

WHAT ARE THE ADAPTIVE PHYSIOLOGICAL RESPONSES TO INACTIVITY?

Ola Eiken¹

Editorial

The following studies describe some of the adaptive physiological responses to inactivity in healthy individuals. In several of the studies inactivity was achieved by sustaining a horizontal body position for five consecutive weeks.

For thousands of years a prolonged period of bed rest has been prescribed as the cure for a large variety of illnesses and medical disorders. Even though it was recognized already by Hippocrates that prolonged bed rest may not always act as a remedy for disorders, but may instead bring about undesirable effects, such as deteriorated exercise capacity, it was not until the mid twentieth century that scientists began to study the deconditioning influences of prolonged rest in a systematic manner.

Considering how common it is for patients to be bed-ridden for extended periods it is noteworthy that research concerning physiological responses to prolonged inactivity and recumbency have predominantly been driven by the American, Soviet and later also the European and Russian programs on manned space flights. The rationale behind utilizing prolonged bedrest, in the horizontal or slightly head-down position, as a ground-based model of exposure to microgravity is that several physiological functions adapt similarly to recumbency and weightlessness. Thus, both exposures to microgravity and to bed rest result in mechanical

unloading of weight-bearing bones as well as of skeletal muscles, predominantly those used to maintain erect posture (i.e. weight bearing or postural muscles). Furthermore, in the upright position gravitational pull causes great hydrostatic pressure differences in blood vessels oriented longitudinally in the body, resulting in pooling of blood in the veins of the lower body. Removal of such gravity-dependent pressure gradients in longitudinally oriented blood vessels can be achieved either by assuming the horizontal position or by removing the gravitational force field. Thus, prolonged bed rest is considered a valid model of prolonged exposure to microgravity as regards its effects on the musculoskeletal and cardiovascular systems. The effects of microgravity on other physiological systems, such as for instance the vestibular system, can however not be mimicked by prolonged bed rest.

During the last decades many studies have been performed concerning the deconditioning effects of extended periods of inactivity /bed rest on different aspects of muscle function and mass, bone density, plasma volume and cardiovascular functions, as well as on different avenues to counteract such changes. Nevertheless, as will be apparent from the following chapters, several basic questions regarding the effects of inactivity and prolonged recumbency remain to be resolved.

¹Karolinska Institutet, Fogdevreten 2 B, 17177 Stockholm, Sweden
Correspondence to: e-mail: ola.eiken@foi.se

KATERE SO PRILAGODITVENE REAKCIJE NA TELESNO NEDEJAVNOST?

Ola Eiken¹

Uvodnik

Raziskave opisujejo nekatere prilagoditvene reakcije zdravih posameznikov na telesno nedejavnost. V več raziskavah je telesno nedejavnost predstavljalo ležanje v vodoravnem položaju v obdobju petih tednov.

Že tisoč let predpisujejo za zdravljenje najrazličnejših bolezni in zdravstvenih težav dolgotrajni počitek v postelji. Kljub temu, da je že Hipokrat ugotovil, da dolgotrajno mirovanje morda le nima vedno zdravilnega učinka ter da lahko sproži neželene pojave, kot je npr. zmanjšana gibalna sposobnost, so začeli znanstveniki šele sredi dvajsetega stoletja sistematično preučevati negativne vplive dolgotrajne nedejavnosti na telesne sposobnosti.

Glede na to, da je bolnikom dolgotrajno ležanje v postelji nekaj običajnega, je treba poudariti, da so raziskave o prilagoditvenih reakcijah na dolgotrajno gibalno nedejavnost spodbudili predvsem ameriški in sovjetski ter kasneje tudi evropski in ruski programi vesoljskih poletov s človeško posadko. Raziskovalci so uporabili dolgotrajno ležanje v postelji v vodoravnem položaju ali z rahlo navzdol nagnjenim vzglavjem kot osnovni model za spremljanje izpostavljenosti mikrogravitaciji. Več fizioloških funkcij se podobno prilagaja ležanju in breztežnostnemu stanju. Zaradi mikrogravitacije in

