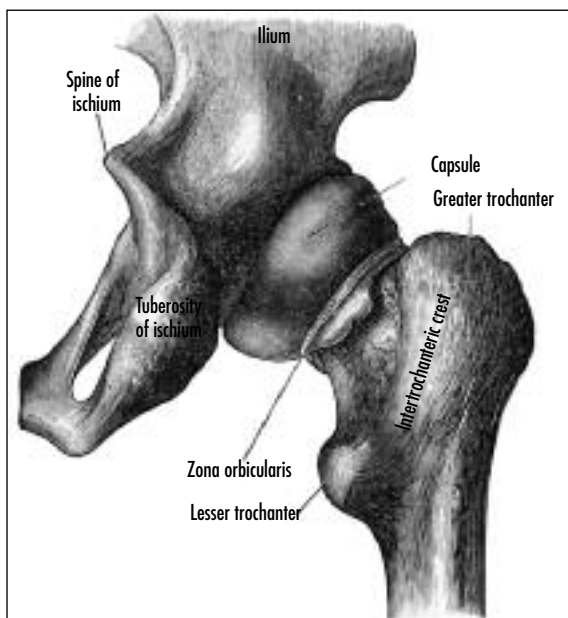
tudi s postelje), pridružen spremljajoči dejavnik pa je pogosto lahko tudi osteoporoza.

Pri zlomih vratu stegenice prednjačijo poškodovanci, stari nad 65 let, število teh pa je v porastu zaradi vse večjega staranja prebivalstva (8). Zlomi vratu stegenice otežujejo mobilnost, povečujejo morbidnost in smrtnost ter izgubo samostojnega načina življenja (9).

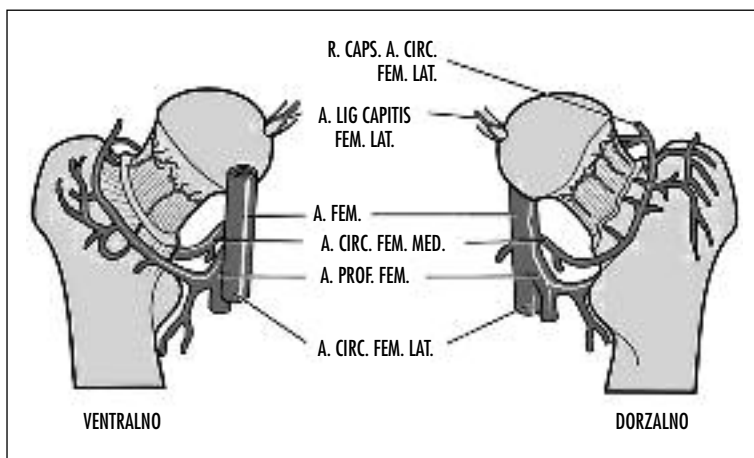
Incidenca dosega 25–30 na 100.000 prebivalcev letno (1, 2, 8, 10, 11).

KLASIFIKACIJA

V osnovi delimo zlome vratu stegenice na intrakapsularne (ležijo znotraj sklepne kapsule) in ekstrakapsularne (ležijo zunaj sklepne



Slika 1. Zona orbicularis (7).



Slika 2. Prikaz anatomije žilja glave in vratu stegenice (6). R. caps. a. circ. fem. lat. — ramus capsularis arteria circumflexae femoris lateralis, a. lig. capitis fem. lat. — a. ligamenti capitis femoris lateralis, a. fem. — a. femoralis, a. circ. fem. med. — a. circumflexa femoris medialis, a. prof. fem. — a. profunda femoris, a. circ. fem. lat. — a. circumflexa femoris lateralis.

kapsule). Intrakapsularni se lahko nahajajo tik pod glavico femurja – subkapitalni (medialni) zlomi ali bolj distalno na sredini vratu – transcervikalni zlomi. Ekstrakapsularni zlomi vratu stegenice so tik nad obema trohantrama oz. na bazi vratu stegenice in jih zato imenujemo bazalni (lateralni) zlomi (12). Znanih je več klasifikacij za oceno tipa zloma vratu stegenice. Tukaj opisujemo tri najbolj znane klasifikacije, med njimi pa se v praksi najpogosteje uporablja klasifikacija po Gardenu (1, 2, 9).

Glede na premik glave stegenice delimo zlome po Gardenu na (slika 3):

- Garden I – nepopoln zlom, zlomljena je le ena kortikalna kost, glava je v valgusu,
- Garden II – popoln zlom brez premika odlomkov,
- Garden III – zlom z delnim premikom glave stegenice in
- Garden IV – zlom s popolnim premikom in zasukom glave stegenice.

Klasifikacija po Gardenu je osnovana na tipu prelomov medialnih (kompresijskih) trabekul v proksimalnem delu stegenice. Zloma stopnje Garden I in II sta stabilna zloma, med-

tem ko zloma stopnje III in IV veljata za nestabilna.

Druga klasifikacija zlomov je klasifikacija po Pauwelsu. Zlome deli na tri tipe glede na kot, ki ga oblikuje smer zloma s črto, ki veže vrha obeh trohantr (slika 4):

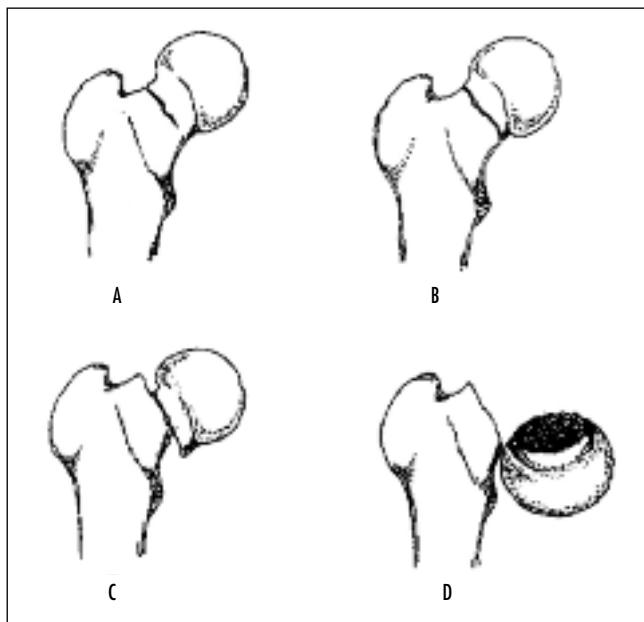
- Pauwels I – kot, manjši od 30° ,
- Pauwels II – kot, velik od 30° do 70° , in
- Pauwels III – kot, večji od 70° .

Pauwels I je stabilen zlom, saj je izpostavljen pretežno kompresivnim silam. Pauwels II je izpostavljen silam v tangencialni smeri, zato je zlom nestabilen. Na zlom stopnje Pauwels III delujejo distrakcijske sile, zato je zlom zelo nestabilen.

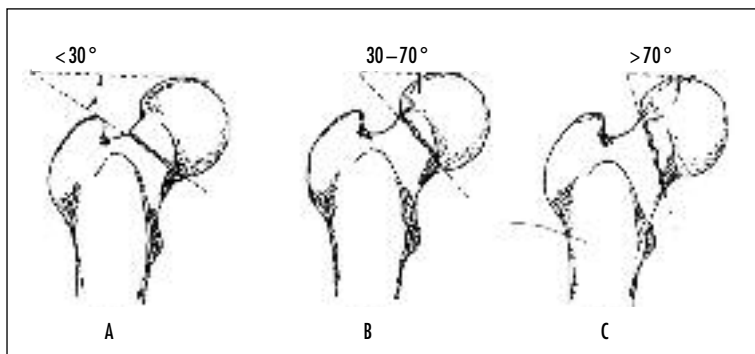
Uveljavljena je tudi klasifikacija zlomov proksimalnega dela stegenice skupine AO, ki zlome deli v tri skupine: A – trohanterni zlomi, B – zlomi vratu stegenice in C – zlomi glave stegenice.

Skupina B je razdeljena v tri stopnje (slika 5):

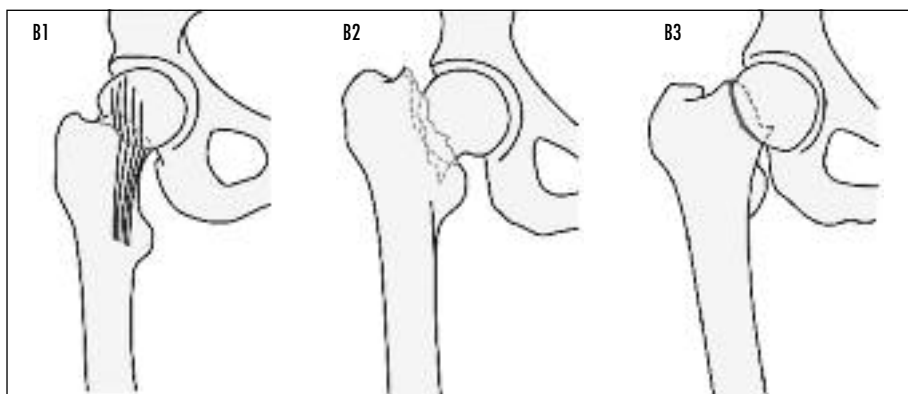
- B1 – subkapitalni zlom z blagim razmikom,
- B2 – transcervikalni zlom in
- B3 – subkapitalni razmaknjeni neimpaktirani zlom.



Slika 3. Klasifikacija zlomov stegeničnega vratu po Gardenu (2). A – Garden I, B – Garden II, C – Garden III, D – Garden IV.



Slika 4. Klasifikacija zlomov stegeničnega vratu po Pauwelsu (2). A – Pauwels I, B – Pauwels II, C – Pauwels III.



Slika 5. Klasifikacija zlomov vratu stegenice po AO (13). B1 – subkapitalni zlom z blagim razmikom, B2 – transcervikalni zlom, B3 – subkapitalni razmaknjeni neimpaktirani zlom.

Vsaka skupina ima še tri podskupine glede na kot zloma in natančno lociranost zloma. Klasifikacija zlomov AO je podrobna karakterizacija morfologije zlomov in je zelo uporabna v raziskovalne namene, v praksi pa pogosteje uporabljamo Gardnerjevo in Pauwelsovo klasifikacijo, ki nam več povesta o stabilnosti oz. nestabilnosti zloma in posledični odločitvi glede načina zdravljenja (2, 13).

KLINIČNA SLIKA

Po nastanku poškodbe pacienti navajajo bolečine v predelu kolka, ki lahko sevajo v križ ali distalno vzdolž noge v koleno, nezmožnost normalne hoje in omejeno gibljivost. Pri impaktiranih zlomih je bolečina manjša kot pri dislociranih, poškodovanci pa lahko tudi hodijo. Nevroloških izpadov na poškodova-

nem udu običajno nimajo. Pri poškodovancu, ki je utrpel dislociran (premaknjen) zlom, je lahko klinična slika značilna: navzven zvrnjen spodnji ud s prikrajšavo. Ob poskusu manipulacije s spodnjim udom se v predelu kolčnega sklepa pojavljajo bolečine. Pri klinični sliki, kjer ni vidne prikrajšave noge oz. noga ni v zunanji rotaciji, gre lahko za nedislociran ali impaktiran zlom. Tudi pri tovrstnih zlomih pa je lahko prisotna palpatorno izzvana bolečina v predelu kolka in dimelj, a običajno manjše intenzitete kot pri dislociranih zlomih (14).

DIAGNOSTIKA

Poleg klinične slike so v veliko pomoč pri prepoznavi in določitvi vrste in tipa zloma tudi slikovne preiskave. Najdostopnejša in najpo-

gosteje uporabljana preiskava je rentgensko slikanje. Pri sumu na zlom vratu stegenice se običajno naredijo trije načini slikanja: anteroposteriorna projekcija (AP) medenice s kol-koma ter AP in stranska projekcija poškodovanega kolka. Če je iz interpretacije klinične slike postavljen sum na zlom vratu stegenice, rentgensko slikanje pa tega ne potrdi, se lahko sum na zlom potrdi še z drugimi slikovnimi metodami, kot so računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT), magnetnoresonančno slikanje (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) in scintigrafija skeleta. Pri slikanju s CT se iščejo razpoke v kortikalisu in znaki prekinitve trabekularne strukture. Zaželeno so čim tanjše rezine slikanja, da razpok ne spregledamo. S preiskavo z MRI lahko zasledimo nedisllociran zlom, ki pri rentgenskem slikanju ni viden, saj je to izjemno občutljiva metoda. Vidne so spremembe v področju zloma, ki se kažejo kot krvavitev in edem. Preiskava z MRI je tudi specifična pri razločevanju med vnetjem mehkih tkiv, sinovitisom, novotvorbo, okužbo, stresnim zlomom in avaskularno nekrozo stegenice. Scintigrafija skeleta se v primerjavi z drugimi diagnostičnimi metodami v praksi redkeje uporablja. Gre za slikovno diagnostično metodo, pri kateri z gama kamero zaznamo oddajanje žarkov gama intravensko vbrizganega radiofarmaka, ki je večje na mestu zloma (1, 2).

ZDRAVLJENJE

Zlome vratu stegenice zdravimo operativno in konzervativno, vendar se za slednje redko odločimo. Operativno zdravimo na tri načine: z repozicijo in notranjo fiksacijo, s parcialno kolčno endoprotezo ali s totalno kolčno endoprotezo. Način zdravljenja je v osnovi odvisen od tipa zloma in starosti poškodovanca. Pri upoštevanju starosti poškodovanca ne smemo gledati samo na kronološko starost, ampak moramo v obzir vzeti predvsem poškodovančev biološko starost, splošno zdravstveno stanje, pridružene bolezni, fizično aktivnost pred poškodbo itd. Nedisllocirane zlome lahko zdravimo konzervativno, možna pa je tudi preventivna stabilizacija zloma z osteosintezo. Dislocirane zlome pa pri aktivnejših starejših poškodovancih zdravimo s totalno endoprotezo (TEP), pri manj aktivnih ali slabo pomič-

nih že pred poškodbo pa s parcialno endoprotezo (PEP). Pri obeh vrstah protez je možna vgradnja v kost s cementom ali brez njega. Pri mlajših poškodovancih je tendenca k ohranitveni operaciji, zato se poskuša z osteosintezo (15).

Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje se lahko uporablja le pri nedisllociranih zlomih ali zlomih v rahlem valgusu (Garden I in II) in to večinoma pri poškodovancih, pri katerih je zdravstveno stanje zaradi pridruženih bolezni kljub napredku v anesteziologiji preveč rizično, da bi jih lahko operirali. Pri konzervativnem zdravljenju je noga nekaj dni imobilizirana na blazini, dokler bolečina ne izzveni. Nato pacienti sledijo navodilom fizioterapevta – prične se hoja z delnim razbremenjevanjem (z berglami ali hoduljo) in izogibanje ekstremnim gibom v kolku (npr. počepom). Po približno 10–12 tednih je dovoljeno polno obremenjevanje prizadete okončine. Redno kontroliranje položaja in celjenja zloma na rentgenskih slikah se izvaja vsaka dva tedna po začetku mobilizacije do začetka polnega obremenjevanja. V primeru težav je indicirano kirurško zdravljenje z osteosintezo ali vgraditvijo kolčne endoproteze (1, 2).

Operacijsko zdravljenje

Osteosinteza

Pred operacijo predvidene osteosinteze je pri dislociranem zlomu treba zlom reponirati. Možnosti sta dve: notranja ali zunanja fiksacija. Pri repoziciji je z udom treba ravnati previdno, saj lahko pride do dodatne poškodbe žilja, motnje v prekrvavitvi in posledične nekroze glavice stegenice. Reponira se tako, da se spodnji ud v kolčnem sklepu flektira, z longitudinalno trakcijo hiperekstendira in nato še notranje rotira. Repozicija poteka v splošni anesteziji ali spinalnem bloku, ker je dosežena največja sproščenost mišic. Položaj se po repoziciji pred prvim rezom kontrolira z rentgenskim ojačevalcem na ekstenzijski mizi in zlom po potrebi ponovno reponira. Številne repozicije se zaradi možnosti poškodbe žilja odsvetujejo. Pravilen položaj dosežemo, ko je stegenica poravnana v anatomskega položaja ali v rahlem valgusu in anteverziji, na stran-



Slika 6. Primera osteosinteze zloma vratu stegenice s kanuliranimi vijaki (A) in z dinamičnim kolčnim vijakom (B) (uvoženo iz elektronskega kartona pacientov).

ski rentgenski projekciji pa morajo biti glava, vrat in veliki trohanter stegenice poravnani v ravni sredinski črti. Prevelik valgus lahko privede do avaskularne nekroze glavice zaradi motnje v prekrvavitvi (1). Varus je nedopusten. Če zaprta repozicija ne uspe, je nadaljnji korak poskus z odprto repozicijo, kar pa je zelo redko. Pri odprti repoziciji mora biti noga prosto gibljiva, da se lahko med repozicijo z njo manevrira. Zlom se reponira z longitudinalno trakcijo in notranjo rotacijo. Glava se drži na mestu, z manipuliranjem noge pa se doseže repozicija zloma. Položaj se preveri z rentgenskim ojačevalcem. Zlom mora biti poravnano enako kot pri zaprti repoziciji. Repozicija zloma pri načrtovani vgraditvi endoproteze ni potrebna.

Pri zlomih vratu stegenice se uporablja predvsem dva načina osteosinteze: osteosinteza s tremi kanuliranimi vijaki in osteosinteza z dinamičnim kolčnim vijakom (angl. *dynamic hip screw*, DHS) (slika 6). Osteosinteza se lahko uporablja pri impaktiranih zlomih (Garden I in II) zaradi možnosti dislokacije pod fizično obremenitvijo in pri mlajših poškodovancih (Garden I, II, III), pri katerih se najprej poskusi ohraniti lastne kosti (1).

Osteosinteza s tremi kanuliranimi vijaki se uporablja pri stabilnih, impaktiranih in anatomske reponiranih zlomih v rahlem valgusu. Prednost te metode je v tem, da omogoča dobro kompresijo zloma, ob morebitnem posedanju odlomka pa ne pride do prebitja glavice in s tem poškodovanja sklepne hrustanca. Do prebitja glavice lahko pride pri resorpciji zloma, če vijaki niso vstavljeni vzporedno. V tem primeru vijaki preprečujejo drsenje in posedanje glavice, in namesto da bi se umaknili navzven, pride do perforacije vijakov v sklep. Zato morajo biti spongiozni vijaki vstavljeni vzporedno. V ta namen se uporablja vodilo za vzporedno vstavitve vodilnih žic, skozi katere se nato pod istim kotom in ustreznim razmikom vstavijo kanulirani spongiozni vijaki (16).

DHS je pogosta metoda fiksacije intertrohanternih in pertrohanternih zlomov vratu stegenice, lahko pa ga uporabljamo tudi pri lateralno postavljenih zlomih vratu stegenice. Zasnovan je tako, da omogoča premikanje femoralne glave vzdolž konstrukta. Omogoča kompresijo zloma med obremenitvijo. Kost na dinamične sile reagira s preoblikovanjem kostnine in pravilnim zaraščanjem zloma. Sestavljen je iz kompresijskega vijaka in ploš-

čice, ki je v stegenico pritrjena najpogosteje z dvema ali štirimi kortikalnimi vijaki. Najpogosteje uporabljamo ploščico s fiksiranim kotom 135° , na voljo pa imamo tudi ploščice z večjimi koti, ki omogočajo ohranitev glave v položaju valgus. Najprej postavimo pozicijsko žico na anteriorno stran vratu stegenice in si s tem prikažemo kot in smer poteka vijaka, nato pa v sredino glavice zavrtamo vodilno žico. Ob vodilni žici vstavimo DHS in ga s ploščo pričvrstimo na diafizo stegenice. Pri tem lahko postavimo antirotacijsko K-žico skozi proksimalni del vratu stegenice, da se nam med vstavljanjem vijaka DHS kostni odlomki ne premaknejo. Dodatno lahko namestimo še antirotacijski vijak, predvsem pri bolj proksimalno postavljenih zlomih.

Kolčne endoproteze

Pri starejših poškodovancih (nad 65 let, upoštevajoč tudi biološko starost) in pri mlajših, pri katerih je zlom popolnoma dislociran (Garden IV, Pauwels III), se lahko odločimo za vgraditev kolčne endoproteze. Prednost vgraditve endoproteze je predvsem v takojšnji mobilizaciji poškodovanca (8, 10).

Pri artroplastiki kolčnega sklepa se uporabljata dve vrsti kolčnih endoprotez – parcialna in totalna (slika 7, slika 8). S prvo nadomestimo samo distalno polovico sklepa (femoralni del), z drugo pa celotni sklep (acetabularni in femoralni del). Poznamo več različic parcialnih in totalnih kolčnih endoprotez (6, 17).

Parcialne kolčne endoproteze so unipolarne in bipolarne. Unipolarne imajo gibljivost samo v sklepu med lastnim acetabulumom in umetno glavo proteze in so zato bolj rigidne kot bipolarne. Bipolarne proteze imajo dvojno gibljivost – v sklepu med lastnim acetabulumom in umetno glavo kolčne endoproteze ter med neoacetabulumom in glavico endoproteze. Omogočena je boljša gibljivost in manj protruzij v acetabulum kot pri unipolarni protezi. K manjšemu številu izpahov pripomore tudi večja glava kot pri unipolarni protezi. Zaradi navedenega vgradijo več bipolarnih kot unipolarnih protez (6, 17, 18).

Totalna kolčna endoproteza je sestavljena iz dveh delov: acetabularnega in femoralnega. Acetabularni del (neoacetabulum) je kupolasto oblikovan del proteze, ki se na konveksni površini popolnoma prilega obliki

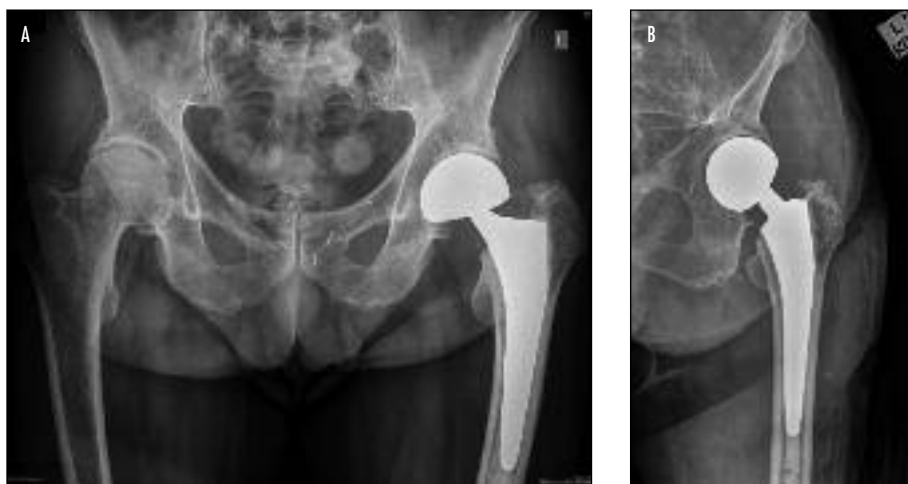
acetabuluma, konkavna oblika pa predstavlja proksimalno površino novega umetnega sklepa. Femoralni del proteze ima dve komponenti: deblo proteze, ki leži v medularnem kanalu stegenice, in vrat, katerega velikost se lahko izbere po predhodnih meritvah pred operacijo ali med operacijo samo.

Glede na način fiksacije v kost delimo proteze na cementne in brezcementne. Za cementiranje se uporablja polimetilmetakrilat z antibiotikom ali brez. Cement se prilagodi obliki proteze in se vgradi v kostno tkivo. Deluje kot polnilno sredstvo v mikroprostoru med protezo in kostjo, nima pa prave adhezivne moči. Cementiranje proteze sprva okvari endostalno prekrvavitev kosti zaradi mehanične, termične, kemične in vaskularne travme, saj povzroči endostalno nekrozo tudi do debeline $500\ \mu\text{m}$. Kasneje se vzpostavi fibrovaskularno granulacijsko tkivo, ki predstavlja nov vmesnik med cementom in kostjo. Cementne proteze se pogosteje uporablja pri osteoporotično spremenjeni kosti. Biološka različica vgradnje je brezcementna kolčna endoproteza (3). Deblo je lahko prevlečeno z makro- ali mikroporozno površino, v katero se kost vrašča. Pri tem je pridobljena površina za vraščanje pri makroporoznosti sorazmerno majhna v primerjavi s površino, pridobljeno pri mikroporoznosti. Totalna brezcementna kolčna endoproteza se pogosto uporablja pri revizijskih operacijah po artroplastiki, kjer se na mestu izgubljene kostnine po odstranitvi prejšnje endoproteze namesti spongiozna kostnina, kar omogoči dobre pogoje za vraščanje endoproteze.

Za vgraditev parcialne ali totalne kolčne endoproteze se uporabljajo različni operacijski pristopi, ki potekajo skozi mehka tkiva do kolčnega sklepa, skozi mišice ali med mišičnimi intervali. Treba se je v čim večji meri izogniti prerezanju žil in živcev, ki prečkajo kirurško pot do sklepa, ali pa zaradi boljšega prikaza operacijskega polja prerezati določene mišice oz. narastišča teh mišic (*m. gluteus medius*, *m. gluteus minimus* itd.) (19, 20). Osnovni operacijski pristopi so anteriorni, anterolateralni, lateralni in posteriorni pristop (4, 5, 9, 10, 13, 21, 22). Kirurška tehnika teži k manjši invazivnosti in čim manjši intraoperativni okvari tkiv, kar je pomembno predvsem za hitrejšo in uspešnejšo rehabilitacijo (4, 5, 22).



Slika 7. Primera vgraditve totalne kolčne endoproteze (uvoženo iz elektronskega kartona pacientov).



Slika 8. Primera vgraditve parcialne kolčne endoproteze (uvoženo iz elektronskega kartona pacientov).

OPERACIJSKI PRISTOPI

Za vgraditev kolčne endoproteze uporabljamo običajno štiri pristope; to so: anteriorni, anterolateralni, lateralni in posteriorni.

Pri anterolateralnem pristopu poteka vzdolžni rez nad velikim trohanтром, do sklepne kapsule pa poteka dostop skozi mišice *gluteus medius* na eni strani in mišicama *tensor fasciae latae* in *vastus lateralis femoris* na drugi (19).

Začetni rez pri lateralnem pristopu poteka nad proksimalno diafizo stegenice. Nare-

dimo ga nad velikim trohanтром v dolžini približno 10 cm v distalni smeri v poteku stegenice. Stegenco in sklepno kapsulo razkrijemo z odmikom mišice *vastus lateralis* anteriorno (13).