zaradi ležanja v postelji pride do mehanske razbremenitve kosti, ki nosijo težo, in do razbremenitve skeletnih mišic, zlasti tistih, ki vzdržujejo pokončno držo telesa (posturalne mišice). Poleg tega pride pri pokončnem položaju telesa zaradi gravitacijskega vleka do velikih razlik v hidrostatskem tlaku v vzdolžno potekajočih krvnih žilah in posledično do venskega zastoja spodnjega dela telesa. Razlike v tlaku v vzdolžno potekajočem žilju lahko odpravimo z ležečim položajem telesa ali tako, da odstranimo polje gravitacijske sile. Zato dlje časa trajajoče mirovanje v postelji lahko uporabimo kot ustrezen model dolgotrajnega vpliva mikrogravitacije na mišičnoskeletni in srčnožilni sistem. Z dolgotrajnim ležanjem v postelji pa ne moremo prikazati učinkov mikrogravitacije na druge fiziološke sisteme, npr. na vestibularni sistem. V zadnjih desetletjih so opravili mnogo raziskav o učinkih daljših obdobj nedejavnosti/ ležanja v postelji na različne mišične funkcije in mišično maso, kostno gostoto, volumen plazme in delovanje srca in žilja. Preučevali so tudi različne možnosti, kako zavreti te spremembe. Kot pričajo naslednji prispevki, pa na nekatera osnovna vprašanja o učinkih nedejavnosti in dolgotrajnega ležanja še ni odgovorov.

¹Karolinska Institutet, Fogdevreten 2 B, 17177 Stockholm, Sweden
Kontaktni naslov: e-pošta: ola.eiken@foi.se

VPLIV POPOLNE GIBALNE NEDEJAVNOSTI NA DUŠEVNO ZDRAVJE IN POČUTJE ZDRAVIH MLADIH PREISKOVANCEV

EFFECTS OF COMPLETE PHYSICAL INACTIVITY ON PSYCHICAL HEALTH AND WELL-BEING IN HEALTHY YOUNG SUBJECTS

Petra Dolenc¹, Matej Tušak², Tjaša Dimec², Rado Pišot¹

Prispelo: 30. 1. 2008 – Sprejeto: 7. 4. 2008

Izvirni znanstveni članek
UDK 796.01:616.89

Izvleček

Namen: Ugotavljali smo vpliv dolgotrajne gibalne nedejavnosti na stopnjo anksioznosti, uravnavanje in nadzor čustev ter na sposobnost koncentracije preiskovancev.

Metode: Najpogostejša metoda za spremljanje učinkov popolne gibalne nedejavnosti na človekov organizem je simuliranje breztežnostnega stanja t. i. bed rest (BR) model, ki predpostavlja daljše obdobje ležanja v vodoravnem položaju. V študijo smo vključili 10 zdravih moških med 20. in 25. letom, ki so 35 dni mirovali v strogem vodoravnem položaju, ki je zrcalilo popolno gibalno nedejavnost. Preiskovanci so izpolnili Lestvico za merjenje anksioznosti, Lestvico regulacije in kontrole emocij ter Test koncentracije in dosežka teden dni pred začetkom eksperimenta in ob njegovem zaključku.

Rezultati: Po daljšem obdobju gibalne imobiliziranosti ni prišlo do pomembnih sprememb v stopnji anksioznosti, uravnavanju in nadzoru čustev ter koncentraciji preiskovancev, izraženi v količini dosežka, medtem ko se je koncentracija, izražena v kakovosti dosežka, po eksperimentu celo izboljšala ($p=0,020$).

Zaključek: Rezultati raziskave ne kažejo škodljivih učinkov daljše gibalne imobiliziranosti na psihološki status izbrane skupine preiskovancev. V prispevku poskušamo navesti morebitne razloge za dobljene izsledke in jih primerjati z rezultati drugih podobnih študij. Izsledki imajo uporabno vrednost na zdravstvenem in športnem področju.

Ključne besede: gibalna dejavnost, popolna gibalna nedejavnost, duševno zdravje

Original scientific article
UDC 796.01:616.89

Abstract

Objective: The aim of the study was to examine the effects of prolonged physical inactivity on the subject's level of anxiety, emotional regulation and control, and concentration ability.

Methods: Horizontal bed rest (BR) is a well-accepted method to simulate an acute stage of human adaptation to the microgravity in space flights, and also an important model to study consequences of physical inactivity and sedentarism on human body. The subjects participating in the study were ten healthy male volunteers, aged between 20 and 25, who were exposed to a 35-day horizontal BR in strict hospital environment. The participants were asked to complete psychometrical inventories - the State Anxiety Inventory, the Emotional Regulation and Control Scale and the Test of Concentration and Achievement – prior to, during and after the BR experiment.

Results: After the period of physical immobility no significant decrease in the examined psychological variables was established. The level of anxiety, emotional regulation and control, and concentration ability, expressed as the quantity of achievement, remained relatively stable during the experiment, whereas concentration expressed as the quality of achievement even improved after the experiment ($p=0.020$).