Pri posteriornem pristopu leži pacient na zdravem boku s poškodovano nogo pokrčeno v kolenu in kolku. Sredina začetnega reza leži nad posteriornim delom velikega trohantra, v dolžino pa meri 10–15 cm. Poteka v liniji vlaken mišice *gluteus maximus*. Vlakna mišice topo razmaknemo, nato pa prerežemo kite

mišic zunanjih rotatorjev tik ob narastišču na stegnenico. Pri tem razkrijemo posteriorni del kapsule kolčnega sklepa (19).

Pri anteriornem pristopu je dostop do sklepne kapsule med mišicami, kar pomeni, da ni treba nobene mišice prerezati. Začetni rez poteka v liniji od spine iliake anterior do lateralnega roba pogačice, s središčem nad velikim trohantrinom. Interval do sklepne kapsule poteka med mišicami *tensor fasciae latae* in *vastus lateralis* na eni strani ter mišico *rectus femoris* na drugi (20, 21, 23).

V zadnjem času se veliko uporablja tudi sprednji minimalno invazivni pristop (angl. *anterior minimally-invasive surgery*, AMIS), pri katerem je začetni rez kratek (5–8 cm), pri operaciji pa v ta namen uporabljamo tudi posebno trakcijsko mizo, s katero lahko manevriramo z nogo in s povečanim vlekom lažje vgradimo kolčno protezo, pri tem pa se mehka tkiva med operacijo poškodujejo minimalno (22, 24–33).

ZAPLETI

Tako kot po vsaki operaciji so tudi po operacijskem zdravljenju zloma vratu stegnenice možni določeni zapleti. V grobem jih ločimo na splošne in lokalne (1, 2, 34, 35).

Splošni zapleti so:

- pljučnica,
- preležanina,
- trombembolija,
- maščobna embolija,
- akutno vnetje,
- poškodbe žil,
- poškodbe živcev,
- kronično vnetje (pozen zaplet) in
- smrt.

Lokalni zapleti pri osteosintezi so:

- psevdoartriza (angl. *non-union* ali nezarasel zlom),
- avaskularna nekroza glavice in
- izguba stabilnosti.

Lokalni zapleti pri endoprotezi so:

- izpah,
- omajanje endoproteze in
- periprostetični zlomi.

Non-union pomeni nezaceljen (nezarasel) zlom. Hipertrofični *non-union* je posledica

nezadostne fiksacije zloma (nepravilne osteosinteze), medtem ko je atrofični *non-union* lahko posledica slabe prekrvavitve ali metaboličnih motenj (diabetes, kajenje). Psevdoartriza nastane, ko se med odlomkoma ustvari sklepni prostor, na končnih površinah odlomkov pa se tvori hrustanec. Nastane »psevdosklep«. Pri starejših je zdravljenje psevdoartrize vgraditev kolčne endoproteze. Pri mlajših aktivnih poškodovancih pa želimo ohraniti glavo stegnenice, zato je možna reosteosinteza. Pri večjih kostnih defektih pride v poštev uporaba kostnih presadkov (1, 2). Avaskularna nekroza glavice nastane pri poškodbi žil, ki prehranjujejo glavico. To se zgodi pri osteosintezi dislociranih zlomov tipa Garden III in IV, redkeje pa pri sekundarni dislokaciji zlomov tipa Garden I in II. Kolaps kostnine povzroča bolečino, omejeno gibljivost in zahteva vgraditev kolčne endoproteze. Izguba stabilnosti je posledica resorpcije zloma ali nepravilno postavljenega osteosintetskega materiala. Pri starejših tovrstne zaplete zdravimo s sekundarno vgraditvijo endoproteze (1).

Izpah v kolčnem sklepu po vgraditvi endoproteze je običajno posledica anatomske nepravilnosti obkolčja ali nepravilne operacijske tehnike (4). Omajanje kolčne endoproteze je zaplet, ki je pogostejši pri brezcementnih protezah (3). Zaplet običajno rešujemo z menjavo endoproteze. Periprostetični zlomi so pogostejši pri osteoporotični kosti (36). Zlome poskušamo fiksirati z vijaki, ploščicami, kovinskimi zankami ali vsem naštetim.

REHABILITACIJA

Za dober izid zdravljenja zloma vratu stegnenice je poleg kirurškega zdravljenja ključnega pomena tudi rehabilitacija (37, 38). Rehabilitacija se kot podaljšano zdravljenje lahko nadaljuje v za to usposobljenih zdraviliščih in rehabilitacijskih centrih. Določen delež poškodovancev pa je po opravljenem bolnišničnem zdravljenju v tako dobrem stanju, da gre do lahko po odpustu iz bolnišnice domov. Rehabilitacijo na oddelku vodijo fiziater in fizioterapevti, ki sestavijo program glede na vrsto zloma, način osteosinteze oz. vrste vgrajene endoproteze ter glede na vrsto izbrane kirurškega pristopa. Upošteva pa se tudi

poškodovančeve individualne karakteristike, kot so npr. biološka starost, pridružene bolezni in pomicnost pred poškodbo. Na dan operacije se priporoča mirovanje in hlajenje operiranega sklepa, naslednji dan pa pacient prične s posedanjem in vstajanjem z berglami. Poškodovanci, zdravljeni z vgrajeno kolčno endoprotezo, lahko pričnejo s hojo z berglami z delnim obremenjevanjem poškodovanega uda že dan po operaciji. Poškodovanci, zdravljeni z osteosintezo, ne smejo takoj obremeniti operiranega uda (19). Razlika v načrtu rehabilitacije je tudi med različnimi vrstami vgrajenih kolčnih endoprotez. Tako je na primer pri pacientu z vgrajeno parcialno kolčno endoprotezo možno zgodnje obremenjevanje spodnjega uda. Pacientom z vgrajeno totalno kolčno endoprotezo je priporočena hoja z berglami z izogibanjem določenih gibov, kot so prekrizanje nog in sedanje na nizka sedišča. Pričetek zdravljenja v zdravilišču se priporoča šele 8–10 tednov po operaciji (6). Cilj fizioterapije je, da pacient s pripomočki lahko samostojno shodi že na oddelku pred odpustom. Hitrejša rehabilitacija pomeni tudi manj že

omenjenih pooperacijskih zapletov in bolnišničnih okužb, zato je zaželen tudi čimprejšnji konec hospitalizacije. Starostniki, ki so že pred poškodbo živeli doma ali v domu starejših občanov, se vrnejo v svoje prejšnje okolje. Za mobilne mlajše poškodovance je možno tudi ambulantno rehabilitacijsko zdravljenje, na katerega hodijo od doma. Za nadaljnje zdravljenje v zdravilišču oz. rehabilitacijskem centru sta najpomembnejši pacientova psiho-fizična kondicija in njegova motiviranost za nadaljevanje rehabilitacije. Pacienta nato spremljamo na ambulantnih kontrolah do zaključenega zdravljenja. Za končno oceno kvalitete zdravljenja je na voljo več ocenjevalnih lestvic, med njimi najpogosteje uporabljamo lestvico *Harris Hip Score* (HHS), ki ocenjuje mobilnost, uporabo pripomočkov, stopnjo bolečine in razliko v dolžini nog ter funkcionalno merjenje samostojnosti (angl. *Fuctional Independence Measure*, FIM), ki primerja samostojnost pacienta pri vsakodnevnih opravilih ter njegovo socialno okolje in podporo pred operacijo in po njej (1, 35, 39).

LITERATURA

1. Schatzker J, Tile M. The rationale of operative fracture care. Berlin: Springer; 2005.
2. Smrkolj V. Kirurgija. Ljubljana: Sledi; 1995.
3. Mirza BS, Dunlop GD, Panesar SS, et al. Basic science considerations in primary total hip replacement arthroplasty. *Open Orthop J*. 2010; 4: 169–80.
4. Dudda M, Gueleryuez A, Gautier E, et al. Risk factors for early dislocation after total hip arthroplasty: a matched case-control study. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010; 18 (2): 179–83.
5. Posinković B. Prijelom vrata bedrene kosti = fractura colli femoris. Zagreb: Školska knjiga; 1985.
6. Kozina S, Smrke D. Zlom vratu stegenice. *Med Razgl*. 1999; 38 (1): 103–15.
7. Gray H. Anatomy of the human body [internet]. 20th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000 [citirano 2012 Dec 30]. Dosegljivo na: <http://www.bartleby.com/107/92.html>
8. Brilej D, Komadina R, Vrabl M. Outcome in patients with femoral neck fractures depends on the treatment used. *Zdrav Vestn*. 2007; 76 (1): 1–3–8.
9. Hopley C, Stengel D, Ekkernkamp A, et al. Primary total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced intracapsular hip fractures in older patients: systematic review. *BMJ*. 2010; 340: c2332.
10. Smrkolj V, Komadina R. Gerontološka travmatologija. Celje: Grafika Gracer; 2004.
11. Berry DJ, Berger RA, Callaghan JJ, et al. Minimally invasive total hip arthroplasty: development, early results and a critical analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A: 2235–46.
12. Parker MJ, Pryor GA, Anand JK, et al. A comparison of presenting characteristics of patients with intracapsular and extracapsular proximal femoral fractures. *J R Soc Med*. 1992; 85 (3): 152–5.
13. Blundell CM, Parker MJ, Pryor GA, et al. Assessment of the AO classification of intracapsular fractures of the proximal femur. *J Bone Joint Surg Br [internet]*. 1998 [citirano 2012 Dec 30]; 80: 679–83. Dosegljivo na: <http://web.jbjs.org.uk/cgi/reprint/80-B/4/679.pdf>
14. Smrke D, Pavlovčič V, Iglič A, et al. Ocenjevanje statusa kolka. *Zdrav Vestn*. 1999; 68 (1): 15–9.

15. Sikorski JM, Barrington R. Internal fixation versus hemiarthroplasty for displaced subcapital fracture of the femur. A prospective randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 1981; 63: 357–61.
16. Smrke D, Makovec G, Weiss M, et al. Impaktirani prijelom vrata femura, operacija ili ne? *Med Arh.* 2006; 60 (6 Suppl 1): 5–8.
17. Smrke D, Bišćević M. Unipolar, bipolar ot total hip endoprosthesis after femoral neck fracture: what is a right decision? *Acta Med Acad.* 2006; 35 (2): 82–6.
18. Smrke D, Bišćević M, Rejec Smrke BU, et al. Biomechanical and clinical alterations of the hip joint following femoral neck fracture and implantation of bipolar hip endoprosthesis. *Coll antropol.* 2010; 34 (3): 931–5.
19. Kos N, Burger H, Vidmar G. Mobility and functional outcomes after femoral neck fracture surgery in elderly patients: a comparison between hemiarthroplasty and internal fixation. *Disabil Rehabil.* 2011; 33 (23–24): 2264–71.
20. Hungerford DS. Minimally invasive total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2004; 19 (4 Suppl 1): 81–2.
21. Cheng T, Feng JG, Liu T, et al. Minimally invasive total hip arthroplasty: a systematic review. *Intern Orthop.* 2009; 33: 1473–81.
22. Trebše R, Berce A, Kovač S. Preplastitvena artroplastika kolka skozi direktni lateralni pristop. Prvi rezultati in pregled literature. *Zdrav Vestn.* 2008; 77: 751–5.
23. de Beer J, Petruccioli D, Zalzal P, et al. Single-incision, minimally invasive total hip arthroplasty: length doesn't matter. *J Arthroplasty.* 2004; 19: 945–50.
24. Waldman BJ. Advancements in minimally invasive total hip arthroplasty. *Orthopedics.* 2003; 26 Suppl 8: s833–6.
25. Woolson ST, Mow CS, Syquia JF, et al. Comparison of primary total hip replacement performed with a standard incision or a mini-incision. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86: 1353–8.
26. DiGioia III AM, Plakseychuk AY, Levison TJ, et al. Mini-incision technique for total hip arthroplasty with navigation. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 123–8.
27. Wright JM, Crockett HC, Sculco TP. Mini-incision for total hip arthroplasty. *Ortopedics.* 2001; 7: 18–20.
28. Murphy SB, Tannast M. Conventional vs minimally invasive total hip arthroplasty. A prospective study of rehabilitation and complications. *Orthopade.* 2006; 35: 761–8.
29. Koval KJ, Skovron ML, Aharonoff GB, et al. Predictors of functional recovery after hip fracture in the elderly. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 348: 22–8.
30. Woolson ST, Mow CS, Syquia JF, et al. Comparison of primary total hip replacements performed with a standard incision or a mini-incision. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86A: 1353.
31. Light TR, Keggi KJ. Anterior approach to hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 152: 255–60.
32. Wolhrlab D, Hagel A, Hein W. Advantages of minimal invasive total hip replacement in the early phase of rehabilitation. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2004; 142: 685–90.
33. Berger RA. Mini-incision total hip replacement using an anterolateral approach: technique and results. *Orthop Clin North Am.* 2004; 35: 143–51.
34. Bal BS, Haltom D, Aleto T, et al. Early complications of primary total hip replacement performed with a two-incision minimally invasive technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 2432–8.
35. Auffarth A, Resch H, Lederer S, et al. Does the choice of approach for hip hemiarthroplasty in geriatric patients significantly influence early postoperative outcomes? A randomized-controlled trial comparing the modified Smith-Peterson and Hardinge approaches. *J Trauma.* 2011; 70 (5): 1257–62.
36. Meek RM, Norwood T, Smith R, et al. The risk of peri-prosthetic fracture after primary and revision total hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93 (1): 96–101.
37. Bal BS, Haltom D, Aleto T, et al. Early complications of primary total hip replacement performed with a two-incision minimally invasive technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 2432–8.
38. Rosenberg AG. A two-incision approach: promises and pitfalls. *Orthopedics.* 2005; 28: 935–6.
39. Mohamed NN, Arndt CD, McGrory JB, et al. The Harris hip score: comparison of patient self-report with surgeon assessment. *J Arthroplasty.* 2001; 16 (5): 575–80.

Prispelo 9.2.2012

Duška Meh¹, Dejan Georgiev²

Osnove zaznavanja, dojemanja (spoznavanja) in prepoznavanja bolečine

Principles of Pain Sensation, Perception and Recognition

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolečina, psihologija, anatomija, fiziologija

V prispevku predstavljamo bolečino kot zelo osebni občutek, ki ga je zaradi večdimenzionalnosti zelo težko natančno opredeliti. Večinoma smo pozorni samo na biološko plat občutka, ki pa ga brez upoštevanja psiholoških zakonitosti, socialnih okoliščin, družbenih razmer, ekonomskih danosti in drugih značilnosti ne moremo popolnoma razumeti. V medicini jo poznamo kot simptom, sindrom in bolezensko entiteto. Zaradi njenega pomena bi jo bilo smiselno uvrstiti med življenjske znake, saj ima tudi opozorilno in preprečevalno vlogo. Za razumevanje bolečine moramo dobro poznati nevrofiziološka dogajanja, ki so odvisna od nevroanatomskih značilnosti ter od vzporedno in zaporedno potekajočih nevropsiholoških procesov. Bolečina je namreč tudi posledica zaznave, prepoznave in spoznave oz. dojemanja. Razlaga dogajanja je vedno pomenila velik izziv. Enodimenzionalna razmišljanja niso dala popolnega odgovora, ne teorija specifičnih modalnosti in ne teorija vzorcev, pa tudi psihogeni, motivacijski ali pogojevalni psihološki pogled niso zajeli vseh vidikov bolečine. Teorija vrat sicer upošteva descendentne vplive, ki preoblikujejo dovodne podatke, ni pa zajela drugih, ki so prav tako pomembni pri vzdrževanju homeostaze. Šele teorija nevronske mreže (nevromatriksa) je omogočila razlago plastičnosti, prilagoditev, s katerimi se telo odzove na spremembe zunanjega in/ali notranjega okolja. Povezava vseh dosedanjih spoznanj z najnovejšimi odkritji omogoča uspešno obvladovanje dogajanj, ki jih poznamo kot neprijeten in ogrožajoč občutek – bolečino.

ABSTRACT

KEY WORDS: pain, psychology, anatomy, physiology

We are introducing pain as a very personal sensation, which is very difficult to define precisely due to its multidimensional nature. Not solely the biological side of sensation, but also the psychological principles, social circumstances, social and economic conditions, and other characteristics were considered for a complete understanding of pain. In medicine it is known as a symptom, syndrome and disease entity. It would be reasonable to place it among life signs as it also acts as a warning and preventive tool. To understand pain, good knowledge of neurophysiological events, dependent on neuroanatomical features as well as parallel and sequential neuropsychological processes, is necessary. Pain is the consequence of sensation, perception and recognition. Explaining events poses a major challenge. One-dimensional thinking did not provide a comprehensive answer on all aspects of pain, nor did the theory of specific modalities or the pattern theory. Psychogenic, motivational and conditional views of psychologists also failed to capture different aspects of pain. The gate theory does consider descendent influ-

¹ Znan. svet. dr. Duška Meh, dr. med., Katedra za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; meh.duska@scientist.com

² Dejan Georgiev, univ. dipl. psih., Poljanski nasip 32, 1000 Ljubljana

ence on afferent impulses, yet does not cover others, which are also important in maintaining homeostasis. It was only the neuromatrix theory that has enabled the interpretation of plasticity, the changes with which the body responds to alterations in external and/or internal environment. The integration of knowledge with the latest discoveries allows for successful management of events, known as an unpleasant and threatening sensation – pain.

UVOD

Bolečina je ... Enotnega in enoznačnega odgovora na vprašanje »kaj sploh je bolečina« enostavno ni. Antični filozofi so jo povezovali s čustvi, Aristotel jo je npr. imenoval strast duše. Pozneje so iskali in »našli« zveze z različnimi organi in funkcijami, večinoma v odvisnosti od takrat prevladujočih razumevanj in prepričanj. Znanstveniki in raziskovalci so v različnih obdobjih poudarjali različne vidike bolečine in vključevali oz. izključevali različne vpletene strukture. Vse je bilo zelo odvisno od razvoja ved, ki so bolečino prepoznale kot svoj problem. Od strogo kognitivnih razglabljanj (filozofija) je preko psiholoških, bioloških in družbenih znanosti vplivala tudi na naravoslovno-tehnične in celo ekonomske usmeritve. Zaradi (takšnih in drugačnih) bolečin so se ljudje bojevali, premagovali nepredstavljive napore in ustvarjali največje umetnine. Najpomembnejše mejnike, ki so pripeljali do današnjega razumevanja bolečine na področju biopsihosocialnih ved, so postavili Descartes in von Frey, Goldscheider, Melzack in Wall.

Danes vemo, da je bolečina neprijeten vsakdanji občutek in izrazito osebna izkušnja, ki je ne moremo deliti. Poznamo jo (skoraj) vsi, zaradi njene subjektivnosti in večplastnosti je še vedno težko razumljiva in razložljiva ter le delno pojasnjena. Pri dojemanju bolečine se zelo razlikujemo. Naši občutki namreč niso enostavna preslikava zunanosti, ampak so skupni rezultat zunanjih dogajanj ter vrste vzporednih in zaporednih procesov v našem telesu. Izzovejo senzorno-diskriminativne, motivacijsko-afektivne in kognitivno-evalucijske odzive. Posebej, če so občutki neprijetni, porušijo ustaljeno ravnovesje (homeostazo) v telesu in sprožijo plaz telesnih (somatskih), duševnih (mentalnih) in spoznavnih (kognitivnih) sprememb.

Včasih je bolečino mogoče predvideti; na osnovi mehanizmov, izkušenj in znanj lahko pričakujemo, da bodo določena stanja (telesna, psihična, družbena, ekonomska itn.) izzvala neprijetno dogajanje. Čeprav je bolečina torej pričakovana, ogrožajoče opozorilo nikoli ni normalno. Nanj se odzovemo po prirojenih vzorcih, ki pa se v socialnem in družbenem okolju z izkušnjami, učenjem, opazovanjem, posnemanjem in upoštevanjem sprejetih meril tudi spreminjajo. Pri boleznih se je bojimo, kar je najočitnejše pri starostnikih z vrsto kroničnih težav. Napovedovanje njenih značilnosti je mogoče, a včasih nehvaležno, saj se lahko pojavi kot simptom, sindrom ali bolezenska entiteta. Lahko je zelo obremenjujoča ali le nepomembna spremljevalka bolezenskega dogajanja, je začetni simptom ali pa se razvije pozneje.

Bolečine se zavemo, ko jo zaznamo, spoznamo/dojamemo in prepoznamo. Zaznavanje je fiziološki dogodek, kjer vpleteni fizikalni, kemični in biološki procesi izzovejo dogajanje, ki ga največkrat prepoznamo kot spremembe električnih potencialov. Spoznavanje pomeni povezovanje novih podatkov v novo, kakovostnejše in popolnejše znanje. Dojemanje je ozaveščanje teh novih znanj, s čimer oblikuje popolnejšo sliko sveta. O občutkih govorimo, ko se dogajanja zavemo in se vključijo višje živčne in psihične strukture. Za prepoznavanje bolečine je nujno poznavanje vpletenih nevroanatomskih struktur in razumevanje nevrofizioloških ter (nevro)psiholoških mehanizmov.

ZNAČILNOSTI BOLEČINE

Že sama opredelitev bolečine ni enotna. Kot simptom, sindrom oz. entiteta je namreč zelo odvisna od značilnosti, ki jo želimo poudariti. Mednarodno združenje za preučevanje bolečine (angl. *International Association*

for the Study of Pain, IASP) je v danes splošno sprejeti opredelitvi »bolečina je neprijetna senzorna in čustvena izkušnja, povezana z dejansko ali možno okvaro tkiva, ali pa se kot takšna vsaj kaže« poskušalo povzeti za medicino najpomembnejša doslej znana dejstva in kljub dokazani nujnosti po dopolnitvi pri tem tudi ostalo (1, 2).

Bolečina in okvara tkiva torej nista sopenki in se ne pojavita nujno istočasno; bolečina se lahko pojavi brez okvare (npr. psihogeni glavobol) in tudi okvara tkiva je možna brez bolečin (npr. na mnoge maligne spremembe nas bolečina žal ne opozori). Ravno zaradi tega bolečine ne moremo imeti za napovednika okvare; če bi se zanašali samo nanjo, bi lahko spregledali tudi zelo ogrožajoča stanja (npr. nemi infarkt). Tudi stopnja okvare ni vedno sorazmerna občuteni bolečini; ruvanje dveh zob ne povzroči dvakrat večje bolečine kot ruvanje enega zoba. Odziv na bolečino je torej odvisen od vrste dejavnikov, našli smo jih le nekaj.

Klasična razlaga opredeljuje kot prvi dogodek bolečinskega dogajanja vzdraženje bolečinskega sprejemnika (receptorja ali golega živčnega končiča), ki mu sledi vrsta dobro preučenih fizioloških sprememb. V nevrofiziologiji so jih dolgo opredeljevali kot dogajanje, izmerljivo le z občutljivimi elektrofiziološkimi inštrumenti (3, 4). Izraz nocicepcija opredeljuje vsa dogajanja, ki jih sproži potovanje izzvanih impulzov (5). Električna oz. potovanje električnega impulza, ki ga lahko spremljamo, namreč še zdaleč ni ne edina in ne najpomembnejša izzvana sprememba, saj nocicepcije in bolečine ne moremo enačiti. O njej govorimo šele takrat, ko z bolečim dražljajem in posledičnimi fiziološkimi spremembami izzovemo psihično dogajanje.

V nam dostopni literaturi nismo našli natančnega opisa dokončnega oblikovanja občutka. Fiziološka dogajanja, ki jih izzove dražljaj, so večinoma empirično dokazana in razumljiva na osnovi splošno veljavnih biofizikalnih zakonov. Nadgradnje občutka, ki ga razumejo in natančno opredelijo psihologi, pa ne moremo opisati kot opredelitev, saj je zelo individualna in odvisna od vrste večinoma dobro pojasnenih dejavnikov. Bolečino pogosto opisujejo med drugim tudi kot motnjo razpoloženja, vse od blagega neugodja do

hudega trpljenja (6). Medtem ko so nam fiziološki periferni in osrednji procesi dokaj znani in poznamo tudi dele živčevja in podobnih struktur, v katerih se dogajajo, smo pri psihičnih procesih veliko bolj negotovi (7, 8). Na psihično dogajanje (doživljanje, dojemanje in razumevanje) vplivajo med drugim misli, čustva, pozornost, pričakovanja in motivacija (9). Bolečina predstavlja zavesten in selektiven proces dojemanja, ki je povezan s presojo in z ocenjenim ali s priučenim pomenom (10).

Bolečina izzove takojšnje in odloženo ukrepanje. Najprej je to neprijeten dogodek in naš odziv je odmik. Če se bolečini nismo izognili, prizadeto področje »imobiliziramo«; počitek omogoča uspešnejše zdravljenje. Hkrati si nevarnost tudi zapomnimo in smo pozneje pozorni nanjo (izkušnja) ter se predvidenemu dogajanju umaknemo – opozorilna vloga bolečine. Še več: dogajanja, ki pripeljejo do bolečine, lahko pogosto celo preprečimo, kar nam omogoča zavestna obdelava pridobljene izkušnje – preprečevalna oz. preventivna vloga bolečine (8). Pomembna je tudi za preživetje. Ljudje s prirojeno ali pridobljeno neobčutljivostjo za bolečino so ogroženi in se pogosto poškodujejo, lahko tudi huje. Ena najbolj neprijetnih in žal še vedno pogostih posledic je amputacija, ljudje s prirojeno neobčutljivostjo pa večinoma umrejo mladi (11, 12).

Neprijetno senzorično, afektivno (čustveno) in evaluacijsko (vrednotno, ocenjevalno) izkušnjo poznamo večinoma kot simptom. Subjektivne težave in bolezenske znake v zvezi z določeno boleznijo lahko opišemo s kar 78 izrazi (13). Pogosto so povezani v sindrom, skupek bolezenskih znakov, ki se pri boleznih pojavljajo skupaj. V obeh primerih je bolečina pasivna, je posledica nekega bolezenskega dogajanja in ima prej opisane pozitivne vloge ter lahko celo pomaga pri opredelitvi bolezenskih vzrokov (diagnoz) in mehanizmov: v prsih, čeljustih ali zobeh je npr. eden pomembnih znakov infarkta, v križu opozarja na težave s hrbtenico, lahko pa tudi z jajčniki, v rami se lahko pojavlja tudi pri težavah v zapestnem prehodu (14). Dolgotrajne in obremenjujoče bolečine, ki trajajo dlje kot osnovna bolezen ali poškodba, ki jih je težko zdraviti in uničujejo življenje prizadetih, so bolezenska entiteta (a zaenkrat še brez natančne opredelitve v Mednarodni klasifikaciji

bolezni (okvirna opredelitev je R52)) (15). Takšne bolezni so npr. fantomske bolečine, večina glavobolov, mišičnih, živčnih in obraznih bolečin (16).