¹Univerza na Primorskem, Znanstveno-raziskovalno središče Koper, Inštitut za kineziološke raziskave, Garibaldijeva 1, 6000 Koper

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport, Gortanova 22, 1000 Ljubljana
Kontaktni naslov: e-pošta: petra.dolenc@pef.upr.si

Conclusion: *Research results showed no adverse effects of prolonged physical immobility on the psychological state of the selected group of subjects. We tried to identify possible reasons for the established findings, and to compare them with the results of similar previous studies. The findings are applicable to the health and sport areas.*

Key words: physical activity, physical inactivity, psychical health

1 Uvod

1.1 Gibalna dejavnost za zdravje

Rezultati različnih študij opozarjajo, da sta nezadostna gibalna dejavnost in sedeči življenjski slog vedenjska dejavnika tveganja, ki ju tesno povezujemo z različnimi motnjami in kroničnimi boleznimi, kot so arterioskleroza, zvišan krvni tlak, možganska kap, od inzulina neodvisna sladkorna bolezen, osteoporoza (1). Čezmerna telesna teža, debelost in presnovne motnje kot posledica nedejavnosti in neustreznih prehranskih navad predstavljajo danes pereč problem, ki v Združenih državah Amerike dosega že epidemično raven (2). Številne raziskave so potrdile zvezo med telesno nedejavnostjo in koronarno boleznijo, ki je v industrijsko razvitem svetu poglaviti vzrok umrljivosti (3, 4). Po drugi strani pa ima zadostna gibalna dejavnost pozitivne učinke na človeški organizem v celoti ter omogoča vzdrževanje psihofizičnih in funkcionalnih sposobnosti telesa (5-7).

1.2 Psihološki učinki gibalne aktivnosti

Poleg škodljivih učinkov na fizično zdravje in imunski sistem nezadostna dejavnost vpliva tudi na posameznikovo duševno zdravje in počutje (8-11). Zato je v zadnjem času moč zaslediti povečan raziskovalni interes v smeri razjasnjevanja odnosa med gibalno dejavnostjo in nekaterimi kazalci duševnega zdravja ter psihološke prilagojenosti. Različne sodobne študije potrjujejo, da igrata telesna pripravljenost in gibalna/športna dejavnost pomembno vlogo pri vzdrževanju in krepitvi duševnega zdravja: prispevata k zmanjšanju anksioznih (12, 13) in depresivnih simptomov (14, 15), povečanju odpornosti na stres (16, 17) ter h krepitvi posameznikove telesne samopodobe in samovrednotenja (18, 19). Poleg tega lahko v novejših epidemioloških študijah zasledimo podatke, ki potrjujejo koristne učinke redne telesne dejavnosti na kognitivne funkcije (20-22).

1.3 Raziskovanje popolne gibalne nedejavnosti na psihološko stanje zdravih posameznikov

Raziskav, ki bi ugotavljale učinke popolne gibalne nedejavnosti na psihično stanje in počutje posameznikov, skoraj ne zasledimo. Popolno in

dolgotrajno gibalno nedejavnost je v vsakodnevem življenju težko izzvati in spremljati. Primeri eksperimentalnih situacij, kjer takšno stanje lahko vzpostavimo, so tako imenovane bed rest (BR) raziskave, ki predstavljajo pomemben model simulacije breztežnostnega stanja na Zemlji. Številne raziskave so namreč dokazale, da so fiziološke in psihološke spremembe po daljšem mirovanju v ležečem položaju zelo podobne spremembam, ki jih opazimo pri astronautih po povratku iz vesolja. Weiss in sodelavci (23) poudarjajo, da prilagajanje novim okoliščinam (kot je izpostavljenost stanju breztežnosti ali simulacija le-tega) predstavlja pomemben vir stresa, ki se lahko odraža v psiholoških in vedenjskih značilnostih, kot so anksioznost in nekatere spremembe razpoloženja.

DeRoshia in Greenleaf (24) sta proučevala kognitivne funkcije in razpoloženje med 30-dnevnim mirovanjem v ležečem položaju pri osemnajstih zdravih moških. Udeleženci so izpolnili psihološke teste in vprašalnike (deset kognitivnih testov, osem lestvic, ki so se nanašale na razpoloženje in dve na spanje) pred začetkom mirovanja, med fazo popolne nedejavnosti in po obdobju mirovanja v postelji. Čeprav je bilo opaziti trend blagega upada v vrednostih merjenih parametrov v času eksperimenta, se dosežki in razpoloženje udeležencev niso statistično pomembno poslabšali po dolgotrajni gibalni imobiliziranosti.