Na pomen bolečine opozarjajo razmišljanja o bolečini kot o petem življenjskem znaku, ki bi ga dodali doslej opredeljenim (telesna temperatura, srčni utrip, dihanje in krvni tlak). Bolečino bi morali opredeliti vedno, a žal še nimamo splošno sprejetih orodij, s katerimi bi si lahko uspešno pomagali. S presejalnimi testi bi morali določati, kje je bolečina, kakšna in kako močna je, in vedeti, s čim jo lahko odpravimo (17, 18).

Bolečina je lahko tudi družbeni problem, saj medsebojni odnosi pomembno vplivajo na telesno in nevropsihološko stanje (19). Socialna bolečina je čustveno in obrambno umikanje iz družbene okolice, v kateri veljajo različna prepričanja, vrednote, merila in navade. Izzove jo izključenost iz skupnosti zaradi npr. socialne zavrnitve ali nesprejemanja. V občutenje socialne in somatske bolečine so vpleteni isti deli možganske skorje, kar prikažemo s funkcionalnimi morfološkimi preiskavami (20). Povzroči jo lahko npr. smrt ljubljene osebe ali prisilna ločitev. Ob takih bolečih izkušnjah, življenjskih prelomnicah, spremlja vključitev v novo socialno sredino tudi strah pred zavrnitvijo. Prizadeti se zaradi ogroženosti vedno resno odzove na socialno bolečino, saj je potreba po skupnosti celo genetsko določena (21). Ker je povezanost s soljudmi zelo pomembna in osamljenost obremenilna, se prizadeti le redko popolnoma umakne iz skupnosti in se prepusti npr. domotožju, žalovanju, sramu, občutku krivde ali ljubosumju. Tudi zato je poudarjanje individualnosti in samozadostnosti – značilnost sodobne družbe – v nasprotju z našimi potrebami (22).

RAZUMEVANJE BOLEČINE

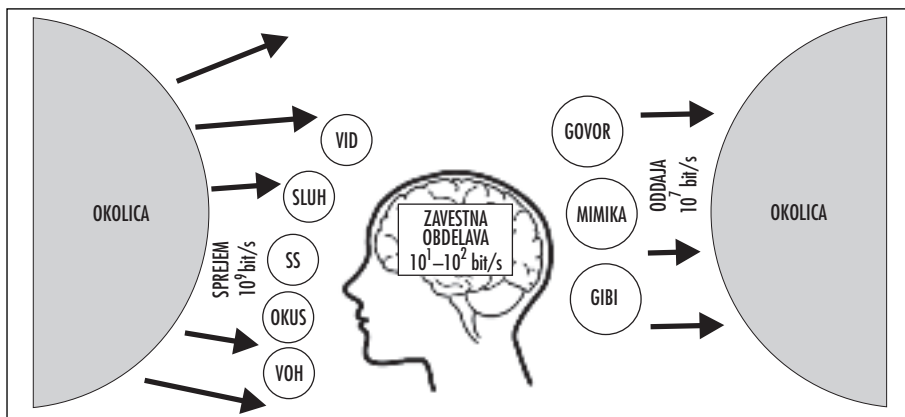
Bolečino kot večdimenzionalno subjektivno izkušnjo in ljudi, ki se soočajo z njo, je mogoče razumeti le, če smo pripravljeni sprejeti prednosti in pomanjkljivosti posamičnih ved in načinov približevanja temu neprijetnemu in ogrožajočemu, a za preživetje izjemno pomembnemu občutku. Za razumevanje moramo poznati nekaj osnovnih značilnosti dogajanja. Bolečina je posledica zaznave (angl. *sensation*), prepoznave (angl. *recognition*) in spoznave oz. dojetja (angl. *perception*) (23). Z enim dražljajem izzovemo različna dogajanja, po eni strani nevroanatomska in nefiziološka, ki jih večinoma poznamo, po drugi strani pa (nevro)psihološka, večinoma premalo poznana in zato prepogosto zanemarjena (tabela 1).

Bolečina je sestavljen občutek, posledica ogromnega števila informacij, ki zasipajo organizem. Od 10^9 bitov v eni sekundi jih je namreč veliko bolečih, za človekovo preživetje sicer izredno pomembnih, v življenju pa tudi najbolj obremenjujočih. V organizmu poteka na različnih ravneh njihova izbira (selekcija), saj jih je človek sposoben v sekundi zavestno obdelati največ $100 (10^2)$ bitov. V kratkotrajni spomin se jih shrani $10 (10^1)$ bit/s, v trajni pa le $1 (10^0)$ bit/s (slika 1) (24–26). Izzovejo tudi najrazličnejše odzive, ki jih pogosto težko prepoznamo med 10^7 bitov informacij, vsako sekundo oddanih v okolje.

Vzdraženje receptorja ali živčnega vlakna z bolečim dražljajem izzove spremembo membranskega potenciala, pretvorbo (transdukcijo) in prevajanje (translacijo) (27, 28). Pri bolečinskem pragu izzvan električni impulz (akcijski potencial) je odvisen od različnih dejavnikov, med drugim tudi od mirovnega membranskega potenciala, spola, zrelosti živčevja, hormonskega in toplotnega stanja orga-

Tabela 1. *Procesi, vpleteni v razumevanje večplastnega občutka.*

zaznavanje (angl. <i>sensation</i>)	Dražljaj (npr. zbadljaj) izzove fiziološke spremembe v telesu.
spoznavanje oz. dojetje (angl. <i>perception</i>)	Dražljaja se zavemo, ga kognitivno »obdelamo« (npr. zavemo se, da se je nekaj zgodilo, dogaja pa se istočasno z zaznavo).
prepoznavanje (angl. <i>recognition</i>)	V kognitivnem procesu ugotovimo, kakšen je dražljaj (ga prepoznamo).



Slika 1. Receptorji so preplavljeni z 10^9 bitov podatkov iz zunanjega okolja v sekundi. Zvestno jih obdelamo le 10^2 bit/s. Človek odda v okolje v eni sekundi 10^7 bitov informacij (25, 26). SS – somatosenzorika.

nizma, vzdražnosti in ionske zgradbe tkiv. Vzdraženje praviloma potuje in se preoblikuje (modulira) v anatomske strukture natančno opredeljene živčne proge (28–32). Od receptorjev se impulzi širijo po nevronih prvega reda (perifernih živcih) in vstopijo v zadajšnji rog hrbtenjače (33). Preklopijo se na nevronske drugega reda (spinotalamične), prestopijo na drugo stran, potekajo v anterolateralnem svežnju in se končajo v enem od talamičnih jeder. Iz talamusa, velikega skupka dovodnih jeder, se nevroni tretjega reda ali talamokortikalni nevroni končajo v različnih delih skorje (primarna in sekundarna somatosenzorična in motorična skorja, sprednja cingulatna vijuga, zgornji del inzule, ventrolateralna predelna skorja itd.) (34–36). Skorja sicer določa, kakšen bo občutek, in je neposredno vpletena v spoznavo in ovrednotenje bolečega dražljaja (37–39).

Spekter razumevanja bolečine je zelo širok, gibal se je in se giblje v okvirih od povsem psihičnega do izključno telesnega. V sodobni zahodni medicini je bil slednji dolgo eden najbolj znanih in splošno sprejetih vzorcev. Za bolečino kot zelo kompleksen problem jih še vedno obstaja zelo veliko. V prispevku smo osvetlili nekaj najbolj znanih.

Teorija specifičnih modalnosti

V nevrofizioloških razmišljanjih o bolečini je skoraj tri stoletja prevladovala teorija specifičnih modalnosti (40). Temelji na Descartes-

ovih ugotovitvah iz leta 1664 (slika 2) in von Freyevih iz leta 1895, da imamo za vsako vrsto občutka specifične receptorje in primarne nevronske ter posebno čutilno progo in središče. Na njeni osnovi so bolečino opredelili kot telesno (somatsko) izkušnjo, povezano s periferno okvaro. Tako si jo je tudi najlažje predstavljati, saj je mogoče nastanek, potovanje in preoblikovanje električnih impulzov na različnih ravneh delno spremljati z elektrofiziološkimi metodami (4, 16, 41, 42).



Slika 2. Descartesova slika, ki prikazuje povezanost perifernega dražljaja in dogajanja v osrednjem živčevju (43). Natančno določen dražljaj izzove aktivnost v natančno določenih delih perifernega in osrednjega živčevja (teorija specifičnih modalnosti).

Teorija vzorcev

Začetnik naslednje zelo vplivne teorije je bil Goldscheider v letu 1920. Po teoriji vzorcev periferni dražljaji nespecifično vzdražijo receptorje. Izzvani impulzi se po nespecifičnih poteh prevajajo do hrbtenjače. Podatek o bolečem dražljaju lahko torej prevaja katera koli pot, potreben je le ustrezen vzorec v hrbtenjači. Sestavljen je iz krajevno opredeljenega modalno nespecifičnega impulza, ki ga natančneje opredelita še pogostost in jakost dražljajev. Kot bolečega ga prepoznamo samo, če seštevek vseh impulzov preseže določeno mejo (4, 16, 44, 45).

Psihološke razlage

Z bolečino se ukvarjajo tudi psihologi, brez katerih si uspešnega raziskovalnega in kliničnega dela danes ne znamo več predstavljati. Pristopi so bili in so različni. V začetku so prevladovala enodimenzionalna razmišljanja. Poskušali so opredeliti psihične dejavnike, s katerimi bi lahko razložili neprijeten občutek in vplivali na njegovo zdravljenje ali vsaj lajšanje. Pri akutnih bolečinah so psihični vzroki, povezani z dojemanjem bolečine, običajno lahko določljivi, npr. pozornost, motivacija, prepričanja. Pri kroničnih bolečinah se srečujemo z vrsto problemov. Bolečine, ki ob znanem telesnem dogajanju izzovejo pretirano hude odzive ali pa niso primerno zdravljene, običajno pripisujemo psihičnemu dogajanju. Psihologi, ki so zagovarjali psihogeni pogled, so poskusili določiti osebnostne značilnosti, psihopatološke težnje ali psihične vzroke, ki takšno bolečino sprožijo in vzdržujejo. Nasprotno pa zagovorniki motivacijskega pogleda bolečino, ki ni sorazmerna organskemu vzroku, pripisujejo želji po določeni koristi. Poročanje o »hudi« bolečini naj bi bilo npr. posledica iskanja pozornosti, izogibanja neželjenim aktivnostim ali pridobitvi denarnega nadomestila.

Veliko zanimanja je vzbudil tudi model razlaganja kronične bolečine z inštrumentalnim (operantnim) pogojevanjem, kjer je poudarek predvsem na izzvanem vedenju. Odvisno je od odziva okolice, ki ga opazuje, ocenjuje in se nanj tudi odziva. Pogosto so to verbalne pritožbe (npr. ječanje), posebni motorični vzorci (npr. šepanje) in iskanje pomoči

(zahteve po zdravlilih). Takšno vedenje ima simbolično-komunikacijsko funkcijo, z njim »trpeči« okolico obvešča, da trpi. Če se okolica na sporočilo odzove s pomilovanjem in zaskrbljenostjo, se vedenje utrdi (pojavlja se pogostejše in vedno izraziteje) in poročanje je vedno bolj dramatično. Če je okolica ravnodušna, vedenje izzveni (pojavlja se vedno redkeje in je manj dramatično) (46).

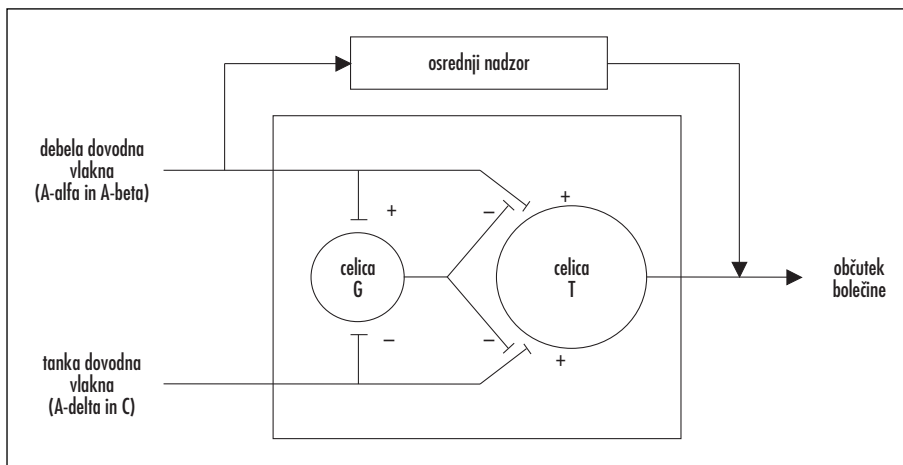
Na vprašanja, povezana z nastankom, s širjenjem in preoblikovanjem bolečinskih impulzov, so doslej opisane teorije le delno odgovorile. V teku let nakopičena znanja so zahtevala razlago, ki bi razmeroma dobro razložena dogajanja med potovanjem bolečinskega (nociceptivnega) impulza povezala z dojemanjem bolečine in bi možgane vključila kot aktivni sistem, ki filtrira, izbira in preoblikuje (modelira) vstopne podatke.

Teorija vrat

Poskusov je bilo veliko, a šele teorija vrat, ki sta jo na polovici 20. stoletja razvila psiholog Ronald Melzack in zdravnik/nevrofiziolog Patrick Wall, je omogočila razvoj novih znanj (slika 3) (40, 47). Z njo sta razložila dinamične procese, ki se dogajajo med draženjem perifernih receptorjev, izzvanimi aktivnostmi različnih delov perifernega in osrednjega živčevja ter suprakortikalnih področij.

Po teoriji vrat naj bi boleči dražljaji vzdražili receptorje za bolečino in povzročili aktivnost v nemieliniziranih (C) in tankih mieliniziranih (A-delta) živčnih vlaknih. Ta vlakna prenašajo bolečinske impulze od receptorjev do hrbtenjače, kjer vzdražijo sekundarne nevrone v živčni progi in sodelujejo v več krajših živčnih zankah. Med drugim vzdražijo tudi osrednje prenosne celice (celice T) v želatinozni snovi. Celice T sprejemajo zaviralne in vzbujevalne vplive tako od drugih dovodnih (perifernih) kot od descendentnih (osrednjih) vlaken.

Teorija vrat odlično razlaga dogajanja na periferiji in na poti od sprejemnega mesta preko hrbtenjače, struktur v možganskem deblu in mezencefalonu do talamusa in možganske skorje (tabela 2). Za njeno razlago je pomembno, da jih po eni strani zavirajo dražljaji, ki prispejo do hrbtenjače po debelih dovodnih vlaknih in jih izzovejo neboleči dražljaji, po drugi strani pa nanje pomembno vpliva aktiv-



Slika 3. Teorija vrat razlaga povezanost in odvisnost aktivnosti v različnih vlaknih v perifernem živčevju ter medsebojni vpliv osrednjih in perifernih dejavnosti (40). Celica G – celica v želatinozni snovi, celica T – prenosna celica.

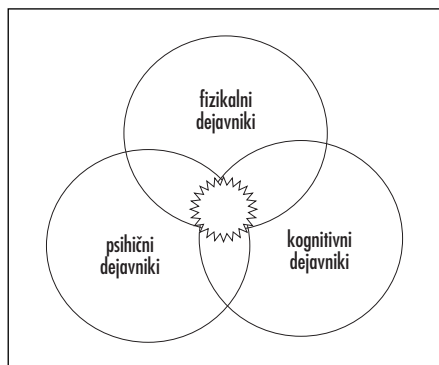
nost vrste osrednjih nevronov, ki določajo modulacijske potenciale v descendntnih vlaknih. Celice T so torej vrata: če je zaviralni vpliv močnejši od vzbujevalnega, se vrata zaprejo in boleči impulzi ne potujejo proti osrednjemu živčevju ter ne izzovejo aktivnosti različnih delov osrednjega živčevja.

Vplivi dovodnih vlaken torej niso odločilni, saj celice T nadzirajo tudi hitro prevajajoče descendntne proge iz možganskega debla in skorje. Imenujemo jih sprožilec osrednjega nadzora (angl. *the central control trigger*). Sodeluje pri preoblikovanju vrat in s tem pri vplivu višjih živčnih in psihičnih dejavnikov

111

Tabela 2. Teorija vrat povezuje in smiselno razlaga dogajanja pri prenosu bolečinskih dražljajev od periferije do osrednjega živčevja in opozarja na pomen osrednjega nadzora. V tabelarično predstavljenem osrednjem živčevju smo odebelili dele, ki so vpleteni v preoblikovanje impulzov.

Možgani	veliki možgani	telencefalon	možganska skorja subkortikalna belina komisura bazalni gangliji
		diencefalon	talamus hipotalamus epitalamus subtalamus
	mali možgani	malomožganska skorja malomožganska jedra	
	možgansko deblo	mezencefalon pons podaljšana hrbtenjača	
Hrbtenjača	belina	zadajšnji stebrički stranski stebrički sprednji stebrički	
	sivina		



Slika 4. Na občutke vpliva več dimenzij dojetanja. Bolečina je eden od občutkov, na katerega pogosto vplivajo vse, čeprav v različnih razmerjih.

na bolečino (48). Prostorsko jih večinoma ne moremo opredeliti, saj vključujejo veliko dimenzij, ki jih z našim dosedanjim znanjem še ne obvladujemo. Teorija vrat omogoča razumevanje učinkov, ki vrata odpirajo in zapirajo. V prispevku opisane dejavnike lahko razdelimo na fiziološke, psihične in kognitivne. Zaradi prepletenosti vseh vidikov dojetanja občutkov so zelo redko le enodimenzionalni (slika 4). Vzorčni primer večdimenzionalnih občutkov je prav bolečina.

Občutki so eno od večdimenzionalnih in včasih obremenjujočih dogajanj, odvisnih od dejavnikov, katerih vpliv vpletamo v njihovo obvladovanje. To nam omogoča poznavanje in predvsem razumevanje dejavnikov, ki učin-

kujejo na odpiranje in zapiranje vrat (tabela 3). Učinki fizioloških dejavnikov na bolečino so znani že dolgo, teorija vrat pa je omogočila v njeno razlago vključiti tudi psihične in kognitivne dejavnike.

Na osnovi vedenja o učinkih različnih dražljajev na dojetanje bolečine znamo izbrati aktivnosti, ki so učinkovite pri odpiranju oz. zapiranju vrat. Zelene fiziološke odzive dosežemo s pravilnim izbiranjem aktivnosti in različnimi načini aktivnega počitka. Pretežno psihične učinke ima povečanje pozitivnih življenjskih aktivnosti in zavestno izbiranje manj stresnih dejavnosti. Kognitivni dejavniki prevladujejo pri odprti komunikaciji, kjer delimo misli in občutke.

Klinična opažanja potrjujejo, da je dojetanje bolečine zelo odvisno od delovanja struktur, ki so vpletene v dogajanje. Z različnimi morfološkimi in fiziološkimi preiskavami ga lahko delno spremljamo, a smo prav pri bolečini še daleč od prepričljivega odgovora, kaj pomeni. Z njim se ukvarjajo mnoge nevrofiziološke preiskave, a večinoma ostajajo na ravni razlaganja elektrofizioloških značilnosti. Vsaj delno merljiva in opredeljiva fiziološka dogajanja se prepletajo z manj oprijemljivimi psihičnimi in kognitivnimi (slika 4).

Teorija nevronske mreže (nevromatriksa)

Bolečina kot večdimenzionalni občutek in interdisciplinarni fenomen je še vedno uganka.

Tabela 3. Dejavniki, ki vplivajo na odpiranje in zapiranje vrat.

Odpiranje vrat	Zapiranje vrat
Fiziološki dejavniki • poškodbe • slab motorični vzorec • neaktivnost ali preutrujanje	• kratkotrajna uporaba protibolečinskih zdravil • sprostitve • ustrezna stopnja aktivnosti
Psihični dejavniki • depresija • jeza ali bes • anksioznost ali napetost • skrbi	• pozitivna pričakovanja • osredotočanje na pozitivna čustva • pravilno premagovanje stresa • izogibanje prekomerni zaskrbljenosti
Kognitivni dejavniki • osredotočenost na bolečino • nezanimanje za zunanja dogajanja • negativne misli, povezane z obvladovanjem bolečine	• odvrčanje pozornosti od bolečine • povečanje družabnih aktivnosti • prepričanje, da je bolečina obvladljiva

Kot celoti se ji je s teorijo nevromatriksa zaenkrat najbolj približal Melzack, nekatere psiho-fizikalne metode pa merljiva dogajanja povezujejo s senzorno-diskriminativnimi, motivacijsko-afektivnimi in kognitivno-evaluacijskimi značilnostmi (49, 50).

Teorija nevronskih mrež (nevromatriksa) je doslej najbolje povezala strukture in procese, ki so vpleteni v razlago in razumevanje bolečine kot vzorčnega občutka (51). Po njej obstaja v telesu genetsko in senzorično-izkustveno določena mreža živčnih zapisov, ki so shranjeni v možganih, v splošno znanih predelih, ki jih imenujemo primarne možganske skorje (tabela 4). Nekatere so splošno znane – vidna, slušna – druge opredeljujemo redkeje – gustatorna, proprioceptivna in vestibularna (30, 52–54). Vzorci so sicer res genetsko določeni, a so dinamični; preoblikujejo (modelirajo) jih tako dovodni podatki iz telesa (periferije) kot tudi psihični vplivi (kot so izkušnje, učenje itn.). Mreža je namreč prepleten niz vzporednih in zaporednih dogajanj na vseh nivojih živčevja, ki omogoča neprestano spreminjanje in prilagajanje dejavnosti, ki vzdržujejo budnost.

Na osnovi podatkov iz nevronskih mrež nastanejo živčni zapisi, ki se dokončno obli-

kujejo v živčnih vozliščih. Sprožijo jih periferni dražljaji, nastanejo pa tudi brez njih (jih torej izzovejo, ne pa ustvarijo). Njihov pomembni del so živčne zanke, ki potekajo med talamusom, različnimi deli možganske skorje in inzulo. Omogočajo vzporedno obdelavo podatkov in njihovo medsebojno učinkovanje. Grobi vzorci iz nevromatriksa se tu obdelajo v natančne živčne zapise, ki izzovejo končni učinek (določen občutek, gib, vedenje, vedenje itn.). Preoblikujejo jih podatki o različnih sestavnih delih zelene informacije, tako senzoričnih kot avtonomnih in motoričnih ali pa izključno psihičnih ali kognitivnih. Motorični vzorci npr. v živčnih vozliščih izzovejo občutek gibanja, v hrbtnjači pa sočasno vzorce za zelen gib.

Poznavanje in razumevanje živčnih zapisov je velik izziv za raziskovalce in strokovnjake. Nevroanatomsko so le delno opredeljeni. Somatski del vključuje različne dele možganske skorje, subkortikalnih struktur in drugih živčnih ravni ter povezav, ki jih natančno preučujejo v okviru teorije vrat (tabela 2). Spoznanja so nadgradili z vključitvijo še dodatnih, doslej za zaznavanje »nepomembnih« mehanizmov, ki naj po trditvah v tabeli 2 ne bi vplivali na preoblikovanje

Tabela 4. Vzorec iz nevromatriksa je nekakšen »kalup«, ki se v senzornih živčnih vozliščih preoblikuje z vzporedno in zaporedno izzvanimi podatki iz različnih senzornih in motornih delov možganske skorje (vidne, slušne, somatosenzorne, proprioceptive, olfaktorne, gustatorne, vestibularne/statoakustične).

Modalnost	Dražljaj	Tip receptorja	Receptor	Primarna možganska skorja
vid	svetloba	fotoreceptor	čepnice, paličnice	vidna (zatilna)
sluh	zvoč	mehanoreceptor	lasaste celice (polž)	slušna (senčna)
somatosenzorika	mehanski	mehanoreceptor	nevroni v spinalnih ganglijah	somatosenzorična (temenska)
	toplota, hlad	termoreceptor		
	bolečina	nociceptor		
okus	kemične snovi	kemoreceptor	okušalne brbončice	gustatorna (inzula)
von			olfaktorni senzorični nevroni	olfaktorna (čelna)
propriocepcija	dolžina, napetost, pritisk, gibanje sklepov, pospešek	mehanoreceptor	mišično vreteno Golgijev tetivni organ	proprioceptivna – primarna motorična (temenska)
statoakustika	položaj telesa	mehanoreceptor	lasaste celice (polž)	vestibularna (multisenzorna temensko-inzularna)

Tabela 5. Dogažjanja v nevronskih mrežah so nadgradnja osnovnega vzorca aktivnosti pri prenosu bolečinskih dražljajev. Vključujejo doslej podcenjene dele osrednjega, perifernega in avtonomnega živčevja, poleg tega pa prostorsko neopredeljena dogažjanja v nevropsiholoških področjih. Prikazano je dogažjanje v osrednjem živčevju.

Možgani	Veliki možgani	Telencefalon	Bazalni gangliji
		Diencefalon	Hipotalamus Epitalamus Subtalamus
	Mali možgani	Malomožganska skorja	
		Malomožganska jedra	

Tabela 6. Dogažjanje v nevronskih mrežah perifernega živčevja.

Receptor	Dovodno vlakno
nociceptorji	
mehanski	A-delta
termični in mehansko-termični	A-delta
termični in mehansko-termični	C
polimodalni	C
termoreceptorji	
receptorji za toploto	C
receptorji za hlad	A-delta
kožni in podkožni mehanoreceptorji	
Meissnerjevo telesce	A-beta
Paccinijevo telesce	A-beta
Ruffinijevo telesce	A-beta
Merkelov receptor	A-beta

Tabela 7. Dogažjanje v nevronskih mrežah avtonomnega živčevja.

	Simpatično živčevje	Parasimpatično živčevje
telesna odvodnih nevronov	hrbtenjačni segmenti Th1–L2	hrbtenjačni segmenti S2–S4
	/	možganski živci III, VII, IX in X
predganglijski nevroni	acetilholin (holinergični nevroni)	acetilholin (holinergični nevroni)
gangliji	simetrični paravertebralni (spinalni)	nesimetrični prevertebralni ali v steni organov
poganglijski nevroni	adrenalin (adrenergični nevroni)	acetilholin (holinergični nevroni)

impulzov, kar pa ne drži (55–57). Z vključitvijo višjih živčnih in psihičnih funkcij je teorija nevronskih mrež presegla nevrofiziološko razumevanje pojava bolečine in fiziološka dogažjanja vpela v homeostazo, na katero bistveno vplivajo tako psihični kot hormonski in avtonomni odzivi ter dokonč-

no potrdila, da telo vedno deluje kot celota, le razmerja med različnimi dejavniki se spreminjajo (tabela 5, tabela 6, tabela 7). Teorija nevronskih mrež omogoča, da razumemo preoblikovanje genetsko določenih vzorcev (nevromatriks) v prepletenosti vzporednih in zaporednih medsebojnih vplivov doslej zane-

marjenih delov osrednjega, pa tudi perifernega živčevja.

Opisane nevroanatomske spremembe so prostorska opredelitev dogajanj. Funkcionalni vzorec sprememb si lahko razložimo le, če znamo morfološke spremembe povezati z bazičnimi biološkimi dogajanjem. S skupnim imenom imenujemo proces plastičnost, ki pa ga ne bomo podrobno opisovali, saj bi močno presegli namen tega članka. Našteli bomo le najpomembnejše značilnosti.

Biološki del poteka na osnovi nevromatriksa. Spremembe se dogajajo v celicah, še bolj dinamične pa so sinapse. V telesu jih je nepredstavljivo veliko; samo v možganski skorji naj bi jih bilo $60\text{--}240 \times 10^{18}$, tj. od 1.000 do 10.000 na nevron (58, 59). Njihove vzporedne in zaporedne vezave so usklajene z učinki hormonov, rastnih dejavnikov, neuropeptidov in drugih biokemičnih substanc ter nadgrajene s psihičnimi procesi (npr. zelo je odvisno od pozornosti, prejšnjih izkušenj, prepričanj o načinih pojavljanja in izražanja ter o pomenu bolečine, o načinih lajšanja ter njenih posledicah).

V telesu se glede na izkušnje prilagajajo živčne poti, spremembe pa se zapišejo tudi v nevronske mreže (60). Eden pomembnih delov dinamičnega preoblikovanja so tudi dogajanja, povezana z bolečino (61). Plastičnost je vseživljenjska sposobnost naših možganov, da na osnovi lastnih izkušenj in s pomočjo posredovanih znanj funkcionalno spremenijo (reorganizirajo) živčne poti (62). Sposobnost učenja (kot načina prilagajanja vzorcev) se med življenjem spreminja; največja je pri zarodku in majhnem otroku, kjer je tudi število sinaps na živčni celici največje (do 25.000) (63). Poznejše zmanjševanje števila sinaps nadomestimo z učenjem in izkušnjami (64). Želena aktivnost namreč hitreje priključimo, če se vzorec zaradi pogostega ponavljanja utrdi; procesi so podobni kot pri spominu (65, 66). Ob tem imajo zelo pomembno vlogo tako živčne celice in glija kot prekrvitev, pomagajo pa nam lahko tudi zarodne celice (67, 68). Izredno veliko sposobnost obnavljanja živčevja opa-

zimo po poškodbah možganov, kjer se lahko skoraj popolnoma obnovijo vsi načini zaznavanja in odzivanja (69). Zelo pomembno vplivajo tudi imunski procesi, ki skupaj z zunanjimi vplivi zaokrožujejo dogajanje (70, 71).

SKLEP

Bolečina je telesno in psihično dogajanje, neprijeten in ogrožajoč občutek, zaradi katerega trpi in išče pomoč veliko ljudi. Vrsta strokovnjakov z različnih področij že dolgo poskuša razložiti enega najpomembnejših vsakodnevnih občutkov. V reševanje njihovih problemov se najuspešneje vpletata medicinska in psihološka stroka. Osnovna dejstva, pomembna za razumevanje najpogostejše spremembe občutljivosti, imajo osnovo v anatomskih, fizioloških in psihičnih dogajanjih, ki pa nam jih nova spoznanja pomagajo razumeti drugače. Bolečina je namreč osebna izkušnja, ki je tisti, ki jo doživlja, ne more deliti z nikomer. Opiše lahko, čemu je občutek podoben, s čim bi ga lahko primerjal, tudi jakost lahko le primerja z znanimi občutki, ki pa so spet zelo osebni in jih pri različnih ljudeh ne moremo primerjati.

Zapletena je opredelitev dogajanj, ki pogosto poudarja skoraj izključno telesno plat. Psihične dejavnike, pogosto pomembnejše za tistega, ki bolečine doživlja, večkrat podcenjujemo. Natančno opredeljena in merljiva fiziološka dogajanja na periferiji, podprta s klasičnimi fizikalnimi zakoni, so nam namreč bližja kot kortikalna in suprakortikalna. Še manj dostopna so nam psihična dogajanja, ki se pogosto kažejo kot čustveni in vedenjski vzorci. Na odnos do bolečine in rezultate njene odpravljanja pomembno vplivajo čustva, pričakovanja in prepričanja. Od njih so odvisni tudi vedenje in odzivi človeka, ki bolečino doživlja. S pomočjo nevronske mreže smo se približali razumevanju doživetja neprijetnega občutka, hude preizkušnje, ki zahteva ogromno moči in volje, a kljub temu ostaja pojav, ki človeku omogoča preživetje v nevedno prijetnih in prijaznih razmerah.

LITERATURA

1. Merskey H, Lindblom U, Mumford JM, et al. Pain terms. A current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP press; 2002. p. 207–13.
2. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain*. 1996; 67 (1): 3–6.
3. Lindblom U. Quantitative testing of sensibility including pain. In: Stålberg E. *Clinical neurophysiology*. London: Butterworths; 1981. p. 168–90.
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *The neural basis of cognition*. In: *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 407–649.
5. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008; 137 (3): 473–7.
6. Main CJ, Watson PJ. Psychological aspects of pain. *Man Ther*. 1999; 4 (4): 203–15.
7. Melzack R, Casey KL. Sensory motivational and central controlled determinants of pain: a new conceptual model. In: Shalod K, ed. *The skin senses*. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1968. p. 423–43.
8. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000; 288 (5472): 1769–72.
9. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consul Clin Psychol*. 2002; 70 (3): 678–90.
10. Price DD. *Psychological mechanisms of pain and analgesia*. Seattle: IASP press; 1999.
11. Sasnur AH, Sasnur PA, Ghaus-UI RS. Congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Indian J Orthop*. 2011; 45 (3): 269–71.
12. Mumenthaler M, Mattle H. Autonomic and trophic disorders. In: Mumenthaler M, Mattle H, eds. *Neurology*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 456.
13. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology*. 1971; 34 (1): 50–9.
14. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg*. 2004; 99 (2): 510–20.
15. Moravec Berger D, ed. *Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10: deseta revizija*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2005.
16. McMahon S, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
17. Lynch M. Pain: the fifth vital sign. *Comprehensive assessment leads to proper treatment*. *Adv Nurse Pract*. 2001; 9 (11): 28–36.
18. International Association for the Study of Pain. Declaration of Montréal [internet]. Seattle: International Association for the Study of Pain; c2010 [citirano 2010 Sept 3]. Dosegljivo na: <http://www.iasp-pain.org/PainSummit/DeclarationOfMontreal.pdf>
19. Macdonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull*. 2005; 131 (2): 202–23.
20. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*. 2003; 302 (5643): 290–2.
21. MacDonald G, Jensen-Campbell LA. *Social pain: neuropsychological and health implications of loss and exclusion*. Washington, DC: American Psychological Association; 2011.
22. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why it hurts to be left out: the neurocognitive overlap between physical and social pain. In: Williams KD, Forgas JP, von Hippel W, eds. *The social outcast: ostracism, social exclusion, rejection, and bullying*. New York: Cambridge University Press; 2005. p. 109–27.
23. Basbaum AI, Jessell TM. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 473–92.
24. Keidel WD. Allgemeine Sinnesphysiologie. In: Keidel WD, ed. *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 1979. p. 15.1–15.10.
25. Keidel WD. Informationsverarbeitung. In: Keidel WD, ed. *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 1979. p. 16.1–16.13.
26. Meh D. Senzorični sistemi. *Med Razgl*. 1996; 35 (4): 491–500.
27. Koester J, Siegelbaum SA. Membrane potential. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 126–40.
28. Štrulc M. *Fiziologija živčevja*. Ljubljana: Medicinski Razgledi; 1999.
29. Brodal P, Rinvik E. The somatic afferent pathways. In: Brodal A, ed. *Neurological anatomy*. New York: Oxford University Press; 1981. p. 46–147.
30. Carpenter MB. Tracts of the spinal cord. In: Carpenter MB, ed. *Core text of neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 83–114.
31. Meh D. Ascendentne živčne proge. *Med Razgl*. 1996; 35 (2): 195–210.
32. Meh D. Descendentne živčne proge. *Med Razgl*. 1996; 35 (3): 337–54.

33. Meh D, Denišlić M, Prevec TS. Zaznavanje toplote, hladu in bolečine. *Med Razgl.* 1993; 32 (3): 471–82.
34. Baumgärtner U, Iannetti GD, Zambreanu L, et al. Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: a high-resolution fMRI study. *J Neurophysiol.* 2010; 104 (5): 2863–72.
35. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol.* 1998; 80 (3): 1533–46.
36. Meh D. Histološka, anatomna in funkcionalna organiziranost skorje osrednjega živčevja. *Med Razgl.* 2000; 39 (4): 389–400.
37. Roy M, Lebus A, Peretz I, et al. The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain.* 2011; 15 (6): 641.e1–10.
38. Kennner-Mabiala R, Pauli P. Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology.* 2005; 42 (5): 559–67.
39. Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, et al. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain.* 2000; 87 (2): 113–9.
40. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965; 150 (3699): 971–9.
41. von Frey JD. Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut. *Berichte sächs. Ges. Akademie der Wissenschaften.* 1895; 47: 166–84.
42. Melzack R, Wall PD. On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain.* 1962; 85 (2): 331–56.
43. Descartes R. Descartes reflex [internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; c2012 [citirano 2012 Dec 26]. Dosegljivo na: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Descartes-reflex.jpg>
44. Goldscheider A. Das Schmerzproblem. Berlin: Springer; 1920.
45. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8 (1): 71–80.
46. Turk DC, Monarch ES. Chronic pain. In: Kennedy P, Llewelyn S, eds. *The essentials of clinical health psychology.* Chichester: John Wiley & Sons; 2006. p. 111–34.
47. Melzack R. Gate control theory: on the evolution of pain concepts. *Pain Forum.* 1996; 5: 128–38.
48. Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psychol.* 1993; 47 (4): 615–29.
49. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract.* 2005; 5 (2): 85–94.
50. Meh D. The new protocol for determination of disturbed somatosensory sensation. In: Cesar-Komar M, Rodi Z, Pirc J, eds. *Programme and Proceedings. 1st Congress of the Slovenian Association for Pain Therapy with international participation and Symposium on Clinical Neurophysiology of Pain with the 25th Dr. Janez Faganel Memorial Lecture; 2009 Oct 9–10; Bled. Ljubljana: Section for Clinical Neurophysiology of the Slovenian Medical Association; 2009. p. 116.*
51. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* 2001; 65 (12): 1378–82.
52. Haberly LB. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses.* 2001; 26 (5): 551–76.
53. Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 871: 293–312.
54. Jaillard A, Martin CD, Garambois K, et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain.* 2005; 128 (Pt 5): 1122–38.
55. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 2005; 9 (4): 463–84.
56. Sporns O, Zwi JD. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics.* 2004; 2 (2): 145–62.
57. Haberly LB. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses.* 2001; 26 (5): 551–76.
58. Shepherd GM. Introduction to synaptic circuits. In: Shepherd GM, ed. *The Synaptic Organization of the Brain.* New York: Oxford University Press; 2003. p. 6.
59. Koch C. Biophysics of computation; information processing in single neurons. New York: Oxford University Press; 1999. p. 87.
60. Huttenlocher PR. Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex. Cambridge: Harvard University Press; 2002.
61. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000; 288 (5472): 1765–9.
62. Baltes PB. Theoretical propositions of life-span developmental psychology – on the dynamics between growth and decline. *Dev Psychol.* 1987; 23 (5): 611–26.
63. Nelson CA. Neural plasticity and human development. *Curr Dir Psychol Sci.* 1999; 8 (2): 42–5.
64. Calero MD, Navarro E. Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007; 22 (1): 63–72.
65. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain.* 2000; 88 (2): 113–8.
66. Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003; 26 (12): 696–705.

67. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (1): 23–36.
68. Lakshmipathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Rev.* 2005; 19 (1): 29–38.
69. Robertson IH, Murre JM. Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull.* 1999; 125 (5): 544–75.
70. Boulanger LM, Shatz CJ. Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5 (7): 521–31.
71. Huttenlocher PR. *Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex.* Cambridge: Harvard University Press; 2002.

Prispelo 18. 6. 2012

Darinka Purg¹, Sebastjan Bevc²

Akutna okvara ledvic mladega boksarja – pomen uživanja kreatinskih pripravkov, prikaz kliničnega primera

Acute Kidney Injury in a Young Boxer – the Importance of Creatine Supplementations, Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna okvara ledvic, kreatin, kreatinski pripravki

Akutna okvara ledvic predstavlja hiter upad glomerulne filtracije. Kaže se z naraščanjem serumskih koncentracij sečnine in kreatinina ter zmanjšanjem količine izločenega seča. Vzroki zanj so številni, v nekaterih primerih pa lahko o neposrednem vzroku le sklepamo. Kreatin nastaja v našem telesu, drugo polovico zalog v telo vnesemo s hrano. V strokovni literaturi lahko najdemo objavljene številne raziskave o varnosti pripravkov kreatina, a med njimi tudi raziskave, ki poročajo o pojavu neželenih stranskih učinkov uživanja kreatina. Primer predstavlja 18-letnega športnika z akutno okvaro ledvic, ki bi jo lahko povzročilo uživanje kreatina. Po prenehanju uživanja kreatina in ob simptomatskem zdravljenju, vključno s hemodializo, se je ledvična funkcija normalizirala.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute kidney injury, creatine, creatine supplementation

Acute kidney injury, a rapid decline in glomerular filtration, is shown as increase in serum urea and creatinine concentrations and reduction of urine excretion. There are many known causes, but about some we can only assume. Creatine is produced in our bodies and also absorbed from food. So far several studies on the safety of creatine supplementations were published, but also unexpected side effects of creatine use were reported. We report a case of an 18-year-old athlete with acute renal failure, which could be caused by creatine supplementation intake. After cessation of creatine and the symptomatic treatment, including hemodialysis, the renal function went back to normal.

¹ Darinka Purg, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; darinka504@gmail.com

² Doc. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Akutna okvara ledvic (AOL) je definirana kot hitro – v nekaj urah ali dneh – upadanje glomerulne filtracije (GF), ki se kaže z naraščanjem serumskih koncentracij sečnine in kreatinina ter zmanjšanjem količine izločenega seča (1). Lahko jo opredelimo s klasifikacijo RIFLE, kar pomeni:

- R – tveganje za okvaro (angl. *risk*),
- I – okvara (angl. *injury*),
- F – odpoved (angl. *failure*),
- L – izguba ledvične funkcije (angl. *loss*) in
- E – končna ledvična odpoved (angl. *end stage kidney disease*).

Glede na vzrok AOL delimo v tri skupine:

- AOL zaradi zmanjšane prekrvitve ledvic (55–60 %),
- intrinzična AOL zaradi poškodbe ledvičnega parenhima (35–40 %) in
- AOL zaradi nenadne zapore votlega sistema sečil (<5 %).

Zmanjšana prekrvitev ledvic je lahko posledica hipovolemije (krvavitev; izguba iz prebavil – bruhanje, driska; izguba skozi ledvice – obilna diureza; izguba preko kože in sluznic – opekline, znojenje), izgube v tretji prostor (vnetje trebušne slinavke, zmečkaninski sindrom, hipoalbuminemija), zmanjšane minutnega volumna srca (bolezen srčne mišice, zaklopk, osrčnika, pljučna hipertenzija, pljučna embolija, mehanično predihavanje s pozitivnim tlakom), sistemske vazodilatacije (zdravila, sepsa, anafilaksija, jetrna odpoved), ledvične vazokonstrikcije (noradrenalin, ergotamin, jetrna bolezen, sepsa, hiperkalcemija), zdravil, ki akutno okvarijo avto-regulacijo in zmanjšajo GF (zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEI) ob zožitvi

ledvičnih arterij, uporaba nesteroidnih anti-revmatikov (NSAR) ob kronični ledvični bolezni). Poškodbo ledvičnega parenhima predstavljajo akutna tubulna nekroza (zaradi ledvične ishemije ali delovanja nefrotoksičnih snovi), vaskulitisi in glomerulonefritisi, akutni procesi v tubulointersticiju in zapora velikih ledvičnih žil. Zapora votlega sistema sečil je lahko na nivoju sečevoda, sečnega mehurja ali sečnice.

Na diagnozo AOL pomislimo po zbranih anamnestičnih podatkih, kliničnem pregledu, pregledu uporabe zdravil, laboratorijskih podatkih in slikovnih metodah, poslužujemo pa se tudi ledvične biopsije. AOL je pogosto asimptomatska, glede na vzrok pa se lahko kaže z različnimi kliničnimi znaki. Pojavita se lahko oligurija (količina izločenega seča je manjša od 400 ml/dan) ali anurija (količina izločenega seča je manjša od 100 ml/dan), motnje elektrolitskega in kislinsko-baznega ravnovesja. Zdravimo jo vzročno in podporno. Ob pojavu uremičnega sindroma, odporne hipervolemije, hiperkaliemije in metabolne acidoze se kot nadomestno zdravljenje uporablja hemodializa (1, 2).

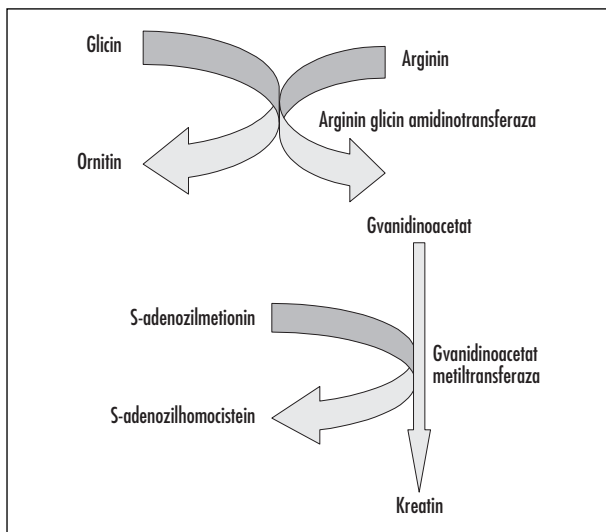
Kreatin nastaja v naših telesih v jetrih, ledvicah in trebušni slinavki iz aminokislin glicina in arginina (slika 1) (3). Preko krvi se nato prenese v tkiva, ki imajo veliko potrebo po energiji. Največ ga najdemo v mišičnih celicah (več kot 95 %), možganih, očeh, ledvicah in modih. Njegova funkcija v celicah je povečanje zaloge fosfokreatina, ki je nujno potreben za vzdrževanje homeostaze adenozin trifosfata (angl. *adenosine 5'-triphosphate*, ATP) v celicah. ATP predstavlja kratkotrajno zalogo energije mišične celice, ki je tako odpornejša na hitra nihanja po potrebah energije in posledično poškodbe in celično smrt (3, 4). Kemična reakcija pretvorbe kreatina je prikazana v enačbi 1:



kjer je H^+ vodikov ion in ADP adenozin 5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*).

Kreatin in fosfokreatin se neencimsko prenavljata v kreatinin. Kreatin v telo vnašamo tudi z uživanjem mesa in mesnih izdelkov, kar predstavlja 50 % zalog kreatina. Zaradi vloge

pri shranjevanju energije in posledične povečane mišične moči ob kratkotrajnih, a intenzivnih obremenitvah je še posebej priljubljen pri športnikih, ki ga uporabljajo kot prehran-



Slika 1. Nastajanje kreatina v telesu.

ski nadomestek v obliki praška kot kreatin monohidrat in kreatin etil ester (3, 4).

Do sedaj so bile objavljene številne raziskave o varnosti pripravkov kreatina. Objavljene pa so bili tudi primeri bolnikov, pri katerih so se pojavili stranski učinki uživanja pripravkov kreatina, med njimi tudi AOL. Primer predstavlja mladega športnika, boksarja, z AOL, ki bi lahko nastopila kot posledica uživanja kreatina.

PRIKAZ PRIMERA

Osemnajstletni bolnik je bil sprejet na Kliniko za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi en mesec trajajočih bolečin obojestransko ledveno. Zadnje tri mesece pred sprejemom je imel pogoste glavobole, slabosti in bolečine v mišicah. Zadnji mesec se je pojavila bolečina obojestransko ledveno, ki je trajala 2–3 dni. Takrat ni opazil sprememb v odvajanju seča, pekočih mikcij ni imel, povišane telesne temperature si ni nameril. Užival je veliko tekočin, po čemer so se bolečine umirile. Nato se je pojavila bolečina okrog popka in pasasto po zgornjem delu trebuha, širila se je ledveno obojestransko. Občutil je slabost, sililo ga je na bruhanje, pojavil se je močan glavobol, večkrat je odvajal tekoče blato, nameril si je povišano telesno temperaturo do 38 °C in odvajal je manj seča. Zaradi bole-

čin je zaužil 1 tableto (tbl) paracetamola, 2 tbl acetilsalicilne kisline in 1 tbl NSAR (nesteroidni antirevmatik). Zadnja tri leta je redno treniral boks, zadnji mesec je bil na treningih manj pogosto. Užival je prašek kreatina v nizki vzdrževalni dozi (10 čajnih žličk v treh mesecih, 1 čajna žlička je približno 5 g kreatina). Dnevno je popil približno 2 l tekočine, oteklina ni opazal. Zaradi občasnih bolečin v mišicah je jemal tbl paracetamola, NSAR skupno samo 2 tbl. V družini ni bilo bolezni ledvic. Alergij ni navajal.

Ob sprejemu je bil blago bolečinsko prizadet, orientiran, letom primerno razvit in prehranjen, evpnoičen, subfebrilen (37,3 °C), anikteričen, acianotičen, koža je bila topla, suha, primerne turgorja, periferne bezgavke niso bile povečane, krvni tlak je bil izmerjen 130/85 mmHg, telesna teža 72,5 kg. Nad pljuči so bili obojestransko slišni posamezni bazalni inspiratorni poki. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna, slišen je bil tih sistolni šum levo parasternalno. Trebuh je bil v nivou prsnega koša, mehak, palpatorno občutljiv okoli popka in obojestransko ledveno. Periferni pulzi so bili simetrično tipni, periferni edemi niso bili prisotni.

EKG je pokazal sinusni ritem s frekvenco 80/min, intermediarno srčno os, PQ-doba 0,12 s, QT-doba 0,34 s, brez motenj ritma ali znakov za obremenitev.

V laboratoriju ob sprejemu v kompletni krvni sliki in razmazu ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti, v biokemičnih preiskavah je bila zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (25 mg/l), sedimentacije eritrocitov (40 mm/h), močno zvišane vrednosti dušičnih retentov (kreatinin 1,189 μ mol/l, sečnina 14,5 mmol/l), ocenjena GF po enačbi MDRD-raziskave je bila 5 ml/min/1,73 m². Vrednosti elektrolitov (kalij, natrij, klor, kalcij, fosfat) in kislinsko-baznega ravnotežja so bile normalne, prav tako vrednosti parathormona, vitamina D, folata, krioglobulinov, komplementa in celokupnih protiteles, krožečih, cirkulirajočih imunskih kompleksov, označevalcev tumorjev, jetrnih testov, mioglobina, lipoproteinov ter serumskih proteinov.

Odvzet je bil vzorec krvi za določitev anti-streptolizinskega testa (ASL), protiteles proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), jedrnim antigenom (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA), deoksiribonukleinski kislini (anti-DNA) in antigenom glomerulne bazalne membrane (anti-GBM), ki so bili vsi, razen zmerno povišanih vrednosti ASL, negativni.

Izvid enkratnega vzorca seča je bil normalen. V 24-urnem seču je bila prisotna blaga proteinurija (0,25 g/2.100 ml seča). Vzorec seča na kvalitativno kulturo seča (po Sanfordu) je ostal sterilan.

Ultrazvok (UZ) trebuha je pokazal povečani ledvici, parenhim primerne debeline, hiper ehogen, brez znakov za zastoj. UZ srca je pokazal normalen izvid. V mejah normale je bil tudi izvid rentgenskega slikanja pljuč in srca.

Ob vztrajanju povišanih vrednosti dušičnih retentov, navajanju bolečin v trebuhu, siljenja na bruhanje je bil bolnik zaradi potrebe po hemodializi (HD) premeščen na Oddelek za nefrologijo Klinike za interno medicino. Vstavili smo mu dvolumenski dializni kate-ter v desno notranjo jugularno veno, preko katerega smo izvedli dve bikarbonatni HD na dializatorju s sintetično necelulozno visoko prepustno membrano iz poliamida površine 1,4 m². Pretok krvi med HD je bil 200 ml/min. Vsaka HD je trajala tri ure, ob priklupu na prvo smo ugotavljali povišane vrednosti krvnega tlaka (160/100 mmHg), ki so se med HD počasi

nižale (151/93 mmHg). Centralni venski tlak (CVT) pred prvo HD je bil 9 cmH₂O, ultrafiltracija je znašala 800 ml. Laboratorijske vrednosti elektrolitov so bile pred HD in po njej v območju normalnih vrednosti, vrednost dušičnih retentov pa so upadle za 40 %. Pred začetkom druge HD je znašal CVT 5 cmH₂O, ultrafiltracija ni bila potrebna, vrednosti krvnega tlaka so bile stabilne (okrog 137/84 mmHg). Laboratorijske vrednosti elektrolitov so bile tudi tokrat pred HD in po njej v območju normalnih vrednosti, vrednost dušičnih retentov pa je ponovno upadla za 40 %.

Bolnik je vse dni bolnišničnega zdravljenja odvajal primerne količine seča (količine so se gibale od 2.450 do 1.800 ml/24 ur), ob tem so bila nihanja telesne teže minimalna (od 72,5 kg do 71,3 kg). Očistek kreatinina kot ocena GF v 24-urnem seču po dveh dializnih postopkih je bil sicer še vedno zmanjšan (37 ml/min; referenčna vrednost 80–120 ml/min). Po dveh HD smo opazili klinično in laboratorijsko izboljšanje stanja, po desetih dneh bolnišničnega zdravljenja je bila vrednost sečnine normalna (6,6 mmol/l), vrednost kreatinina pa zmerno zvišana (145 μ mol/l). Bolnika smo brez kliničnih znakov bolezni odpustili. Na kontrolnem pregledu čez 14 dni bolnik ni navajal nobenih težav, vrednosti dušičnih retentov so bile že v mejah normale. Svetovana mu je bila popolna opustitev uživanja kreatina in ostalih beljakovinskih pripravkov.