Shehab in sodelavci (25) so ugotavljali vpliv 17-dnevnega popolnega mirovanja v ležečem položaju na kognitivne dosežke pri osmih moških prostovoljcih s pomočjo testne baterije PAWS (The Nasa Performance Assessment Workstation), ki so jo prvotno razvili za namene ugotavljanja mentalnih funkcij med vesoljskimi poleti. Baterija testov vključuje preverjanje usmerjene in deljene pozornosti, prostorske predstavljalivosti, matematičnih in spominskih zmožnosti ter sposobnosti vizualno-motorične koordinacije. Rezultati niso pokazali statistično pomembnih razlik v dosežkih v primerjavi z obdobjem pred in po BR.

Ishizaki in sodelavci (26) so poskušali oceniti učinek telesne nedejavnosti na duševno zdravje devetih mladih oseb (šest moških in treh žensk) pred, med in po 20-dnevnem mirovanju v ležečem položaju. Udeleženci so v različnih časovnih presledkih

izpolnjevali samoocenjevalno lestvico depresivnosti (Self-rating Depression Scale - SDS) in vprašalnika za odkrivanje nevrotičnih simptomov (Cornell medical index in General Health Questionnaire - GHQ). Na osnovi rezultatov vprašalnika GHQ je bila razvidna težnja razvoja depresivnih in nevrotičnih znakov zaradi daljšega obdobja popolne gibalne nedejavnosti. Ta težnja je okoli dva meseca po zaključeni BR študiji izginila.

Skupina japonskih raziskovalcev je v prejšnjem odstavku omenjeno študijo pozneje ponovila in prišla do podobnih sklepov (27, 28). V študijo je bilo tokrat vključenih deset mladih udeležencev (pet moških in pet žensk v starostnem razponu od 19 do 24 let), ki so izpolnjevali že omenjene samoocenjevalne lestvice. Tudi pri njih se je kazal trend razvoja depresivnih in nevrotičnih simptomov med 20-dnevnim mirovanjem v vodoravnem položaju.

V sodobnejši raziskavi so Ishizaki in sodelavci (29) proučevali spremembe v razpoloženju, stopnji depresivnosti in nevrotičnosti med 20-dnevnim mirovanjem v ležečem položaju na vzorcu devetih zdravih moških (v starostnem razponu med 18. in 28. letom). Avtorji poročajo o povišanih vrednostih depresivnega in nevrotičnega doživljanja po zaključeni študiji. Prav tako ugotavljajo poslabšanje nekaterih razpoloženjskih stanj – "vitalnost/energija" in "zmedenost" med obdobjem daljše nedejavnosti, medtem ko so drugi vidiki razpoloženja: "napetost-anksioznost", "depresivnost-potrto", "jeza-sovražnost" in "utrujenost" ostali relativno stabilni v času trajanja eksperimenta.

Na osnovi ovrednotenja razpoložljivih prispevkov lahko sklenemo, da skrajna telesna nedejavnost kot posledica simulacije breztežnostnega stanja lahko prispeva k poslabšanju duševnega zdravja in počutja preiskovancev.

Da bi ovrednotili vpliv dolgotrajne gibalne nedejavnosti na duševno zdravje in počutje ljudi, smo si zastavili za cilj oceniti vpliv 35-dnevnega mirovanja zdravih mladih preiskovancev v ležečem položaju na njihovo stopnjo anksioznosti, uravnavanje in nadzor čustev ter na sposobnost koncentracije.

2 Metode

2.1 Preiskovanci in eksperimentalni protokol

V študijo smo vključili 10 zdravih moških, starih od 20 do 25 let (povprečna starost preiskovancev je bila 22,3 s standardnim odklonom 1,7). Podrobno smo jih seznanili z namenom in s potekom raziskave. S