RAZPRAVA

Kreatin nastaja v celicah jeter, ledvic in trebušne slinavke. V telo ga vnašamo tudi s hrano živalskega izvora. Uživanje pripravkov kreatina povzroča povečanje mišične moči, predvsem pri kratkotrajnih (do 60 s), fizično težjih obremenitvah, zato je še posebej priljubljen pri športnikih, ki ga uživajo kot prehranski dodatek. Znano je, da na Nizozemskem uživa pripravek kreatina kar 3,2 % obiskovalcev fitness centrov. Za Slovenijo točnih podatkov nimamo, lahko pa sklepamo, da so številke primerljive z ostalimi evropskimi državami. Še posebej so pripravki kreatina priljubljeni med t. i. bodybilderji. Kreatin ni na listi prepovedanih substanc, velja za neškodljivega in je lahko dosegljiv. Imel naj bi

pozitiven vpliv na nekatere nevrodegenerativne motnje, mišično skeletne bolezni in okvare mitohondrijev (4–12).

Kreatin se nalaga v skeletnih mišicah in izloča večinoma preko ledvic. Uživa se po posebnem režimu. Priporočeni so večji začetni odmerki, ki hitro zvišajo koncentracijo kreatina v serumu in povzročijo večji privzem kreatina v skeletno mišične celice. Po podatkih, dostopnih v strokovni literaturi, naj bi posledično prišlo do povečanja mišične mase že po petih dneh jemanja pripravkov kreatina. Porast telesne mase ob začetnem uživanju večjih odmerkov kreatina (5 g kreatina štirikrat dnevno) pa bi lahko povezali tudi z zadrževanjem vode v telesu (13, 14). Sledi vzdrževalna faza, kjer so odmerki manjši (3 g kreatina enkrat dnevno), vendar se uživajo dlje časa, tudi več mesecev. Priporočljivo je uživanje kreatina istočasno s hrano ali pijačo, bogato z ogljikovimi hidrati, saj izločanje insulina, ki ga sproži vsebnost ogljikovih hidratov, še dodatno pripomore k shranjevanju kreatina v celice skeletnih mišic (3, 13).

V zadnjih letih je bilo objavljenih več raziskav o varnosti uživanja kreatina. V medijih so se namreč pojavljale trditve, da pripravki kreatina povzročajo mišične krče, poškodbe mišic in okvaro ledvic (13, 14).

Prehrana, bogata z aminokislinami, obremenjuje delovanje ledvic. Pri ljudeh z znano ledvično boleznijo je opisano slabšanje ledvične funkcije po uživanju pripravkov kreatina (12). Nasprotno, pri zdravih prostovoljcih škodljivega vpliva kreatina na ledvično funkcijo raziskave niso potrdile. Robinson s sodelavci je že leta 2000 objavil raziskavo na 48 zdravih prostovoljcih, ki so uživali preparat kreatina po predvideni shemi (začetna doza 5 g kreatina štirikrat dnevno 5 dni, nato vzdrževalna doza 3 g kreatina enkrat dnevno 8 tednov). Opažali so porast serumske koncentracije kreatinina 6 tednov po začetku uživanja kreatina, vendar so bile vrednosti še v območju normalnih. Drugih kliničnih in laboratorijskih znakov, ki bi kazali na ledvično okvaro, niso ugotovili. Zaključili so, da uživanje kreatina v predvidenih začetnih in vzdrževalnih odmerkih ne ogroža zdravja (13). V naslednjih letih so v raziskavah, v katere so bili vključeni zdravi, mladi ljudje, ki so se zmerno ali profesionalno ukvarjali s športom, preučevali vpliv

kreatina na mišično moč in ledvično funkcijo. Povečanja mišične moči niso potrdili, ugotovili pa so porast serumske koncentracije kreatinina in zmanjšanje GF. Slednje so pripisali zgolj ne-encimskemu razpadu kreatina v kreatinin in oceni GF z enačbo na osnovi vrednosti serumskega kreatinina (7, 11, 12). Do enakih zaključkov sta leta 2011 prišla tudi Velema in de Ronde, ki sta opisala primer mladega moškega, pri katerem so teden dni po vsakodnevnem uživanju kreatin etil estra in beljakovinskih napitkov ter štirikrat tedensko 1,5 ure trajajočih treningih za moč ugotavljali zvišane vrednosti dušičnih retentov. Moški je bil anamnestično brez težav, klinični pregled in preiskava vzorca seča nista pokazala bolezenskih sprememb. Teden dni po opustitvi uživanja kreatina in beljakovinskih napitkov so bili kontrolni laboratorijski izvidi dušičnih retentov normalni, zato so zvišane vrednosti dušičnih retentov povezovali s pretvorbo kreatina v kreatinin in ne s poslabšanjem ledvične funkcije (4). V raziskavah, kjer so za oceno GF uporabili cistatin C, upada GF ob uživanju kreatina niso beležili, opazili pa so neznačilen porast koncentracije albuminov v seču. Kljub temu da okvare delovanja ledvic niso potrdili, so zaključili, da je potrebna previdnost pri uporabi kreatina pri ljudeh z znanim tveganjem za ledvično bolezen (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, zmanjšana GF) oz. pri tistih s predhodno znano ledvično boleznijo (14).

Kljub spodbudnim rezultatom raziskav, ki govorijo v prid varnosti uživanja kreatinskih pripravkov, pa v strokovni literaturi najdemo tudi zapise raziskav, ki povišanja dušičnih retentov ob uživanju kreatina niso opisovali zgolj kot posledico presnove kreatina v kreatinin. Že leta 1998 sta Pritchard in Kalra poročala o primeru ledvične okvare ob uporabi pripravkov kreatina. Pri bolniku s prej znano ledvično boleznijo (fokalno segmentno glomerulosklerozo z večkratnimi zagoni nefrotskega sindroma), ki je bila ob terapiji s ciklosporinom v remisiji, sta na kontrolnem pregledu ugotavljala poslabšanje ledvične funkcije s porastom serumske koncentracije kreatinina in upadom očistka kreatinina. Skrbna anamneza je potrdila sedemtedensko uživanje pripravkov kreatina. Ob takojšnjem prenehanju uživanja kreatina so se vrednosti serumske

koncentracije kreatinina in očistka kreatinina v mesecu dni vrnilo v meje normalnih vrednosti. Avtorja sta upad ledvične funkcije povezala z možnostjo toksičnega učinka kreatina tudi na tubule nefronov (15). Drugi avtorji so poročali o pojavu akutnega fokalnega intersticijskega nefritisa in akutne tubulne poškodbe pri bolnikih, ki predhodno niso imeli ledvične bolezni. Ledvična funkcija se je po prekinitvi uživanja kreatina normalizirala (16). Thorsteinsdottirjeva je s sodelavci opisala primer mladega, zdravega moškega, ki se je ukvarjal z bodybuildingom in je užival različne prehranske dodatke za povečanje mišične moči, med drugim tudi kreatin. Opažali so pojav neoligurične akutne ledvične odpovedi, arterijske hipertenzije in proteinurije, ledvična biopsija je potrdila akutni intersticijski nefritis. Ledvična funkcija se je po ukinitvi vseh pripravkov hitro izboljšala in popolnoma normalizirala. Zaključili so, da je bil akutni intersticijski nefritis posledica uživanja kreatina (6). Tudi Taner s sodelavci je predstavil primer zdravega, mladega moškega, ki se je ukvarjal z bodybuildingom in užival kreatin. Zdravniško pomoč je poiskal zaradi slabosti, bruhanja in bolečin v trebuhu. Klinično so ugotavljali povišan krvni tlak in občutljiv trebuh, v laboratoriju pa povišane dušične retente in blago proteinurijo (v 24-urnem seču je znašala 284 mg). Biopsija ledvice je potrdila akutno tubulno nekrozo. Mesec dni po prenehanju uživanja kreatina so se vrednosti krvnega tlaka, dušičnih retentov in proteinurije vrnilo na normalno (17).

Pri našem 18-letnem bolniku, ki je zbolel z bolečino v trebuhu, slabostjo, glavobolom, povišano telesno temperaturo, odvajanjem tekočega blata in zmanjšano količino izločenega seča, smo klinično in laboratorijsko potrdili AOL. Ob vsej podporni terapiji, vključno s hemodializo, smo opažali prehod v polurično fazo ledvične okvare in kasneje popolno

izboljšanje ter normalizacijo ledvičnega delovanja. Zaradi starosti bolnika, možnih zapletov in hitrega izboljšanja kliničnega stanja se za ledvično biopsijo nismo odločili. Kot možen vzrok AOL smo izključili avtoimunska obolenja, pomembno okužbo, zmanjšano prekrvitev ledvic in zaporo votlega sistema sečil, nismo pa mogli izključiti morebitnega toksičnega vpliva uživanja kreatina ali zaužitih zdravil na delovanje ledvic. Zaradi etičnih zadržkov in možnosti pojava hudih zapletov se za poskus obremenitve bolnika s kreatinom nismo odločili. Glede na dostopno literaturo in rezultate raziskav, opravljenih na temo uživanja kreatina in odpovedovanja ledvične funkcije, smo bolniku svetovali popolno opustitev uživanja kreatina in ostalih beljakovinskih pripravkov. Na podlagi anamneze in kliničnega statusa smo AOL mladega boksarja razložili s kombinacijo prerenalne (dehidracija, febrilnost) in renalne ledvične odpovedi. Kot vzrok renalne, intrinzične ledvične odpovedi pa dopuščamo tudi stranski učinek uživanja kreatinskih pripravkov.

ZAKLJUČEK

Zaradi stremenja k boljšim rezultatom in večji vzdržljivosti se športniki vedno pogosteje poslužujejo različnih pripravkov, ki naj bi jim omogočali boljše rezultate. Nekatere od teh snovi so zaradi svoje škodljivosti na listi prepovedanih substanc – t. i. doping. Snovi, ki niso na tej listi, veljajo za varne ob uporabi v predvidenih odmerkih. Kljub temu pa v strokovni literaturi zasledimo poročila o hudih stranskih učinkih ob uživanju takih snovi. Predstavili smo primer bolnika, mladega boksarja z AOL. Ob izključitvi številnih vzrokov, ki lahko privedejo do AOL, smo pomislili tudi na možnost, da je AOL povzročilo uživanje kreatina, ki sicer v literaturi kljub nekaterim opisanim primerom še vedno velja za neškodljivega.

LITERATURA

1. Palevsky PM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). In: Basow DS, ed. UpToDate [internet]. The Netherlands; c2012 [citirano 2011 Nov 12]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/definition-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=acute+renal+failure&selectedTitle=2-150/
2. Ponikvar R. Akutna okvara ledvic. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. Bolezni ledvic. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 9–17.

3. Persky AM, Brazeau GA, Hochhaus G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42 (6): 557–74.
4. Velema MS, de Ronde W. Elevated plasma creatinine due to creatine ethyl ester use. *Neth J Med.* 2011; 69 (2): 79–81.
5. Lopez RM, Casa DJ, McDermott BP, et al. Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J Athl Train.* 2009; 44 (2): 215–23.
6. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Ren Nutr.* 2006; 16 (4): 341–5.
7. Cancela P, Ohanian C, Cuitiño E, et al. Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football players. *Br J Sports Med.* 2008; 42: 731–5.
8. The World Anti-Doping Code; The 2011 prohibited list international standard [internet]. World Anti-Doping Agency; c2010 [citirano 2011 Nov 15]. Dosegljivo na: http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/To_be_effective/WADA_Prohibited_List_2011_EN.pdf
9. The EFSA Journal. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses Question number EFSA-Q-2003-125. *EFSA Journal* [internet]. 2004 [citirano 2011 Nov 16]; 36: 1–6. Dosegljivo na: <http://www.efsa.europa.eu/it/scdocs/doc/36.pdf>
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increase in physical performance during short-term, high intensity, repeated exercise bouts (ID 739, 1520, -1521, 1522, 1523, 1525, 1526, 1531, 1532, 1533, 1534, 1922, 1923, 1924), increase in endurance capacity (ID 1527, 1535), and increase in endurance performance (ID 1521, 1963) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011; 9 (7): 2303.
11. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB, et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 103 (1): 33–40.
12. Armentano MJ, Brenner AK, Hedman TL, et al. The effect and safety of short-term creatine supplementation on performance of push-ups. *Mil Med.* 2007; 172 (3): 312–7.
13. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, et al. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med.* 2000; 34 (4): 284–8.
14. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, et al. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids.* 2011; 40 (5): 1409–18.
15. Pritchard NR, Kalra PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1252–3.
16. Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N Engl J Med.* 1999; 340 (10): 814–5.
17. Taner B, Aysim O, Abdulkadir U. The effects of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. Case report. *NDT Plus.* 2011; 4: 23–4.

Prispelo 12. 1. 2012

Grega Kragelj¹

Prekomerno prehranjena gospa z modricami

V ambulantno nujne medicinske pomoči pride 45-letna gospa, ki pove, da v zadnjem času ob vsakem malo močnejšem pritisku dobi modrico. Gospa je na pogled prekomerno prehranjena, vendar opazite, da je maščoba razporejena predvsem na zgornjem delu telesa, na obrazu, vratu in trebuhu, roke in noge pa so nesorazmerno suhe. Na trebuhu ima lividno rdeče strije, po rokah in nogah pa številne modrice. V statusu najdete povišan krvni tlak vrednosti 180/100, drugih posebnosti pa ne najdete. Gospa nima nobene redne terapije.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere spremembe v osnovnem laboratoriju bi pričakovali?
3. Katera snov povzroča opisano klinično sliko?
4. Katere patološke spremembe lahko izločajo te snovi?
5. Kaj bi pri gospe bil prvi diagnostični korak poleg natančne anamneze in statusa?
6. S katerim testom bi nadaljevali diagnostiko, če bi bil test v odgovoru na vprašanje št. 5 pozitiven?
7. Pri gospe ste potrdili vašo delovno diagnozo. Na katero pomembno vprašanje pa kljub pozitivnemu testu še vedno ne veste odgovora? Kaj bi naredili?
8. Za najpogostejši možnosti, ki ste ju navedli kot odgovor na vprašanje št. 4 navedite ustrezno terapijo.
9. Ali bi gospejino klinično sliko lahko povzročila tudi zdravila? Če da, katera?

Pravilni odgovori so na naslednji strani.

¹ Grega Kragelj, abs.med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

Odgovori

1. Cushingov sindrom.
Opomba: Cushingova bolezen ni pravilno, ker iz statusa ne morete vedeti, kje je okvara.
2. Povišana glukoza, znižan kalij, zvišan kalcij.
Opomba: Seveda niso nujno prisotne vse naštete spremembe. Pogosto ni prisotna nobena od teh.
3. Kortizol, posredno adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) ali adrenokortikotropnemu tumorju podobni peptidi, kortikoliberin (angl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH).
4. Tumor hipofize, tumor nadledvične žleze, tumorji hipotalamusa, drugi tumorji (drobno-celični tumor pljuč, karcinoid itd.).
5. 1 mg deksametazonski test.
6. Dvodnevni 2 mg deksametazonski test.
7. Treba je ugotoviti, ali je Cushingov sindrom od ACTH odvisen ali neodvisen. Izmerimo koncentracijo ACTH. Če je ACTH pod spodnjo mejo določljivosti, pomislimo na avtonomno izločanje kortizola. Iščemo vzroke v nadledvičnici in opravimo slikovno diagnostiko (računalniška tomografija ali magnetnoresonančno slikanje).
Če je koncentracija ACTH povečana ali normalna, gre za ACTH odvisno obliko, ki je lahko centralnega ali ektopičnega izvora. Med njima razlikujemo z 8 g dvodnevnim deksametazonskim testom. V primeru Cushingove bolezni bo ACTH znižan vsaj na 50% izhodne koncentracije.
8. Tumor hipofize – nevrokirurg. Tumor nadledvičnice – urolog.
9. Glukokortikoidi.

Saša Ilovár¹

Gospa z mravljinčci v prvih treh prstih na roki

V ambulantno družinskega zdravnika pride 51-letna gospa, ki jo skrbi, kaj pomeni mravljinčenje in špikanje v prvih treh prstih desne roke, ki ga opaza že dobra dva meseca. Začelo se je z blažjim občasnim mravljinčenjem teh prstov. V zadnjih dveh tednih se ji je začelo dogajati, da jo mravljinčenje z bolečino v teh prstih ponoči celo zbudi iz spanca. Če nekaj sekund stresa roko, bolečina mine in lahko zaspi nazaj. Pravi, da se s fizično aktivnostjo bolj malo ukvarja, rada pa šiva gobeline, kar je bila njena pogosta prostočasna aktivnost, ki pa jo je v zadnjem času opustila, saj je opazila, da so se ji težave večkrat pojavile, kadar je nekaj časa šivala gobeline. Gospa dela kot čistilka in je opazila, da se ji tudi pri delu v zadnjem času mravljinčenje in zbadanje v prvih treh prstih desne roke večkrat pojavita. Ima občutek, kot da ima slabšo moč v palcu, kazalcu in sredincu desne roke in nesiguren prijem – kakšna stvar ji med delom tudi pade iz rok, prav tako pri domačih opravilih, ravno zjutraj je razbila skodelico. Tudi gumb na srajci si je zjutraj s težavo zapela.

Sicer se že štiri leta zdravi zaradi sladkorne bolezni tipa 2, zaenkrat zadovoljivo s peroralnimi antidiabetiki, in ima revmatoidni artritis. Opazimo, da je gospa prekomerno prehranjena.

Vprašanja

1. Na katero bolezen bi pomislili ob opisanih anamnestičnih podatkih?
2. Na katere diferencialne diagnoze lahko pomislite pri gospe?
3. Na kaj boste pozorni pri kliničnem pregledu? Katere teste boste izvedli?
4. Kaj bi bil naslednji diagnostični korak poleg natančne anamneze in statusa?
5. Pri gospe potrdite vašo delovno diagnozo. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Pravilni odgovori so na naslednji strani.

¹ Saša Ilovár, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sasa.ilovar@gmail.com

Odgovori

1. Na sindrom zapestnega prehoda – utesnitev medianega živca.
2. Pomislimo na artritis zapestja ali palca, diabetično nevropatijo, poškodbo ali vnetje mišic, vezi ali tetiv ipd.
3. Posebej pozorni bomo na nevrološki status zgornjih okončin, pri katerem lahko opazimo moteno zaznavo za lahek dotik in temperaturo v prvih treh prstih desne roke. Izvedli bomo Tinellov test (test udarjanja – poklep, tapkanje s prsti nad medianim živcem na mestu zapestnega prehoda) in Phalenov test (test upogiba zapestja – pacientu rečemo, naj razprti dlani za minuto močno stisne skupaj, tako da sta v dorzalni fleksiji za 90°).
4. Napotitev na elektrofiziološke preiskave – meritve prevajanja po perifernem živcu (*n. medianus*) in elektromiografija.
5. Zdravljenje je lahko vzročno, če težave niso preveč moteče. Poskrbeti je potrebno za to, da sta revmatoidni artritis in sladkorna bolezen primerno vodena z zdravlili, kar lahko zmanjša simptomatiko utesnitve zapestnega prehoda. Bolnica naj čim bolj zmanjša obremenitve rok. Čez noč naj si namešča opornico, ki zapestje vzdržuje v nevtralnem položaju, prsti pa so prosto gibljivi. Lahko ji predpišemo kakšen nesteroidni antirevmatik ali diuretik. Včasih lahko zdravimo sindrom zapestnega prehoda z injiciranjem steroidov v zapestje. Če konzervativno zdravljenje ni uspešno, bomo morali gospo napotiti k kirurgu, ki se ukvarja s problematiko utesnitve zapestnega prehoda. Ob jasnih kliničnih znakih in elektrofizioloških meritvah se kirurgi relativno hitro odločijo za operativni poseg, pri katerem mediani živec razbremenijo. Glede na raziskave zadnjih let je popolna poprava poškodovanega živca verjetna predvsem pri zgodnjih oblikah utesnitve. Pri napredovalih oblikah je možno, da se bodo izboljšali simptomi bolečine, celovito pa se živec popravi le v redkih primerih.

130

Komentar prof. dr. D. B. Voduška (Katedra za nevrologijo MF UL)

Bolnica je nazorno prikazana. Klinična slika sindroma zapestnega prehoda pri pacientki je »klasična«. Velja pa opozoriti, da dejansko večina podobnih bolnikov nima niti sladkorne bolezni (ki bi bila razlog za večjo »občutljivost« živčevja), niti kakšne druge bolezni (ki bi bila jasno določljiv vzrok za utesnitev medianega živca v zapestju – kot so to na primer vnetno prizadeti sklepi v poteku zapestnega prehoda pri artritisu).

To nas vodi v konceptualno razlikovanje med »sindromom zapestnega prehoda (SZP) kar tako« (recimo: idiopatsko obliko) in pa drugimi boleznimi, ki so patogenetsko povezane s SZP. SZP bomo skratka diagnosticirali na podlagi klinične slike in elektrofizioloških (in/ali) ultrazvočnih značilnosti prizadetosti medianega živca v zapestju, potem pa se bomo vprašali, ali ima morda bolnik kakšno osnovno bolezen, ki je SZP povzročila ali sprožila.

Zaradi jasnosti razmišljanja je razlikovanje med »idiopatsko« in »simptomatsko« obliko SZP koristno, se pa v praksi na tako jasen način praviloma ne izpostavi. Pri »idiopatski« obliki – kjer ne dokažemo jasne osnovne bolezni, si razlagamo, da gre za konstitutivno ožji zapestni prehod z dodatno utesnitvijo na račun sprememb na »kronično preobremenjenih« kitah, ki potekajo v zapestnem prehodu in ki zaradi kroničnih vnetnih sprememb postanejo zadebeljene.

Pri samem diferencialno diagnostičnem razmisleku o naravi prizadetosti imamo dve poti. Če gremo po klasični poti nevrološkega razmisleka, bi pri konkretni bolnici najprej opredelili pomen mravljinčenja. Mravljinčenje je (nevrološki) simptom in je praviloma znanilec draženja/okvare senzornega živčevja (in to ne glede na to, ali je vzrok okvare živčevja metabolen ali mehanski). Načelno pri obravnavani gospe torej najprej opravimo »diferencialno diagnozo« simptomov in znakov nevrološke prizadetosti; torej ali gre za okvaro medianega živca v zapestju ali proksimalno, oziroma za okvaro (šeste, sedme?) vratne korenine, ali morda za okvaro hrbtnenjače ali še »višje« v živčnem sistemu? Glede na to, da je mravljinčenje v distribuciji

medianega živca, se hitro lahko odločimo, da je verjetnejša prizadetost medianega živca, saj bi bilo tipično mravljinčenje pri okvari druge živčne strukture drugače razporejeno.

Druga pot je pot prepoznavanja »vzorca« (Gestalt) bolezni. Skratka, prepoznavanja »celostne slike« SZP, kot se le-ta značilno pojavlja. (Metafora je prepoznavanje velike črne limuzine s trikrako zvezdo kot mercedesa – kar zmorejo hitro tisti, ki poznajo avtomobilske znamke; drugi morajo iti po dolgi poti iskanja znamk velikih osebnih vozil in njihovih oznak). »Vzorec« značilen za SZP sestavlja NOČNA in JUTRANJA bolečina in mravljinčenje v roki, ki se prehodno ublaži s stresanjem rok. (Glede na pogostnost SZP v šali rečem študentom, da je nočno in jutranje mravljinčenje rok SZP, dokler ne dokažemo drugače.)

Ko se torej odločimo, da gre pri bolniku najverjetneje za SZP, podkrepimo (delovno) diagnozo okvare medianega živca distalno (oziroma v zapestju) z elektrofiziološko diagnostiko (dandanes tudi UZ). Potem pa se moramo vprašati, ali ima bolnik kakšen konkreten vzrok utesnitve živca. Končna diagnoza pri individualnem pacientu bo torej bodisi samo sindrom zapestnega prehoda, ali pa na primer sindrom zapestnega prehoda pri bolniku z revmatoidnim artritisom, sladkorno boleznijo, akromegalijo, itd.

Ad 4) Praviloma za podkrepitev diagnoze sindroma zapestnega prehoda zadostujejo meritve prevajanja po perifernih živcih. Elektromiografijo s pomočjo igelne elektrode opravimo izjemoma, kadar je prizadetost zelo težka ali pa je klinična slika netipična.

NOV NAČIN ZA PREPREČEVANJE INVAZIVNIH PNEVMOKOKNIH BOLEZNI PRI ODRASLIH



Prevenar 13

...Prvo in edino konjugirano pnevmokokno cepivo za odrasle, stare 50 let in več^{1,2}

• pokriva več kot 80 % serotipov, odpornih proti antibiotikom.³

- je edino konjugirano pnevmokokno cepivo, indicirano za uporabo pri otrocih in odraslih, ki ustvari imunski spomin.^{1,2}
- je mogoče uporabiti pri še necepljenih odraslih ali pri predhodno imuniziranih s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVLJA

PREVENAR 13 suspenzija za injiciranje, cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

Sestava in oblika zdravila: En odmerek (0,5 ml) vsebuje pnevmokokne polisaharide serotipa 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, ki so konjugirani na nosilni protein CRM₁, in adsorbirani na aluminijev fosfat. **Indikacije:** Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 tednov do 17 let. Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih bolezni, ki jih povzroča *S. pneumoniae* pri odraslih, starih 50 let in več. **Odmernik in način uporabe:** Sheme cepljenja s cepivom Prevenar 13 morajo temeljiti na uradnih priporočilih. Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Priporočljivo je, da se cepljenje pri dojenčkih, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 13, dokonča s cepivom Prevenar 13. Dojenčki, stari od 6 tednov do 6 mesecev: V osnovni shemi s tremi odmerki priporočeno cepljenje sestavljajo štiri odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med cepljenjem s posameznim odmerkom mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s tretjim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca. Predhodno necepljeni dojenčki in otroci, stari 7 mesecev ali starejši: Dojenčki, stari od 7 do 11 mesecev, prejmejo dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj en mesec. Cepljenje s tretjim odmerkom je priporočljivo v drugem letu življenja. Otroci, stari od 12 do 23 mesecev, prejmejo dva odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj dva meseca. Otroci, stari od 2 do 17 let, prejmejo en odmerek po 0,5 ml. Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 za dojenčke in otroke, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar 7-valentno (serotipi *S. pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F) cepivo Prevenar 13 vsebuje istih 7 serotipov kot cepivo Prevenar na istem nosilnem proteinu CRM₁. Pri dojenčkih in otrocih, pri katerih se je cepljenje začelo s cepivom Prevenar, se lahko preide na cepivo Prevenar 13 kadarkoli med shemo. Majhni otroci (12-59 mesecev), ki so popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim), morajo prejeti en 0,5 ml odmerek cepiva Prevenar 13 za sprožitve imunskih odgovorov na 6 dodatnih serotipov. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega). Otroci (5 do 17 let) lahko prejmejo enkratni odmerek cepiva Prevenar 13, če so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki cepiva Prevenar. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega). Odrasli, stari 50 let in več: En sam odmerek. Potreba po ponovnem cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana. Ne glede na to, ali je bil bolnik predhodno že cepljen proti pnevmokokom, je v primeru priporočljive uporabe 23-valentnega polisaharidnega cepiva naprej treba dati cepivo Prevenar 13. Način uporabe: Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto injiciranja anterolateralni predel stegna (mišica vastus lateralis), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilne učinkovine, katerokoli pomožna snov ali davčni toksoidi. Kot pri drugih cepivih je treba tudi cepljenje odložiti pri otrocih, ki imajo hudo akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Blajša okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitve cepljenja. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Cepivo Prevenar 13 se ne sme aplicirati intravaskularno. Dajanje cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti osebno opazovanje in zdravniški nadzor, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo. S tem cepivom v obliki intramuskularne injekcije ne smemo cepljati posameznikov s trombocitopenijo ali kako drugo motnjo strjevanja krvi, pri kateri je intramuskularno dajanje kontraindicirano. Cepivo se sme dati subkutano, če je korist cepljenja znatno večja od možnega tveganja. Kot velja tudi za druga cepiva, je možno, da cepivo Prevenar 13 pred pnevmokoknimi boleznimi ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb. Pri posameznikih z oslabiljeno imunsko odzivnostjo je imunski odziv po aktivni imunizaciji lahko slabši. Podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Prevenar 13 pri specifičnih skupinah imunsko oslabiljenih posameznikov še niso na voljo, zato se potrebo po cepljenju pretehta individualno. Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Uporaba konjugiranega cepiva proti pnevmokokom ne nadomesti uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, starih ≥ 2 leti, saj tudi cepljenje odloži pri otrocih, ki imajo hudo akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Blajša okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitve cepljenja. Če posebej tisti s respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojave anafilije in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučnega delovanja. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, se cepljenje ne sme izpustiti ali odložiti. Za serotipe, ki jih vsebuje cepivo, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa manjša kot zaščita pred invazivnimi boleznimi. Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 skupaj s cepivom Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV-Hib) je stopnja vročinskih reakcij podobna kot pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) in cepiva Infanrix hexa; v kliničnih študijah pri otrocih so pri sočasni uporabi 7-valentnega cepiva skupaj s cepivom Infanrix hexa pogostejše poročila o zvišani telesni temperaturi > 38 °C v primerjavi z uporabo cepiva Infanrix hexa samega. Pri otrocih z napadi krčev ali z anamnezo predhodnih vročinskih krčev in tistih, ki prejmejo cepivo Prevenar 13 skupaj s cepivom proti ošpicam, škrlatu in celim celicam, je treba ustrezno zdraviti zvišane telesne temperature. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Cepivo Prevenar 13 se lahko uporablja skupaj s katerikoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv s cepivom proti davici, tetanusu, z oskuliranim cepivom proti ošpicam, škrlatu in celim celicam, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom proti hepatitisu B, s cepivom proti meningokokom serološke skupine C, s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom. Otroci, stari od 6 do 17 let: Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi trenutno niso na voljo. Odrasli, stari 50 let in več: Cepivo Prevenar 13 se lahko daje sočasno s sezonskim trivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi. Sočasna uporaba z drugimi cepivi ni raziskana. Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta. Sočasno dajanje cepiva Prevenar 13 in 23-valentnega polisaharidnega cepiva ni bilo raziskano. **Ploščnost, neosečnost in dojenje:** Podatki o ploščnosti 13-valentnega pnevmokoknega konjugata pri nosečnicah ni. Ni znano, ali se pnevmokoki 13-valentni konjugat pri dojevi izloča v mleko. Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja. **Neželeni učinki:** Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Zelo pogosti neželeni učinki (≥ 1/10) so zmanjšan apetit, zvišana telesna temperatura, razdražljivost, redčina, zatrdlina/oteklina, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja, somnolenca, motnje spanja; redčina ali zatrdlina/oteklina na mestu cepljenja 2,5 cm-7,0 cm v premeru. Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let: Zelo pogosti neželeni učinki so zmanjšan apetit, razdražljivost; redčina, zatrdlina/oteklina, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja; somnolenca, motnje spanja, občutljivost na mestu cepljenja (vključno z motnjami gibanja). Odrasli, stari 50 let in več: Zelo pogosti neželeni učinki so zmanjšan apetit, glavoboli, driska, izpuščaj, mrzlica, utrujenost; redčina, zatrdlina/oteklina, bolečina/občutljivost na mestu cepljenja; omejena sposobnost gibanja roke, artalgija, maligija. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Imetniki dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 20.12.2012

Pred predpisovanjem se seznajte s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura:

1. SmPC Prevenar 13, 20.12.2012
2. SmPC Synflorix, 25.10.2012
3. Lynch III JP. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Cur Opin in Pulmon Med. 2010;16:217-25.



Pfizer Luxembourg S.A.R.L.
GRAND DUCHÉ DE LUXEMBOURG, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

Prevenar 13^{*}
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)
* blagovna znamka

Andraž Stožer¹

Knut Schmidt-Nielsen: The Camel's Nose. Memoars of a Curious Scientist.

Recenzija knjige

Knut Schmidt-Nielsen (1915, Trondheim – 2007, Durham) v osnovni šoli in kot dijak ni preveč blestel. Pogosto je imel težave, leta in letnike izdeloval za las, to obdobje pa v svojih spominih slikovito povzame v strinjanju z mislijo, da je primarna naloga šol, da otroke pripravijo do tega, da nehalo postavljati vprašanja (1). Po končani srednji šoli je razmišljal o študiju medicine, na katero je bil vpis v tistem času prost in kamor bi Knut zato bil sprejet kljub svojim precej povprečnim ocenam. A ker ni želel, da bi ga povezovali z očetom, poznanim profesorjem biokemije, in primerjali s starejšim bratom Patrickom, ki je že študiral medicino, je sledil zgledu dedka in vpisal rudarstvo in metalurgijo na Inštitut za tehnologijo v rodnem Trondheimu. V prvem letu si je pridobil veliko praktičnih veščin, ki so mu kasneje v življenju prišle še kako prav, in užival predvsem v delu na terenu, hkrati pa spoznal, da preveč pogrēša svojo največjo strast – biologijo. Po privolitvi ne preveč navdušenega očeta se je preselil v prestolnico in z zanosom začel obiskovati predavanja iz zoologije.

Med študijem ga je močno zaznamovalo druženje s Thorom Heyerdahlom^a in Iacobom Sømmejem (2–6). Prvi mu je pred odhodom na Markeške otoke prodal tri svoje učbenike,

med njimi nemški izvirnik kulturnega dela Richarda Hesseja *Tiergeographie auf ökologischer Grundlage* (7). Ta knjiga obravnava zastonjost živali v različnih okoljih glede na njihove fiziološke značilnosti, od vrhov gora do morskih globin, in je Schmidt-Nielsenu predstavila teme in porodila vprašanja, s katerimi se je ukvarjal večino svojega življenja. Drugi mu je v zadnjem letu študija svetoval, naj obišče enega takrat najimenitnejših fiziologov na svetu, Augusta Krogha, in ga prosi, ali bi ga vzel za svojega študenta. Drzen predlog, toda srečanje s Kroghom je močno zaznamovalo njegovo poklicno in zasebno življenje in mu pomagalo pri iskanju odgovorov.

Krogh je leta 1920 za svoja odkritja v zvezi z vlogo kapilar prejel Nobelovo nagrado za medicino in fiziologijo. Prav lahko bi mu jo bili dodelili tudi za njegovo zgodnejše delo, v katerem je ovrgel teorijo Johna Scotta Haldanea in Christiana Bohra, da se kisik in ogljikov dioksid aktivno prenašata preko alveolokapilarne membrane, ali, denimo, za njegovo pionirsko delo v zvezi s preučevanjem telesne aktivnosti pri človeku (8, 9). August Krogh ni bil le odličen načrtovalec eksperimentov, ampak tehnološki genij, ki je razvijal tudi lastne metode in instrumente. Ta navada je Schmidt-Nielsenu prišla skozi življenje še kako

133

¹ Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stožera@gmail.com

^a Thor Heyerdahl (1914, Larvik – 2002, Colla Micheri) je zaslovel po odpravi *Kon-Tiki*, ki jo je vodil in v kateri so leta 1947 s sodelavci na preprostem splavu prepluli 8.000 km preko Tihega oceana, od Južne Amerike do otočja Tuamotu, da bi pokazali, da je mogoče, da so k populaciji na tihomorskih otokih prispevali prebivalci iz Južne Amerike in ne le iz Azije. To hipotezo so v zadnjem času podprle genetske raziskave porekla antigenov pglavitnega histokompatibilnega kompleksa pri prebivalcih teh otokov. Iz časa njunega druženja na fakulteti se Schmidt-Nielsen v avtobiografiji spominja, kako se je Heyerdahl ob svežem snegu odpovedal predavanjem, pobral smuči in svojega haskija in se za več dni odpravil sam v gore. Spal je na prostem, v spalni vreči iz losove kože, in ko ga je nekoč Schmidt-Nielsen vprašal, ali je zelo neprijetno spati zunaj na snegu, mu je Heyerdahl pritrdil, da je to skrajno neudobno početje, saj da mora človek pri tem škornje položiti na trebuh, ker sicer postanejo tako trdi, da jih drugo jutro ni mogoče obuti!

prav. Zdi se, da je Schmidt-Nielsen ob Kroghu močno vzljubil tudi angleški jezik^b. Knjiga je namreč prava lingvistična poslastica in bo ponudila mnogo užтков in obogatila besedni zaklad vsem ljubiteljem lepe stavčne skladnje in izbranih besed. Pronicljivost in odlična jasnost v izražanju odlikujeta tudi ostale Schmidt-Nielsenove knjige in članke, veliko veselja in potrditve pa je predvsem na stara leta našel tudi v vodenju tečajev pisanja znanstvenih člankov. Za čustveno plat na prvi pogled hladne Schmidt-Nielsenove osebnosti, predvsem pa za ganljivo, mestoma celo pretresljivo razkritje le-te, je končno Krogh pomemben kot oče prve Knutove ljubezni, njegove kasnejše žene Bodil (10).

Z Bodil sta se vzela septembra 1939, večino druge svetovne vojne pa sta preživele v Københavnu. Kljub številnim težavam, ki so spremljale vojno, sta ostala znanstveno aktivna. Pokazala sta, da visoka vsebnost oksalne kisline v hrani (predvsem špinači) pri podganah vodi v hipokalcemijo, upočasnjeno rast in neustrezen razvoj zobovja in skeleta ter je povezana s pojavom ledvičnih kamnov. Knut je nato preučeval absorpcijo lipidov in iz te teme po koncu vojne tudi doktoriral, Bodil pa je preučevala procese, ki vodijo v nastanek zobne gnilobe, natančneje topnost sestavin zobovine v odvisnosti od sestave slin, in postala prva ženska v Skandinaviji, ki je pridobila naziv doktorica odontologije. Kljub vrhunski izobrazbi in čeprav sta bila že dodobra poznana, v težkih povojnih časih na severu Evrope njuna usoda ni bila gotova. Leta 1946 sta odpotovala v Združene države

Amerike (ZDA), kjer so jima na priporočilo Laurencea Irvinga^c najprej za eno leto ponudili mesti raziskovalcev na kolidžu Swarthmore, nato pa še za eno leto na univerzi Stanford. Ostala sta za zmeraj. V prvih dveh letih sta zakonca Schmidt-Nielsen skupaj s Scholanderjem in Irvingom preučevala fiziološke adaptacije živali na puščavske razmere v Arizoni. Kot modelni organizem sta uporabljala kengurujsko podgano rodu *Dipodomys*. Pokazala sta, da ta žival lahko vzdrži ničelno bilanco vode ob vnosu samo metabolne vode. To ji omogočajo izredna sposobnost ledvic za koncentriranje urina do 6.000 mosmol/l^d, zmanjševanje izgub vode z blatom zaradi koprofagije in minimizacija evaporativnih izgub z dihanjem na račun anatomije nosnih poti, ki omogoča ohladičev izdihanega zraka na temperature, nižje od zunanjih, in zaradi vedenjskih prilagoditev. Kengurujska podgana namreč večino dneva preživi v hladnejšem in zato relativno bolj vlažnem podzemnem rovu, po hrano pa gre ponoči, ko se ohladi tudi zunanji zrak.

Po teh raziskovalno zelo plodnih dveh letih je Schmidt-Nielsen poskusil z vsaj delno vrnitvijo na Norveško, a so ga slabe razmere za pridobitev financiranja za raziskovanje v domovini prisile v iskanje nove zaposlitve v Združenih državah. Bodil nad idejo, da bi ostali v ZDA, ni bila navdušena. Mesto so mu ponudili na Medicinskem kolidžu Univerze v Cincinnatiju in, medtem ko je sam ostal v Ameriki in urejal podrobnosti v zvezi s selitvijo iz Stanforda, je Bodil z otroki čez poletje odšla na Dansko, da bi pomagala umirajo-

^b Schack August Steenberg Krogh (1874, Grenaa – 1949, København) je gojil izjemno zanimanje za angleščino, posebno je občudoval Kiplinga in prebral praktično vse, kar je ta kadarkoli napisal. Na pamet je znal številne odstavke njegovih del in jih ob najrazličnejših priložnostih citiral. Ko je dokončal rokopis monografije o uravnavanju osmotskega ravnovesja pri morskih živalih, je prosil Schmidt-Nielsen in Christerja Wernstedta, še enega svojih zetov, za pomoč pri pregledu uredniških popravkov. V celi knjigi so pri založbi izpostavili le šest pomanjkljivosti!

^c Laurence Irving (1885, Boston – 1979, Fairbanks) je bil tesen sodelavec in tast Pera Fredrika (Peta) Scholanderja, norveškega fiziologa, ki ga je Schmidt-Nielsen spoznal leta 1938 na konferenci v Københavnu, ki jo je organiziral Krogh. Med vojno sta Irving in Scholander delala za zračne sile Združenih držav Amerike in razvijala kisikove maske ter preučevala okoliščine, v katerih poljske peči lahko vodijo v zastrupitev z monoksidom. Irving je bil od 1937 do 1949 predstojnik katedre za zoologijo na kolidžu Swarthmore v Pensilvaniji.

^d Ta koncentracija je približno 5-krat višja od najvišje koncentracije urina pri človeku. Ker je osmolarnost morske vode približno 1.200 mosmol/l, je kengurujska podgana ena redkih živali, ki se lahko odčejajo s pitjem morske vode. Še več, kengurujska podgana se lahko odčēja s suho hrano, ki ne vsebuje proste vode!

čemu očetu. Vrnili so se šele za božič in Schmidt-Nielsen bralcu zelo intimno prizna, kako je slutil, da njegov zakon razpada. Z natančnostjo, s kakršno se loteva opisa snovanja eksperimentov, secira tudi lastne emocije in išče razloge za neuspeh v zasebnem življenju. V tem delu najbolj očitno preseže vse tiste avtobiografe, ki pripovedujejo idealizirane zgodbe, sestavljene iz popolnih odsekov življenja, vendar se Schmidt-Nielsen ne ustavi pri razkrivanju zakonskih težav. V zanj značilno pregnantnem slogu v nekaj besedah ali odstavku, skoraj nevpadljivo umeščenem v ostalo besedilo, brez jokavosti, patetike ali iskanja sočutja, predvsem pa, ne da bi iskal krivcev ali koga obsojal, pove tudi, kako je bil priča smrti najstarejšega brata Klasa, ki se je zastrupil z ogljikovim monoksidom, kako se je brat Patrick hudo poškodoval v nesreči s strelnim orožjem, kako je spremljal umiranje očeta, obolelega za Parkinsonovo boleznijo, in kako je doživljal epileptične napade in smrt svojega najmlajšega otroka, hčerke Mimi. Kako je razmišljal o samomoru, kako je velik del svojega življenja preživel v psihoterapiji in kako mu je ta pomagala, da se je odločil za življenje. Branje tako zasvoji ne le s prepričljivo in nalezljivo Schmidt-Nielsenovo fascinacijo nad življenjem v takšnem in drugačem smislu, ampak tudi s čustvi, ki jih vzbuja.

Zakon z Bodil ni obstal, a je trajal dovolj dolgo, da sta Schmidt-Nielsenova dobila mesti na Univerzi Duke, predvsem pa, da sta skupaj spisala še eno zelo pomembno poglavje v fiziologiji – poglavje o termoregulaciji velikih puščavskih živali, ki se zaradi velikosti v naravnem okolju ne morejo skriti pred peklenško dnevno vročino. Po raziskovalno in čustveno zelo rodovitnem letu dela s kamelami v Sahari sta ugotovila, da te živali dan začnejo s telesno temperaturo okrog 34 °C, nato pa se preko dneva njihova telesa segrejejo na do 41 °C. Na ta način ohranjajo manjše razlike med temperaturo okolice in telesa preko dneva, zaradi česar sprejemajo manj toplote od okolice z radiacijo, hkrati pa preko dneva nabrano toploto učinkovito oddajo čez noč. Prav tako zelo dobro prenašajo bistveno večje izgube vode iz telesa od večine sesalcev, in sicer do petine ali celo četrtnine telesne mase! Uspelo pa jima je tudi kvantificirati že dolgo znano dejstvo, da lahko kamele po hudi dehi-

draciji zelo hitro zaužijejo zelo veliko vode. V enem od poskusov je približno 200 kg težka samička v 10 minutah vnesla 67 litrov vode ali tretjino telesne mase! Končno se bo bralcu v tem delu knjige razkrilo, od kod naslov.

Po vrnitvi iz Afrike v Durham in ločitvi od Bodil je sledilo obdobje, v katerem se je posvetil vprašanju, ki so ga spremljala še iz mladosti, in nekaterim povsem novim, in v katerem je postajal mednarodno prepoznaven. Poglobljeno je študiral izločanje soli pri vretenčarjih in nevretenčarjih in odkril solno žlezo ter preučeval energijsko učinkovitost različnih oblik gibanja, predvsem glede na velikost telesa (11). Postal je član ameriške *National Academy of Sciences*, britanske *Royal Society* in akademij znanosti na Norveškem, Danskem in v Franciji. Prejel je častna doktorskata univerva v Lundu in Trondheimu in Mednarodno nagrado za biologijo, ki mu jo je podelil japonski princ. Ta dogodek in kasnejše druženje z japonsko vladarsko družino ob čaju zasedata častno mesto na koncu knjige.

Delo na kratko omenja nekatere od odličnih preglednih člankov in vse ostale Schmidt-Nielsenove knjige. Med članki bralcu te predstavitev priporočam predvsem prispevke iz revije *Scientific American* o kengurujski podgani, o izločanju soli in fizioloških prilagoditvah kamel, o fiziologiji dihanja pri pticah, o protitočnih sistemih in članek o radovednosti v znanstvenem raziskovanju, objavljen v reviji *Annual Reviews in Physiology* (15–20). Vsaka od ostalih petih knjig je svet zase in zasluži svojo predstavitev in pozornost naših bralcev. Proti koncu knjige nam avtor pregledno predstavi svoja neizčrpana prizadevanja za razširjanje idej tudi v znanstvenih in strokovnih krogih, za kar se je trudil kot organizator številnih konferenc, predsednik Mednarodne zveze fizioloških znanosti in ustanovitelj revije *News in Physiological Sciences*, ki se je 2004 preimenovala v danes zelo cenjeno revijo *Physiology*. Ob vseh uspehih pa med vrsticami osebne izpovedi preberemo, da so mu največ zadovoljstva na jesen življenja prinašala vedno pogostejša druženja na potovanjih z dolgoletno prijateljico Margareto Claesson. Prijateljstvo je preraslo v ljubezen, ki je močno osrečila tega velikega moža in preživela do njegove smrti. V predgovoru eni od drugih Schmidt-Nielsenovih knjig je njegov dolgo-

letni prijatelj Torkel Weis-Fogh^e zapisal, kar dobro povzema bistvo Schmidt-Nielsena in njegove avtobiografije: »Schmidt-Nielsen ni nikdar konvencionalen in vidi nove in prenetljive rešitve. Pooseblja mešanico klasične izobrazbe in zdrave pameti z inovativnim

duhom umetnika ... Tako za zoologa kot za vsakega drugega bralca ima knjiga še poseben čar. Napisal jo je pravi svetovljan, ki je združil osebne izkušnje in praktične primere, pridobljene na petih celinah, kljub temu pa med branjem slišimo značilen norveški naglas.« (22).

VIRI IN NADALJNE BRANJE

- Schmidt-Nielsen K. *The Camel's Nose: Memoirs Of A Curious Scientist*. Washington DC: Island Press; 1998.
- Lie BA, Dupuy BM, Spurkland A, et al. Molecular genetic studies of natives on Easter Island: evidence of an early European and Amerindian contribution to the Polynesian gene pool. *Tissue Antigens*. 2007; 69 (1): 10–8.
- Thorsby E. The Polynesian gene pool: an early contribution by Amerindians to Easter Island. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012; 367 (1590): 812–9.
- Thorsby E, Flåm ST, Woldseth B, et al. Further evidence of an Amerindian contribution to the Polynesian gene pool on Easter Island. *Tissue Antigens*. 2009; 73 (6): 582–5.
- Heyerdahl T. *Sončni Tiki*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1951.
- Heyerdahl T. *Fatu-Hiva: back to nature*. Garden City, NY: Doubleday; 1975.
- Hesse R. *Tiergeographie auf ökologischer Grundlage*. Jena, G. Fischer; 1924.
- Schmidt-Nielsen B. August and Marie Krogh and respiratory physiology. *J Appl Physiol*. 1984; 57 (2): 293–303.
- Gjedde A. Diffusive insights: on the disagreement of Christian Bohr and August Krogh at the Centennial of the Seven Little Devils. *Adv Physiol Educ*. 2010; 34 (4): 174–85.
- Dantzer WH. Living history of physiology: Bodil Schmidt-Nielsen. *Adv Physiol Educ*. 2006; 30 (1): 1–4.
- Schmidt-Nielsen K. *Scaling, why is animal size so important?* Cambridge: Cambridge University Press; 1984.
- Vogel S. Knut Schmidt-Nielsen. 24 September 1915–25 January 2007. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 2008; 54: 319–31.
- Weibel ER. Obituary In memoriam Knut Schmidt-Nielsen 24 September 1915–25 January 2007. *J Exp Biol*. 2007; 210 (8): 1299–301.
- Alexander RM. Obituary: Knut Schmidt-Nielsen (1915–2007). *Nature*. 2007; 446 (7137): 744.
- Schmidt-Nielsen K, Schmidt-Nielsen B. The desert rat. *Sci Am*. 1953; 189: 73–8.
- Schmidt-Nielsen K. Salt glands. *Sci Am*. 1959; 200: 107–16.
- Schmidt-Nielsen K. The physiology of the camel. *Sci Am*. 1959; 12 (6): 140–55.
- Schmidt-Nielsen K. How birds breathe. *Sci Am*. 1971; 225 (6): 73–9.
- Schmidt-Nielsen K. Countercurrent systems in animals. *Sci Am*. 1981; 244 (5): 100–6.
- Schmidt-Nielsen K. About curiosity and being inquisitive. *Ann Rev Physiol*. 1994; 56 (1): 1–13.
- Schmidt-Nielsen K. *Animal physiology: adaptation and environment*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
- Schmidt-Nielsen K. *How animals work*. London: Cambridge University Press; 1972.
- Schmidt-Nielsen K. *Desert animals: physiological problems of heat and water*. Oxford: Clarendon Press; 1964.
- Schmidt-Nielsen K. *Animal physiology*. Prentice-Hall; 1960.

^e Torkel Weis-Fogh (1922, Aarhus – 1975, Cambridge). S Schmidt-Nielsenom sta bila sodelavca pod mentorstvom Krogha v Københavnu. Predstavitev žalostnih okoliščin okrog Torkel Weisove prezgodnje smrti predstavlja enega najbolj ganljivih delov knjige.

Miha Oražem¹

XVI. izobraževalni seminar Kritično bolan in poškodovan otrok

»In ali ni prvo poslanstvo otrok ravno ohranjanje in obnavljanje, gojenje in spešenje starožitnih vrednot, lepote in resnic, ki prehajajo kot dediščina poštenih ljudi iz roda v rod in na katere človeško spoznanje in razum vcepljata vedno novih, še plemenitejših mladik? Če ni otrok, če ni vnukov, vse to dogajanje zamre ...«. Besedilo dr. Marija Avčina, vzeto iz črtice Brada, najdemo na hrbtani strani učbenika Kritično bolan in poškodovan otrok, ki vsako leto izide ob istimenskem seminarju. Dvodnevni dogodek, tokrat šestnajsti po vrsti, je 30. novembra in 1. decembra 2012 potekal v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Organizator je že od vsega začetka Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, katerega aktualni predstojnik je prim. Ivan Vidmar. Izobraževalni seminar Kritično bolan in poškodovan otrok je namenjen zdravnikom na primarni ravni in v bolnišnicah, ki se pri svojem delu srečujejo tudi z otroki, po navadi pa teden dni prej poteka tudi izobraževalni del za medicinske sestre.

Predavatelji želijo udeležencem posredovati ključne informacije za razpoznavo, zdravljenje in prevoz kritično bolnega otroka. Med drugimi pomembnimi in zanimivimi temami so bila letos predstavljena načela

tekočinske reanimacije in protimikrobnega zdravljenja pri urgentnih stanjih, pristop k otroku z blago poškodbo glave (za katerega za razliko od težkih poškodb glave še nimamo slovenskih smernic) in nove slovenske smernice za obravnavo novorojenčkov s prirojeno srčno napako, ki potrebujejo zdravljenje s prostaglandinom E1. Vabljeni gosti iz Velike Britanije – Patrick Davies in Anton Mayer – pa sta spregovorila še o drugih vidikih urgentnega in intenzivnega zdravljenja. Prvi je predstavil podatke, s katerimi je poskušal odgovoriti na vprašanje, kdaj je pravi čas za prekinitev reanimacije, drugi pa svoje izkušnje s pediatrično paliativno nego.

Sestavni del izobraževanja so poleg predavanj tudi delavnice, kjer imajo udeleženci priložnost obnoviti svoje veščine temeljnih in dodatnih postopkov oživljanja manjših ter večjih otrok, nastavljanja alternativnih venskih poti in se učiti ob različnih scenarijih. Vsako leto je nekaj mest prihranjenih tudi za študente medicine, ki jih tovrstne teme še posebej zanimajo. Program oba dneva poteka od jutra do večera, seminar pa se zaključí s pisnim preverjanjem znanja in podelitvijo potrdil o udeležbi.

Čestitke organizatorjem za vsebinsko bogat in odlično izpeljan dogodek.

¹ Miha Oražem, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; miha.orazem@yahoo.com

Sebastian Stefanović¹, Črt Zavrnik²

Delavnice kirurškega šivanja

Ena od veščin, ki naj bi jo vsak študent medicine ob zaključku svojega dodiplomskega izobraževanja obvladal, je tudi osnovna tehnika kirurškega šivanja. Praktično se študenti z njo spoznamo v šestem letniku študija v sklopu vaj iz predmeta Kirurgija. Tečaj osnovne kirurške tehnike pod okriljem Katedre za kirurgijo je organiziran v smislu enodnevnega praktičnega usposabljanja na umetnih modelih.

Študenta petega letnika medicine, Sebastian Stefanović in Črt Zavrnik, sva na lanskoletnem obisku 2. študentskega kongresa nevroznosti (hr. 2. *studentski kongres nevroznosti u Rijeci*) ob pogovoru s kolegi vrstniki iz Hrvaške ugotovila, da take delavnice študenti njihove fakultete tradicionalno izvajajo že vrsto let. Tako sva prišla na idejo, da bi podobno delavnico organizirala tudi na naši fakulteti. K temu naju je dodatno spodbudila želja številnih študentov, ki se želijo praktično spoznati s kirurškimi instrumenti še pred uradnim poukom. V času pisanja prispevka so se s podobnim projektom začeli ukvarjati tudi kolegi medicinci, ki delavnico kirurškega šivanja organizirajo v prostorih Pajzla. To le dokazuje, kako resnično potreben je takšen projekt na naši fakulteti.

Osnovna ideja projekta je bila študentom petega in šestega letnika medicine, ki še niso imeli priložnosti priti v stik s šivalnikom in ostalim kirurškim materialom, omogočiti, da se prvič v življenju, varno (ne na živem bolniku, pa vendar na materialu, ki kar najbolj simulira človeško kožo), preizkusijo v osnovni kirurški tehniki. Delavnice so bile novembra 2012 organizirane kot enodnevni tečaj, ki je potekal v popoldanskih urah.

Zbrali smo se pred malo predavalnico Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer je imel prof. dr. Vladimir Smrkolj, dr. med., predstojnik Katedre za kirurgijo, uvodno pred-

vanje, na katerem so bile predstavljene osnove kirurške tehnike, instrumenti in materiali, ki se pri tem uporabljajo. Poleg tega je profesor na predavanju poseben poudarek namenil spodbudi študentov, naj jih pri njihovem delu, bodisi v kirurgiji ali kjer koli drugje v medicini, vedno spremljata čut in odgovornost do pacienta. Vedno se moramo zavedati, da imamo opraviti z živim človekom.

Teoretičnemu je sledil praktični del, ki je potekal v secirnici Inštituta za anatomijo. Na tem mestu je umestna posebna zahvala prof. dr. Deanu Ravniku, dr. med., ki nam je prijazno odstopil prostore. Praktični del delavnic je potekal pod vodstvom mentorjev. Asist. dr. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med, mag. Tomaž Velnar, dr. med., in Jerica Škedelj, dr. med., so nam omogočili, da smo znanje, ki smo ga teoretično pridobili v dosedanjem dodiplomskem izobraževanju in uvodnem predavanju prenesli na praktični nivo. Vsak mentor je vodil skupino devetih študentov, jim najprej predstavil sterilno oblačenje rokavic, nato so s skalpelom pogumno zarezali v prašičje nogice, čemur pa je sledilo učenje najprej enostavnih, kasneje pa tudi zahtevnejših tehnik šivanja. Začetni tremor pri katerem od udeležencev je hitro prenehal, saj so mentorji ustvarili prijetno sproščeno vzdušje, kjer se je imel prav vsak posameznik možnost preizkusiti pri svojem prvem »šivanju rane« (slika 1). Zaradi številčno majhnih skupin je bilo delo izrazito individualizirano, kar je prav vsakemu od udeležencev omogočilo, da je iz delavnic potegnil kar največ. Praktično šivanje je potekalo več ur, na koncu pa nas je domov pregnalo ne pomanjkanje volje ali energije, temveč poraba vsega šivalnega materiala, ki smo ga imeli na voljo.

Študente, ki so se udeležili delavnic, sva prosila, naj se nama z mnenjem in komentarjem o delavnicah odzovejo preko elektronske

¹ Sebastian Stefanović, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sebastian.stefanovic@gmail.com

² Črt Zavrnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana



Slika 1. Mag. Tomaž Velnar, dr. med., in udeleženci delavnic.

pošte. Vsi, ki so odgovorili, so pohvalili projekt in izrazili željo po podobnih projektih tudi v prihodnosti. Število udeležencev na delavnicah je bilo omejeno na 26. Na tem mestu naj omeniva, da so bila mesta zapolnjena v nekaj minutah. Tekom dneva prijave pa je povpraševanje poslalo skoraj 200 študentov. To samo potrjuje dejstvo, da je tak projekt na

naši fakulteti še kako potreben. Pozdravljava zagnanost kolegov, ki načrtujejo večkratne delavnice šivanja v prostorih Pajzla.

Na koncu naj se iskreno zahvaliva Katedri za kirurgijo in Katedri za anatomijo, ki sta omogočili izvedbo projekta, mentorjem in profesorju. Študentom pa želiva čim več uspeha na nadaljnji profesionalni poti.

Ana Dovč¹, Bogdan Vidmar²

Študentski medicinski raziskovalni kongres in študentsko raziskovalno delo na ljubljanski Medicinski fakulteti

V lanskem novembru smo se na Medicinski fakulteti v Ljubljani lahko udeležili 4. študentskega medicinskega raziskovalnega kongresa v organizaciji Medicinskih razgledov. Upoštevaajoč Kongres študentov raziskovalcev Medicinske fakultete pa je, z izjemo enoletnega premora leta 2008, tovrsten dogodek potekal že triindvajsetič. Brez slabe vesti lahko rečemo, da si je kongres, na katerem lahko študenti predstavijo svoje raziskovalne naloge, zaslužil pomembno mesto tako med študentskimi dejavnostmi Medicinske fakultete v Ljubljani kot tudi vlogi valilnice raziskovalcev v biomedicini.

Leta 1994 je prof. Ciril Kržišnik v uvodnem nagovoru zbornika povzetkov 6. kongresa študentov raziskovalcev zapisal: »Raziskovalno delo, pa naj bo še tako preprosto in na videz nepomembno, je za študenta medicine ali stomatologije oz. bodočega zdravnika izredno pomembno. Razvija namreč zmožnost presoje rezultatov svojega dela, pa tudi drugih, kar omogoči, da dozori v kritično mislečo, a hkrati ustvarjalno osebnost, kar mora biti vsak zdravnik, bodisi da dela kot splošni zdravnik, v zdravstvenem domu, bolnišnici ali kot znanstvenik v vrhunski univerzitetni ustanovi.«

Glede na napisano sploh ne preseneča, kako dolgo tradicijo ima študentsko raziskovalno delo na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Desetletja nazaj so uspešnejše raziskovalne naloge postale temelj za izdelavo članka – po večini so študenti svoje izsledke objavili prav v Medicinskih razgledih, nekateri pa so prodrli tudi v bolj specializirane revije ter na kongrese doma in v tujini. Vendar pa je bilo nagrajenih nalog vsako leto več, zato se je

mentorjem za Prešernove naloge porodila ideja, da bi jih predstavili na kongresu.

Takratna predstojnica dodiplomskega študija prof. dr. Marija Gubina je po navdihu projekta Mestne občine Ljubljana Zaupajmo v lastno ustvarjalnost s pomočjo Medicinske fakultete (pri tem je treba posebej izpostaviti prof. dr. Vero Ferlan-Marolt) Kongres študentov raziskovalcev prvič organizirala leta 1989. V naslednjih petih letih se je delo nadaljevalo pod vodstvom prof. dr. Dušana Sketa, ki pravi, da je ravno povezava med mentorji z obilico izkušenj in študenti z obilico navdušenja omogočila, da je študentski kongres stekel tako hitro in s tako lahkoto (slika 1).

Krmilo organizacije kongresa je leta 1995 s 7. kongresom študentov raziskovalcev prešlo na prof. dr. Zvonko Zupanič Slavec, ki je dogodek vodila kar osem let. Ob tem so ji pomagali študenti, ki so sčasoma sami prevzeli organizacijo; leta 2002 Andrej Grajn in Martin Rakuša, nato pa je postala krovna organizacija Klub oz. kasneje Društvo študentov medicine Slovenije. Poimensko so bili v organizacijskem odboru leta 2003 Samo Plut, Mateja Ježovnik in Matevž Harlander, 2004 Jurij Štalc, Uroš Tominc in Peter Poredoš, 2005 Matevž Harlander, Blaž Vrhnjak in Gregor Poglajen, 2006 Martina Turk in Nina Glavnik ter 2007 Domen Plut.

Zaradi zapletov pri organiziranju in financiranju leta 2008 kongresa žal ni bilo. Morda je bilo prav to premostitveno leto potrebno za zagon kongresa v novi preobleki; v Medicinskih razgledih pod vodstvom takratnega glavnega urednika Klemna Žiberne je kongres dobil novo ime Študentski medicinski raziskovalni kongres, v katerem odseva vabilo

¹ Ana Dovč, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ana.dovc@medrazgl.si

² Bogdan Vidmar, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana



Slika 1. Tako je potekal 3. kongres študentov raziskovalcev Medicinske fakultete leta 1991. Fotografija iz arhiva Dušana Sketa.

k sodelovanju tudi študentom z Medicinske fakultete v Mariboru in študentom drugih fakultet, ki raziskujejo na medicinskem področju.

Od takrat dalje poteka kongres v okviru Dnevnov Medicinskih razgledov; letos mu je bil tako pridružen simpozij Etika v medicini (slika 2). To predstavlja spremembo v primerjavi s prejšnjimi leti, ko se je tema simpozija navezovala bodisi na kakovostno pisanje medicinskih prispevkov bodisi na učinkovito izvedbo raziskovalne naloge. Razlog za spremembo je bil nezadovoljiv obisk študentov, ki so jim bila predavanja prvotno namenjena. Morda bo zamenjava generacij spet pokazala potrebo po tovrstnih simpozijih, do takrat pa lahko zainteresirani osnovne informacije poiščejo v ustreznem zborniku Dnevnov Medicinskih razgledov, ki za razliko od zbornikov Kongresa študentov raziskovalcev ne vsebuje le povzetkov predstavljenih nalog, ampak tudi povzetke predavanj simpozija.

Tradicionalno je bil kongres namenjen predvsem predstavitvi nalog, ki so kandidirale za Prešernove nagrade in še danes so večinsko zastopane. Od leta 2000, od kar obstajajo zbrani

in dostopni podatki na Medicinski fakulteti, se število oddanih nalog giblje od 20 do 55 v letu. Pri sodelovanju pa so bili vedno dobrodošli vsi študenti raziskovalci. Občasno je na kongresu zastopana kakšna naloga za Krkino nagrado, torej s področja farmacije in včasih se pride predstaviti študent, ki je raziskovalno nalogo dokončal na izmenjavi oz. praksi.

Razveseljujejoče je, da tudi na mariborski Medicinski fakulteti študentsko raziskovalno delo živahno teče. V razpisu za Dekanove nagrade, ki so namenjene spodbujanju raziskovalnega dela med študenti dodiplomskega študija na fakulteti, je vsako leto objavljeno okrog 50 tem. Ni dostopnih podatkov, koliko se jih na razpis tudi odzove, vendar je pričakovati, da bo na Študentskem medicinskem raziskovalnem kongresu vedno več udeleženi študentov raziskovalcev iz Maribora, v kolikor ne bo mariborska Medicinska fakulteta ustanovila svojega kongresa. Vsekakor bi takšen dogodek predstavljal novo priložnost za medfakultetno sodelovanje.

To seveda pomeni, da je študentov, ki bi želeli sodelovati, več, kot bi jih lahko predstavilo svoje delo v okviru razumnih časovnih omejitev samega kongresa. V ta namen so



Slika 2. Simpozij Etika v medicini je potekal v okviru Dnevov Medicinskih razgledov 13. novembra 2012 na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Fotografija: Ožbej Kunšič.

Medicinski razgledi sklicali komisijo, ki je prvič nastopila delo na 2. študentskem medicinskem raziskovalnem kongresu: vsaj štiričlanska menjajoča se komisija v zasedbi zdravnikov in/ali znanstvenikov, ki so tudi sicer mentorji študentom raziskovalcem, ima nalogo oceniti prijavljene naloge v treh kategorijah: kakovost pri načrtovanju in izvedbi, aplikativni pomen rezultatov in izvirnost oz. zanimivost za širšo javnost. Študenti, ki po teh kriterijih dosežejo največ točk, imajo možnost raziskavo predstaviti na kongresu, preostali prijavljeni pa svoje naloge predstavijo s plakati.

Pri tem imajo sodelujoči različno motivacijo za prijavo: v prvi vrsti je vsekakor želja, da bi rezultat vloženega truda, časa in miselnega napora pokazali svojim kolegom in profesorjem. Še zlasti je to pomembno za študente, ki svojega raziskovalnega dela niso imeli priložnosti objaviti kje drugje – objava povzetka v zborniku in potrdilo o sodelovanju na kongresu ne daje le občutek zadovoljstva ob končanem dobrem (in dobro končanem) delu, ampak tudi fizičen dokaz, da si nalogo izvedel, kar lahko v prihodnosti služi kot referenca pri prijavljanju na specializacijo, doktorat ali delovno mesto.

Je pa kongres hkrati veliko več – po besedah Klemna Žiberne je kongres »platforma« za spoznavanje in druženje študentov raziskovalcev, mesto za izmenjavanje mnenj, pridobivanje novih idej ipd. Že zaradi same narave kongresa je pri tem bolj kot akademska poglabitev pomembna izmenjava izkušenj v zvezi s samo izvedbo raziskovalnega dela – priložnost, da vidiš svoj problem z druge perspektive, da se učiš na uspehih ali napakah svojega kolega, predvsem pa zavedanje, da so okrog tebe kolegi, ki bi ti znali v trenutku raziskovalnega »gumidefekta« pomagati s praktičnim znanjem.

Za predstavljajoče pa ima kongres vlogo spodbujanja njihove raziskovalne samozavesti; Martina Turk je opisala, da pozornost, ki jo dobijo predstavitve, ustvarjena priložnost za diskusijo in novo sodelovanje nagradijo posameznika za njegovo delo. Virtualna izmenjava informacij tega ne more nadomestiti. Samo Plut pa dodaja: »Kongres ima zagotovo pomembno vlogo v razvoju mladih zdravnikov in znanstvenikov, saj je za mnoge prva priložnost predstavitve nekega prispevka javnosti.« Mar se ni bolje kaliti kot govornik pred gostoljubnim občinstvom lastnih kolegov štu-

dentov, kot pa biti soočen s tem izzivom, ko je od tega lahko odvisna naša kariera?

Kot se rado zgodi, pa tudi v našem primeru včasih izgleda, da obstaja nenavadno velik razkorak med teoretičnimi zamislimi in resničnostjo. Ne glede na optimizem organizatorjev je nedvoumno res, da se vse zgoraj opisane pozitivne stvari ne morejo zgoditi brez najpomembnejšega elementa kongresa – občinstva. Kljub intenzivnemu promoviranju dogodka je namreč opaziti vsako leto manjše število poslušalcev. O razlogih za to bi lahko dolgo razpravljali: študenti, sploh v bolonjskem programu, imajo že s samim študijem veliko obveznosti, ob poplavi študentskih dejavnosti je težko izbrati tisto, ki bi bila najbolj koristna, o najnovejših raziskavah si lahko hitro preberejo v elektronskih publikacijah, sploh pa si je težko zamisliti, da bi preživeli tri ure časa ob poslušanju študentov, ko bi lahko ta čas izkoristili za gledanje predavanj vrhunskih strokovnjakov, ki so tako široko dostopna na spletu.

Pri tem sta zaskrbljujoči dve stvari: pomanjkanje zanimanja – ali pa bi morda lahko že rekli kolegialnosti? – med študenti medicine, ki včasih ne morejo, včasih pa nočejo nakloniti svojega časa in pozornosti ničemur, kar ne prinaša neposredne koristi. To lahko sklepamo iz drastičnega upada obiska kongresa, odkar ni več priznana pasivna udeležba na kongresu pri točkovanju za specializacije. Drugi problem pa je vedno manjša udeležba članov fakultete nasploh, posebej pa še mentorjev študentskim nalogam. Domen Plut je komentiral, da je prisotnost profesorjev nujna, saj so mnogokrat prav oni edini, ki lahko zastavijo relevantno vprašanje v diskusiji, hkrati pa dajejo poslušanim predstavitvam dodatno težo, saj se bolj zahtevni poslušalci kot študenti.

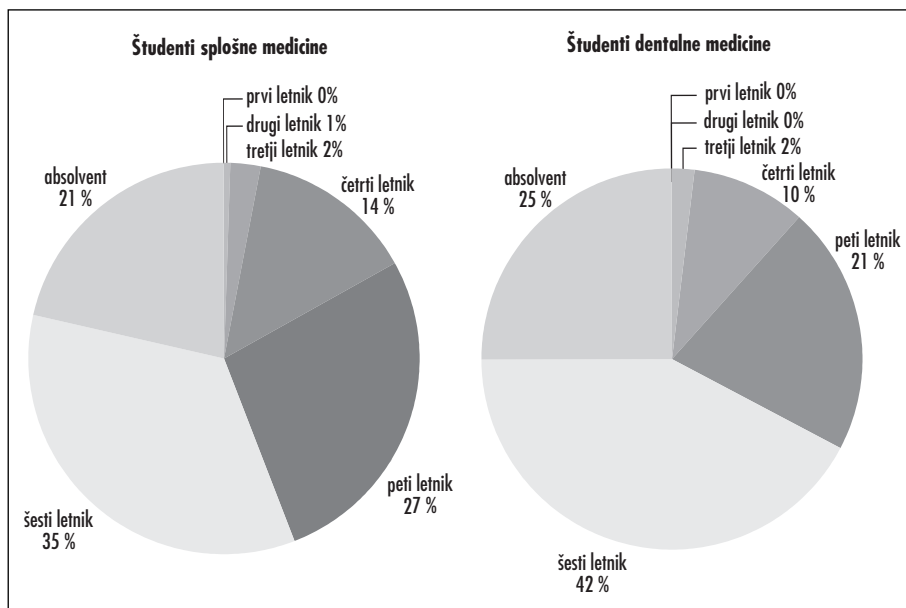
Seveda je težko dvigniti obiskanost kongresa zgolj s kozmetičnimi popravki – s še agresivnejšim reklamiranjem dogodka, z dodajanjem spodbud za poslušalce ipd. Manjše zanimanje za kongres je simptom globlje problematike, ki pa je seveda študenti z organizacijo tovrstnih dogodkov ne moremo ozdraviti. Tako je nekdani organizator Matevž Harlander zapisal o prihodnosti kongresa: »Odvisna je od študentov – koliko pomena pripisujejo osebnim kontaktom, izkušnji sode-

lovanja na dogodku. Znanost se seveda širi danes po internetu ..., vendar sem sam mnenja, da človek ne more obstajati zgolj v elektronskem svetu.« Tudi raziskovalno delo ne more obstajati brez interakcije z javnostjo, brez kritičnega odziva ljudi, ki ji je namenjena, četudi je prvi stik vzpostavljen v nič posebno glamurozni predavalnici na ljubljanski Medicinski fakulteti. Zato je potrebna stalna vzgoja študentov, tako poslušalcev kot sodelujočih, da bodo znali kritično oceniti lastno delo in delo svojih kolegov. Kako pa bi to dosegli?

Prvi korak bi bil vsekakor bolj transparentna vpletenost Medicinske fakultete v študentsko raziskovalno delo. Težava nastane namreč že, ko se študent odloči za raziskovanje in ugotovi, da mu primanjkuje teoretičnih osnov, saj teh znanj med študijem ni pridobil oz. so ta znanja pomanjkljiva. Načeloma naj bi te osnove študenti usvojili pri predmetu Biomedicinska informatika v 1. letniku starega programa oz. pri Uvodu v medicino 1. letnika in Temeljnih biostatistike 2. letnika novega programa. Glede na to, da se velika večina študentov za izdelavo raziskovalne naloge odloči šele v kliničnih letih, torej v 4. letniku in kasneje, je za večino nekaj let nazaj pridobljeno znanje že pozabljeno oz. sploh ni bilo dobro absorbirano, ker v tistem času pač ni bilo poglobitveno (slika 3).

Razumljivo je, da obstajajo omejitve pri izdelavi predmetnika, zato predpostavimo, da tukaj ne moremo vpeljati sprememb. Kar bi bilo bolj izvedljivo, bi bila nastavitve samostojne entitete – organizacije ali že zgolj eno osebe –, na katero bi se lahko študenti obrnili po pomoč, nasvet in informacije. Res je, da ima vsak študent svojega mentorja, a tudi znanje in veščine, včasih pa že dostopnost mentorjev močno nihajo. V tem primeru je spet vse odvisno od samoiniciativnosti študenta, koliko se je pripravljen izpostaviti in kako vztrajno terjati odgovore.

To pripelje v velike razlike v kakovosti izdelanih raziskovalnih nalog. Po eni strani se nekatere raziskave zdijo skoraj same sebi namen – študent po navodilih mentorja zbere podatke, jih statistično obdela in spiše raziskovalno delo, potem pa se na vse skupaj kar prehitro pozabi. Res je, da pri tem pridobi nekaj novih veščin in točke za specializacijo, a končna uporabnost dobljenih rezultatov je



Slika 3. Razporeditev študentov, ki so oddali raziskovalne naloge za Prešernovo nagrado na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani v obdobju 2000–2011, po letnikih.

majhna. Seveda pa je moč najti tudi nekaj raziskovalnih del, ki so zaradi dobrega sodelovanja med mentorjem in študentom odlično zasnovane in so z njimi raziskovalci pridobili tudi številne zanimive in koristne rezultate. Kar nekaj jih je, ki so si s svojim delom prislužili objavo v visoko uvrščenih strokovnih in znanstvenih revijah.

Žal se pri izdelavi nalog študenti ne morejo učiti niti z zgledom, saj se v praksi vedenje o dobrih in slabih raziskovalnih nalogah širi le od ust do ust. Dobitniki univerzitetne Prešernove nagrade so objavljeni na spletni strani Univerze v Ljubljani (od leta 2003 dalje). Podatki o tistih dveh nalogah, predlaganih za univerzitetno Prešernovo nagrado, 10 nalogah, ki so prejele fakultetno Prešernovo nagrado, in 20 nalogah, ki so prejele fakultetno Prešernovo priznanje na Medicinski fakulteti, so dostopni le za tekoče leto, arhivskih podatkov pa, vsaj v digitalni obliki in dostopnih javnosti, ni. Prav tako si ne moremo dosti pomagati z za zdaj edino spletno bazo raziskovalnih nalog Arhimed (dostopno na medenorsce.net/arhimed), ki je začela delovati 2001, vsebuje povzetke raziskovalnih nalog od 1997 in je bila nazadnje posodobljena 2003.

Kaj bi bila torej lahko rešitev? Kakovost raziskovalnega dela študentov bi lahko po zgledu medicinskih fakultet v tujini dvignili s sistematičnim informiranjem in izobraževanjem študentov na področju raziskovanja, branja, spremljanja in pisanja strokovne literature v okviru študijskih obveznosti. Študenti bi lahko bili tudi bolj vpeti v področje, ki ga raziskujejo: če bi pri delu na inštitutu/oddelku/kliniki v okviru organiziranih vaj imeli možnost sodelovali dlje časa, bi s tem pridobili boljši vpogled v naravo dela in vsebino, s katero se specialisti ukvarjajo, in bi lažje zasnovali raziskave, ki bi prinesle tudi bolj aplikativno uporabne rezultate. Po mnenju prof. dr. Gubina pa se vse začne in konča pri mentorjih: »dober« mentor je nujen pogoj za dobro izdelano raziskovalno nalogo, sistema, ki bi vzgajal »dobre« mentorje, pa ni, zato je značaj njihovega stika s študenti odvisen le od njihove pripravljenosti in pedagoškega občutka. Še največjo spremembo bi tu verjetno prinesel drugačen sistem nagrajevanja za mentorje, predvsem pa več spodbude, finančne ali drugačne, za (uspešno) mentorsko delo.

Ob tem ne smemo pozabiti na nenehno spodbujanje kolegov študentov, da zagrajejo

v raziskovalno delo, še zlasti, če jih zanima prihodnost v raziskovanju. Kot je izjavil sodelujoči študent o priporočljivost takega početja: »Pozitivna izkušnja v vsakem primeru. Na koncu se po uspešnem projektu pozabijo vse neprespane noči, vsi zapleti in vse ovire.« Študenti, ki se z mislijo na raziskovalno delo šele poigravajo, pa lahko dobijo informacije o zahtevanem času in trudu iz prve roke ravno na študentskem kongresu.

Za ugotavljanje prihodnosti študentskega kongresa se moramo morda najprej zazreti v preteklost: res je, da so se včasih prijave za kongres zbirale ročno, da se je sam dogodek reklamiral izključno s plakati, študenti pa so svoje delo predstavljali z diapozitivi. Prispevka tehnologije tukaj ne moremo zanikati. Se pa prof. dr. Sket spomni, da je bil na kongresu kateder vedno okrašen s cvetjem, po uvodnem nagovoru in pred prvo predstavitevijo pa je bil na sporedu krajši kulturni program, ki so ga običajno izvedli kar kolegi študenti Medicinske fakultete. V pehanju za raziskovalnimi uspehi smo pozabili, kako se ceni lepoto v vsakdanjih užitkih...

Naj zaključimo z izjavo trenutnega glavnega urednika Medicinskih razgledov Črta Zavrnik: »Kot raziskovalci, pa tudi sicer kot zdravniki, bomo v svoji karieri srečali številne

izzive. Pomembno bo, da bomo znali ohraniti pokončno držo in suvereno zagovarjati svoje stališče. Za svoj osebni in kolektivni napredek bomo morali spodbujati izmenjavo mnenj. Kot učitelji bomo morali predajati znanje. Kot zdravniki na konziliju iskati najboljšo rešitev za pacienta. Kot izvedenci podati objektivno in neodvisno mnenje. In nenazadnje – kot raziskovalci predstaviti rezultate svojih raziskav.« Prihodnost študentski kongres zagotovo ima, na nas pa je, da določimo, kakšna bo.

Za sodelovanje se želimo zahvaliti vsem študentom in profesorjem, ki ste do sedaj sodelovali na našem kongresu; tako raziskovalcem kot ocenjevalcem iskrena hvala za vaš čas in vloženo energijo. Posebej bi se za pomoč pri nastajanju tega prispevka zahvalili (po abecednem vrstem redu): Tini Črne, Kaji Debevec, prof. dr. Mariji Gubina, Matevžu Harlanderju, Mateji Kaji Ježovnik, Tadeju Mirtu, Domnu Plutu, Samu Plutu, Matjažu Popitu, prof. dr. Dušanu Sketu, Martini Turk, Črtu Zavrniku, Karmen Zeme, prof. dr. Zvonki Zupanič Slavec in Klemnu Žiberni.

Bi želeli komentirati prispevek? Oglašite se po e-pošti na info@medrazgl.si ali po pošti na: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

Debelost pri bolnikih s pljučnico domačega okolja povezana z boljšim preživetjem

European Respiratory Journal, december 2012

Debelost je pri bolnikih, ki so zaradi pljučnice domačega okolja sprejeti v bolnišnico, povezana z boljšim preživetjem v 30 dneh, so v prospektivni opazovalni raziskavi ugotovili britanski raziskovalci iz bolnišnice *Hammersmith Hospital* v Londonu. Raziskovalci so sledili 1.079 bolnikov, od katerih jih je bilo 21 % debelih (indeks telesne mase 30 kg/m² ali več), 31 % jih je imelo prekomerno, 44 % pa normalno telesno težo.

Umrljivost v 30 dneh po sprejemu v bolnišnico je bila 7,4 % v skupini bolnikov z debelostjo, 10,5 % v skupini bolnikov s prekomerno telesno težo in 11 % v skupini bolnikov z normalno telesno težo. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv nekaterih zavajajočih dejavnikov, je pokazala, da je bila debelost povezana s 47 % manjšo umrljivostjo v primer-

javi z normalno telesno težo (razmerje tveganj za smrt 0,53; 95 % razpon zaupanja 0,29–0,98). Umrljivost je bila po tej analizi za 10 % manjša tudi v skupini bolnikov s prekomerno telesno težo, vendar razlika glede na bolnike z normalno telesno težo ni dosegla statističnega pomena. Dodatne analize so pokazale, da vrednost indeksa telesne mase ni vplivala na izid pri kritično bolnih bolnikih (tj. bolnikih, ki so potrebovali mehansko predihavanje in zdravljenje z inotropnimi zdravili), med bolniki, ki niso bili kritično bolni, pa je bila umrljivost debelih statistično pomenljivo manjša kot umrljivost ostalih (2,4 % proti 7,7 %).

Poročilo o raziskavi je bilo objavljeno v spletni izdaji revije *European Respiratory Journal* (Eur Respir J. 2012; 40: doi: 10.1183/09031936.00115312).

147

Odprta operacija ostaja standard za resekcijo zasevkov v pljučih z namenom ozdravitve

Chest, december 2012

Odprta operacija (torakotomija) je zlati standard kirurškega zdravljenja bolnikov z zamejenimi zasevki v pljučih, saj naj bi s torakoskopsko operacijo z video nadzorom spregledali s slikovno diagnostiko nevidne, vendar tipne vozličke. To potrjujejo tudi ugotovitve danskih raziskovalcev, objavljene v decemberski številki revije *Chest* (Chest. 2012; 142: 1598–602), ki so v prospektivni raziskavi primerjali oba pristopa h kirurškemu zdravljenju bolnikov, pri katerih je bila načrtovana resekcija zasevkov v pljučih z namenom ozdravitve.

V 12 mesecih je bilo v raziskavo vključenih 37 bolnikov. Pri vsakem bolniku je v isti

anesteziji najprej ena kirurška ekipa opravila torakoskopijo z videom visoke ločljivosti (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS), nato pa druga kirurška ekipa torakotomijo z obojerno palpacijo in resekcijo vseh tipnih vozličev. Obe ekipi sta ločeno ena od druge ovrednotili računalniškomotografske (angl. *computed tomography*, CT) posnetke pljuč in odkrili vsaka po 55 vozličev, ki bi bili lahko zasevki. Med VATS je bilo tipnih 51 vozličev (92 %), ob torakotomiji pa so odstranili še dodatnih 29 vozličev, ki niso bili vidni na CT-posnetkih; v 6 primerih (21 %) je šlo za zasevek, v 19 primerih (66 %) za benigne

novotvorbe, v 3 primerih (10%) za podplevralno bezgavko, v 1 primeru pa za primarni rak pljuč.

Raziskovalci so opozorili, da v nekaterih središčih do 40% operacij za resekcijo zasevkov z namenom ozdravitve opravijo z VATS.

Izključna uporaba tega pristopa je po mnenju raziskovalcev povezana z razmeroma veliko možnostjo, da ne bodo odstranjeni vozlički, ki so nevidni tudi za najsodobnejše slikovne diagnostične metode in so lahko v razmeroma velikem deležu maligni.

Kadilce po možganski kapi bolj ogrožajo usodni in neusodni srčno-žilni dogodki

Stroke, december 2012

Bolnike, ki so v obdobju, ko so utrpeli možgansko kap, kadili, so bolj ogrožali kasnejši večji srčno-žilni dogodki ali smrt, so v decemberski številki revije *Stroke* (Stroke. 2012; 43: 3173–8) zapisali raziskovalci iz več središč v Avstraliji. Predstavili so ugotovitve raziskave, v kateri so 10 let sledili 1.589 bolnikov, ki so prvič utrpeli možgansko kap v letih 1996–1999, in beležili primere smrti, neusodnega srčnega infarkta in ponovne neusodne možganske kapi.

Pojavnost naštetih opazovanih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so v času prve mož-

ganske kapi kadili, za 30% večja (razmerje tveganj 1,30; 95% razpon zaupanja 1,06–1,60) kot pri bolnikih, ki niso nikoli kadili. Povezava je bila še tesnejša, če so analizo omejili na bolnike, ki so preživeli vsaj 28 dni po možganski kapi (razmerje tveganj 1,42; 95% razpon zaupanja 1,13–1,78). Rezultati analize, omejene na to skupino, so še razkrili, da so bili tudi nekdanji kadilci v 10-letnem obdobju po možganski kapi bolj ogroženi od bolnikov, ki niso nikoli kadili (razmerje tveganj 1,18; 95% razpon zaupanja 1,01–1,39).

Zdravljenje s suvoreksantom nov obet za bolnike s primarno nespečnostjo

Neurology, december 2012

Oreksin je nevrottransmitter, ki je v osrednjem živčevju povezan s sistemom za uravnavanje spanja, budnosti in ješčnosti (po slednjem je tudi dobil ime), tvori ga razmeroma majhno

število celic v hipotalamusu, katerih aksoni z receptorji pa so razširjeni po celotnih možganih in hrbtenjači. Zaviranje oreksinskih receptorjev naj bi povzročilo prehodne simp-

tome, podobne narkolepsiji, zato se zdijo primerna terapevtska tarča za bolnike z nespečnostjo.

V decemberski številki revije *Neurology* (Neurology. 2012; 79: 2265–74) so bili objavljeni rezultati klinične raziskave zdravljenja bolnikov z nespečnostjo s prvim zaviralcem oreksinskih receptorjev suvoreksantom. Zdravilo so preizkusili v randomizirani in s placebo kontrolirani navzkrižni raziskavi, ki je potekala v 29 središčih v ZDA in 12 središčih na Japonskem. Vanjo je bilo vključenih 254 bolnikov s primarno nespečnostjo, starih 18–64 let. Polisomnografija pred pričetkom zdravljenja je pokazala, da je bil skupni čas spanja povprečno 316 minut, učinkovitost spanja (delež skupnega časa spanja v 480 minutah, ki so jih bolniki prebili v postelji) 66 %, povprečni čas budnosti po začetku spanja 101 minuta in povprečna latenca pred spanjem 69 minut. Povprečna ocena teže nespečnosti po indeksu

Insomnia Severity Index je bila 17, kar ustreza srednje težki nespečnosti. Bolnike so po naključnem izboru razporedili v skupine, ki so v 4-tedenskem obdobju prejemale 10 mg, 20 mg, 40 mg ali 80 mg suvoreksanta in placebo, v drugem obdobju pa samo placebo. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno, glavno merilo učinkovitosti pa je bila učinkovitost spanja prvo in zadnjo noč posameznega 4-tedenskega obdobja.

Rezultati so pokazali, da so bili vsi odmerki suvoreksanta statistično pomenljivo učinkovitejši od placeba glede učinkovitosti spanja, saj so jo že prvo noč izboljšali za 5–13 odstotnih točk. Zdravljenje s suvoreksantom je tudi za povprečno 21–37 minut skrajšalo čas budnosti po začetku spanja, razlika glede na zdravljenje s placebo je bila tudi po tem merilu statistično pomenljiva pri vseh odmerkih. Bolniki so suvoreksant v splošnem dobro prenašali.

Obetavni rezultati zdravljenja bolnikov s trdovratno levkemijo s Philadelphia kromosomom s ponatinibom

The New England Journal of Medicine, december 2012

Odpornost na zdravljenje z zaviralcem tirozinske kinaze je glavni vzrok neuspeha zdravljenja bolnikov z levkemijo s Philadelphia (Ph) kromosomom. Izsledki raziskave, ki je potekala v petih središčih v ZDA, objavljeni v zadnji novemberski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2012; 367: 2075–88), obetajo novo možnost zdravljenja tudi za te bolnike. Zdravljenje s ponatinibom je bilo v tej raziskavi zelo aktivno tudi pri bolnikih s Ph-pozitivno levkemijo, ki so bili poprej zdravljeni z drugimi zaviralci tirozinske kinaze.

Ponatinib so v tej raziskavi preizkusili pri 60 bolnikih s kronično mieloično levkemijo (KML) in 5 bolnikih s Ph-pozitivno akutno limfocitno levkemijo (ALL). V poročilu so bili predstavljeni rezultati za skupaj 65 bolnikov s Ph-pozitivno levkemijo, katerih srednja starost je bila 55 let, nekaj manj kot četrtina je bila starejša od 65 let. Od odkritja bolezni je pri polovici preteklo več kot 6,5 let, velika večina (91 %) jih je poprej prejemale vsaj 2, več kot polovica (51 %) pa 3 različne zaviralce tirozinske kinaze. Bolniki so prejeli ponatinib v enem dnevnem odmerku 2–60 mg, saj

je bil glavni cilj raziskave opredeliti največji odmerek, ki ga bolniki še prenašajo.

Med sledenjem je umrlo 17 bolnikov, ob zadnjem pregledu je zdravljenje s ponatinibom še nadaljevalo 35 bolnikov (43 %). V srednjem času sledenja 56 tednov (razpon 2–140 tednov) so pri 43 bolnikih s KML v kronični fazi dosegli popoln hematološki odgovor pri 98 %, večji citogenetski odgovor pri 72 % in večji molekularni odgovor pri 44 % bolnikov. V podskupini 12 bolnikov z mutacijo T315I sta bila deleža s popolnim hematološkim in

večjim citogenetskim odgovorom 100 % in 92 %, v podskupini 13 bolnikov brez (znanih) mutacij pa 100 % in 62 %. Pri skupaj 22 bolnikih s pospešeno ali blastno fazo KML ali Ph-pozitivno ALL so popoln hematološki odgovor dosegli pri 36 %, večji citogenetski odgovor pa pri 32 % bolnikov. Toksični učinki, ki so omejili odmerek ponatiniba, so bili zvišane ravni amilaze ali lipaze in vnetje trebušne slinavke, pogosti neželeni škodljivi učinki pa izpuščaji, mielosupresija, utrujenost, bolečine v sklepih in navzeja.

Telesna teža med odraščanjem napovednik pojava končne odpovedi ledvic

Archives of Internal Medicine, december 2012

Prekomerna telesna teža in debelost med odraščanjem sta povezana s pomembno večjim tveganjem za pojav končne odpovedi ledvic kasneje v življenju, so v novemberski številki revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med. 2012; 172: 1644–50) poročali raziskovalci z Univerze v Tel Avivu in drugih središč v Izraelu. Predstavili so rezultate populacijske kohortne raziskave, v kateri so sledili pojav končne odpovedi ledvic pri skoraj 1,2 milijona preiskovancev, ki so opravili naborniški zdravstveni pregled v starosti 17 let v letih 1967–1997. Na teh pregledih zbrane podatke so vzporedili s podatki iz Izraelskega registra končne odpovedi ledvic in v končno analizo zajeli vse primere zdravljenja zaradi končne odpovedi ledvic v letih 1980–2010.

V skupaj več kot 30 milijonov oseb letih oziroma povprečno nekaj več kot 25 letih sledenja so končno odpoved ledvic ugotovili pri 874 preiskovancih (713 moških in 161 žensk). Skupna pojavnost tega stanja je bila 2,87 pri-

mera na 100.000 oseb let, pojavnost pri mladostnikih s prekomerno telesno težo (85.–95. percentil vrednosti indeksa telesne mase) 6,08 primera na 100.000 oseb let, pojavnost pri debelih mladostnikih (vrednost indeksa telesne mase večja od 95. percentila) pa 13,40 primerov na 100.000 oseb let. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv spola, starosti, države izvora, vrednosti sistoličnega krvnega tlaka in leta naborniškega pregleda, je pokazala, da je bila prekomerna telesna teža v starosti 17 let povezana s 3-krat večjim tveganjem (95 % razpon zaupanja 2,50–3,60), debelost v starosti 17 let pa s 6,89-krat večjim tveganjem (5,52–8,59) za pojav končne odpovedi ledvic med sledenjem. Prekomerna telesna teža in debelost sta bila močna in neodvisna dejavnika tveganja za končno odpoved ledvic zaradi sladkorne bolezni, neodvisno sta bila povezana tudi s povečanim tveganjem za druge vrste končne odpovedi ledvic.

Vzdrževanje anestezije s sevofluranom v primerjavi s propofolom ne zmanjša pogostnosti ishemije srčne mišice

Circulation, december 2012

Številne raziskave so pokazale, da je ishemija srčne mišice ob kirurškem posegu povezana z večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov in večjo umrljivostjo v obdobju ob operaciji, podatki iz poskusov na živalih in nekaterih kliničnih raziskav pa so nakazali, da bi utegnili hlapni anestetiki zaščititi srčno mišico pred škodljivim učinkom okrnjene prekrvitve. Na teh spoznanjih je bila utemeljena randomizirana kontrolirana raziskava TEAM (angl. *Trial on the Effect of Anesthetics on Morbidity and Mortality*), ki so jo zasnovali z namenom preveriti hipotezo, da vzdrževanje anestezije s sevofluranom v primerjavi s propofolom zmanjša pogostnost ishemije srčne mišice pri bolnikih, ogroženih zaradi srčno-žilnih dogodkov, ki jim opravijo večjo operacijo zunaj srca. Poročilo o ugotovitvah je bilo objavljeno v decemberški številki revije *Circulation* (Circulation. 2012; 126: 2696–704).

V treh središčih v Švici so v raziskavo vključili 385 bolnikov. Njihova povprečna starost je bila približno 72 let, nekaj več kot tri četrtine je bilo moških, več kot 70 % jih je imelo koronarno bolezen srca. Približno četrtini bolnikov so opravili večji ortopedski kirurški poseg, nekaj več kot polovici pa večji kirurš-

ki poseg na žilju zunaj srca. Anestezijo so pri naključno izbranih 184 bolnikih vzdrževali s sevofluranom, pri preostalih bolnikih pa s propofolom. Prvih 48 ur so vsem nepretrgoma snemali EKG v treh odvodih in jim v tem času dvakrat izmerili raven troponina T in NT-proBNP ter ocenili prisotnost delirija, po 6 in 12 mesecih sledenja pa so s telefonskim pogovorom zbrali podatke o morebitnih večjih srčno-žilnih dogodkih v tem obdobju. Izišli so vrednotili raziskovalci, ki niso poznali razporeditve bolnikov, sicer pa izbira anestezika ni bila zaslepljena.

Med skupinama ni bilo statistično pomenljive razlike v pogostnosti ishemije srčne mišice v 48 urah, saj so EKG-znake ishemije in/ali zvišanje ravni troponina T ugotovili pri 40,8 % bolnikov, pri katerih so uporabili sevofluran, in pri 40,3 % bolnikov, pri katerih so uporabili propofol. Med skupinama tudi ni bilo razlike v časovni dinamiki koncentracije NT-proBNP oziroma v deležu bolnikov, pri katerih je po operaciji prišlo do pojava delirija (11,4 % proti 14,4 %). V 12 mesecih sledenja je večji srčno-žilni dogodek utrpelo 7,6 % bolnikov iz skupine s sevofluranom in 8,5 % bolnikov iz skupine s propofolom.

151

Kromosomska mikromrežna analiza razkriva nekatere dodatne genetske nepravilnosti ploda

The New England Journal of Medicine, december 2012

Razvoj mrežnih molekularnih citogenetskih tehnik je izboljšal odkrivanje majhnih delecij ali podvojitvev v dednini, ki jih ne razkrije ta standardna citogenetska analiza ali kario-

tipizacija. Izsledki velike prospektivne raziskave, objavljeni v decemberški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2012; 367: 2175–84), so potrdili korist kromo-

somske mikromrežne analize v odkrivanju dodatnih citogenetskih nepravilnosti ploda, obenem pa odprli nekatera dodatna vprašanja glede vloge te preiskave v predporodni diagnostiki.

Vzorci, ki so jih odvzeli 4.406 nosečnicam, obravnavanim v 29 središčih v ZDA, so poslali v centralni laboratorij za kariotipizacijo, kjer so to preiskavo opravili s polovico vzorca, polovico pa so ga poslali na analizo s kromosomsko mikromrežo v enega od štirih laboratorijev, ki so sodelovali v raziskavi. Pri nekaj manj kot polovici nosečnic je bila indikacija za preiskavo starost, pri nekaj manj kot petini izvid presejanja za Downov sindrom, pri približno četrtini pa strukturne nepravilnosti, odkrite z ultrazvočnim pregledom ploda.

Analiza s kromosomsko mikromrežo je bila tehnično uspešna pri 98,8 % vzorcev, pri 87,9 % vzorcev so jo opravili brez tkivne kulture. Analiza 4.282 nemozaičnih vzorcev je razkrila vse primere aneuploidij in neuravnoveženih preureditev, ki so bili odkriti s kariotipizacijo, vendar ni prepoznala uravnoveženih preureditev in triploidije. V vzorcih z normalnim kariotipom je mikromrežna analiza razkrila klinično pomembne delecije in podvojitve v 6,0 % vzorcev nosečnic, ki so bile na preiskave napotene zaradi strukturne nepravilnosti ploda, in pri 1,7 % vzorcev nosečnic, ki so bile na preiskavo napotene zaradi starosti.

Dostop do brezplačne kontracepcije zmanjša pogostnost neželene nosečnosti

Obstetrics & Gynecology, december 2012

152

Zagotavljanje brezplačne kontracepcije je povezano s klinično in statistično pomembnim zmanjšanjem pogostnosti prekinitve nosečnosti, ponovne prekinitve nosečnosti in nosečnosti pri najstnicah, so v decemberski številki revije *Obstetrics & Gynecology* (Obstet Gynecol. 2012; 120: 1291–7) poročali ameriški raziskovalci z univerze *Washington University* v St. Louisu. Predstavili so rezultate projekta *Contraceptive CHOICE Project* (choiceproject.wustl.edu), katerega cilj je bil odstraniti finančne ovire do kontracepcije, spodbujanje uporabe najučinkovitejših kontracepcijskih metod in zmanjšanje pogostnosti neželene nosečnosti na področju mesta St. Louis.

V prospektivni kohortni raziskavi, opravljeni v okviru projekta, so sledili 9.256 mladostnic in mlajših žensk (14–45 let), ki so se v raziskavo vključile v letih 2008–2010 po obravnavi na eni od klinik za prekinitev nosečnosti, na predlog osebja iz drugih zdravstvenih središč ali zaradi oglasa v medijih. Vse preiskovanke so po svetovanju glede kontracepcije s poudarkom na dolgotrajnih metodah (maternični vložki ali podkožni vsadki)

brezplačno prejele kontracepcijo po lastni izbiri. Približno tri četrtine preiskovank se je odločilo za dolgotrajno metodo.

Rezultati so pokazali, da je bila v letih 2008–2010 pogostnost prekinitve nosečnosti 4,4–7,5 primera na 1.000 preiskovank, kar je prepričljivo statistično pomenljivo manj kot na področju mesta St. Louis v tem obdobju (13,4–17,0 primera na 1.000 žensk) in za 62–78 % manj od državnega povprečja ZDA 19,6 primera na 1.000 žensk v letu 2008. V skupini preiskovank, starih 15–19 let, je bila letna pogostnost poroda 6,3 primera na 1.000 preiskovank, medtem ko je bilo državno povprečje ZDA v teh letih v isti starostni skupini 34,3 primera na 1.000 deklet.

Učinek dostopnosti brezplačne kontracepcije, predvsem v obliki materničnega vložka ali podkožnega vsadka, je bil večji, kot so pričakovali, so raziskovalci zapisali v zaključku poročila. Po njihovem prepričanju je brezplačna kontracepcija ob ustreznem svetovanju pristop, ki obeta pomembno zmanjšanje pogostnosti neželene nosečnosti in prekinitve nosečnosti v ZDA.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. avgusta do 31. decembra 2012

Diplomanti medicine

Mirjam Breznik	3. 8. 2012	Eva Javornik	10. 10. 2012
Matej Jenko	3. 8. 2012	Nina Kravanja	10. 10. 2012
Darjan Godec	14. 8. 2012	Vita Čas	12. 10. 2012
Manca Podjed	14. 8. 2012	Tamara Gorjanc	18. 10. 2012
Mateja Polajnar	21. 8. 2012	Blaž Princes	18. 10. 2012
Darja Dovečar	28. 8. 2012	Matic Žvar	22. 10. 2012
Maja Pezdirc	30. 8. 2012	Luka Vodišek	23. 10. 2012
Svjetlana Ponorac	30. 8. 2012	Jasna Savić	25. 10. 2012
Petra Krivec	4. 9. 2012	Mojca Filipič	26. 10. 2012
Klemen Pašić	4. 9. 2012	Ajda Senica	5. 11. 2012
Maja Dukadinoska	5. 9. 2012	Anton Tomšič	6. 11. 2012
Matjaž Krošel	5. 9. 2012	Kamil Berro	8. 11. 2012
Urška Kunšič	5. 9. 2012	Jasmina Kapel	15. 11. 2012
Tjaša Heindler	10. 9. 2012	Jan Kurinčič	20. 11. 2012
Urška Lamot	11. 9. 2012	Rok Šumak	20. 11. 2012
Tina Mežnar	11. 9. 2012	Lana Pivk	23. 11. 2012
Jaša Žerjal	11. 9. 2012	Roman Čičak	26. 11. 2012
Monika Krošel	12. 9. 2012	Julija Pečjak	26. 11. 2012
Dejan Kodela	13. 9. 2012	Karmen Irgolič	27. 11. 2012
Petra Bavčar	18. 9. 2012	Nastja Kopše	27. 11. 2012
Sara Jereb	18. 9. 2012	Špela Jenkole	3. 12. 2012
Eva Rudež	18. 9. 2012	Tadeja Barbič	4. 12. 2012
Sara Terzić	19. 9. 2012	Tina Leban	4. 12. 2012
Mateja Škamperle	20. 9. 2012	Katarina Mencin	5. 12. 2012
Primož Brejc	24. 9. 2012	Boris Kos	7. 12. 2012
Ines Pezić	24. 9. 2012	Arijana Budimlić	10. 12. 2012
Nina Mlakar	25. 9. 2012	Aleksander Grunčič-Krajnc	11. 12. 2012
Martina Jelić	28. 9. 2012	Barbara Jelerčič	11. 12. 2012
Urška Rugelj	28. 9. 2012	Janez Strupi	11. 12. 2012
Maja Sendi	28. 9. 2012	Saša Šetina Šmid	11. 12. 2012
Gaja Vidali	28. 9. 2012	Nina Cerkvenik	17. 12. 2012
Janja Zver	28. 9. 2012	Maruša Kotnik	17. 12. 2012
Bilka Strel	2. 10. 2012	Mojca Bizjak	18. 12. 2012
Zala Pirih	4. 10. 2012	Nejc Kurinčič	18. 12. 2012
Denis Voga	4. 10. 2012	Anja Čas	19. 12. 2012
Maja Povše	5. 10. 2012	Hana Trojar Žitnik	20. 12. 2012
Diana Jovičič	8. 10. 2012	Andrej Divjak	21. 12. 2012
Jerica Škedelj	8. 10. 2012	Maruša Triplat	24. 12. 2012
Larisa Kragelj	9. 10. 2012		

Diplomanti dentalne medicine

Špela Jereb Pišljarič	13. 9. 2012	Branka Zore	26. 10. 2012
Mateja Kumprej	17. 9. 2012	Sanja Klenar	30. 10. 2012
Ivana Rihter	18. 9. 2012	Maja Sentočnik	6. 11. 2012
Natalija Škrlep	25. 9. 2012	Aleš Brolih Delbello	13. 11. 2012
Miha Rok	5. 10. 2012	Tine Malgaj	15. 11. 2012
Helena Grandič	16. 10. 2012	Sašo Ternar	20. 11. 2012
Katarina Grilj	19. 10. 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 spremnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

ETIČNA NAČELA

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

TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteke prispevka na zgoščenki 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. Zgoščenka 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 kratice. 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. Osební dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

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

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

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

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

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

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

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

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

- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

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

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

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

- **knjiga na internetu:**

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

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

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

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

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

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

UREDNIŠKO DELO

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

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Črt Zavrnik

Odgovorna urednica

Saša Ilovár

Tehnični uredniki

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Grega Kragelj, Sandra Mlakar, Miha
Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela
Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl,
Sonja Žarković, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevár 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

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

Grega Kragelj

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

Copyright © Medicinski razgledi 2013

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

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Črt Zavrnik

Editor

Saša Ilovar

Production Editors

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Grega Kragelj, Sandra Mlakar, Miha
Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela
Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl,
Sonja Žarković, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar 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

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

Grega Kragelj

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 2013

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.

1–157

Pages

Editorial ◀	1
Measurements of the Hospital Antibiotic Usage among Adults – Ajda Senica, Jerica Škedelj, Milan Čizman ◀	3
Golgi Apparatus: Organization, Function and Diseases – Mateja Erdani Kreft, Tanja Višnjar ◀	15
Causes and Consequences of Vitamin D Deficiency – Sara Sajko, Marija Sollner Dolenc ◀	29
Vitamin D and Its Role in the Process of Atherosclerosis – Barbara Eržen ◀	49
Invasive Aspergillosis in Non-Conventional Patients – Simona Perčič, Alojz Ihan ◀	61
Neonatal Sepsis – Manca Velkavrh, Darja Paro Panjan ◀	71
Bipolar Disorder – Tadeja Frangeš, Mojca Zvezdana Dernovšek ◀	79
Femoral Neck Fractures – Recognition and Treatment – Miha Ambrožič, Matjaž Veselko, Dragica Maja Smrke ◀	93
Principles of Pain Sensation, Perception and Recognition – Duška Meh, Dejan Georgiev ◀	105
Acute Kidney Injury in a Young Boxer – the Importance of Creatine Supplementations, Case Report – Darinka Purg, Sebastjan Bevc ◀	119
Diagnostic Challenges ◀	127
Reports ◀	133
News ◀	147
List of graduated students ◀	153