preiskovanci smo opravili poglobljen razgovor in pridobili podatke o njihovem telesnem in psihosocialnem statusu, sledil je temeljit zdravniški pregled, s katerim je bila izključena prisotnost živčno-mišičnih in srčno-žilnih obolenj. Izbrani prostovoljci so podali pisno soglasje k sodelovanju v raziskavi. 35-dnevno ležanje je bilo izvedeno v strogem vodoravnem položaju, ki je odražalo popolno telesno nedejavnost. Preiskovanci so vse dnevne dejavnosti izvajali v ležečem položaju. Fizična dejavnost je bila strogo prepovedana v celotnem obdobju eksperimenta. Preiskovanci so bili pod stalnim nadzorom videokamer ter imeli 24-urno zdravstveno oskrbo. Trikrat tedensko so bili deležni fizioterapije, ki je obsegala pasivno razgibavanje sklepov in rahlo masažo vratu in hrbta. V tem času so preiskovanci lahko gledali televizijo, poslušali glasbo, uporabljali računalnik z internetom, brali ter sprejemali obiske. Podatke smo pridobili julija in avgusta 2006 v Ortopedski bolnišnici Valdoltra. Psihološke vprašalnike so udeleženci izpolnjevali v dopoldanskem času teden dni pred začetkom eksperimenta in ponovno po štirih tednih mirovanja v ležečem položaju.

2.2 Psihološki pripomočki

- *Lestvica za merjenje anksioznosti - STAI (30)*: za namene raziskave smo vključili tisti del lestvice, ki se nanaša na anksioznost kot stanje in omogoča ugotoviti trenutno emocionalno stanje posameznika. Vsebuje 20 postavk, na katere udeleženci odgovarjajo na 4-stopenjski ocenjevalni lestvici. Možen razpon rezultatov je od 20 do 80, pri čemer veliko število točk pomeni visoko izraženo stanje anksioznosti in obratno. Lestvica ima ugodne merske značilnosti in se pogosto uporablja v raziskovalne namene.
- *Lestvica regulacije in kontrole emocij (31)* vsebuje 20 trditev, ki se nanašajo na oceno učinka posameznikovih čustev in razpoloženja na mišljenje, spomin in vedenje kot tudi na sposobnost kontrole čustev. Udeleženci označijo odgovor, ki jih najbolje opisuje (1- zame sploh ne velja, 5 - zame povsem velja). Možen razpon rezultatov je od 20 do 100, pri čemer večje število točk kaže na boljše čustveno uravnavanje in nadzor. Lestvica izkazuje ugodno notranjo zanesljivost; v različnih vzorcih se Cronbach alfa koeficient (α) giblje med 0,76 in 0,81.
- *Test koncentracije in dosežka (32)* je hitrostni test, namenjen merjenju sposobnosti koncentracije in ugotavljanju duševne sposobnosti za dosežke, in

daje podatke o krivulji učenja, utrujenosti in motivaciji. Temelji na konceptu koordinacije, ki je pogojena s koncentracijo. Udeleženci rešujejo test, ki vsebuje 250 računskih nalog z izenačeno težavnostjo. V vsaki nalogi sta dve preprosti nalogi seštevanja in odštevanja, čas reševanja pa je omejen na 30 minut. Navodilo zahteva, da spodnji znesek od zgornjega odštejemo, če je zgornji znesek večji oz. spodnji znesek prištejemo zgornjemu, če je zgornji znesek manjši od spodnjega. Dosežek na testu se ocenjuje glede na število izračunanih nalog (količina) in glede na pravilnost oz. število napak (kakovost), oba pa sta izraz sposobnosti koncentracije.

2.3 Statistične metode

Podatke smo obdelali s statističnim paketom SPSS 14.0. for Windows. Razlike v proučevanih psiholoških parametrih (stanje anksioznosti, uravnavanje in nadzor čustev, koncentracija – količina dosežka, koncentracija – kakovost dosežka) pred in po eksperimentu BR smo izračunali s pomočjo t-testa za odvisne vzorce. Povezanost med stopnjo anksioznosti in številom napak na testu koncentracije

pa smo ugotavljali s korelacijsko metodo (Pearsonov koeficient korelacije).

3 Rezultati

V Tabeli 1 so prikazane aritmetične sredine in standardni odkloni rezultatov anksioznosti, uravnavanja in nadzorovanja čustev ter koncentracije za udeležence pred in po BR obdobju.

Rezultati t-testa kažejo, da se stopnja anksioznosti, uravnavanje in nadzor čustev ter, koncentracija, izražena v količini dosežka, niso statistično pomembno spremenile po obdobju BR. Koncentracija, izražena v kakovosti dosežka, pa se je statistično pomembno izboljšala ($p=0,020$) po eksperimentu v primerjavi z obdobjem pred eksperimentom.

Na podlagi izračunanih korelacij med proučevanimi spremenljivkami ugotavljamo pomembno pozitivno povezanost med stopnjo anksioznosti in številom napak na testu koncentracije tako v obdobju pred BR ($r=0,56$; $p=0,015$) kot tudi po obdobju BR ($r=0,55$; $p=0,022$).

Tabela 1. Razlike v stanju anksioznosti, uravnavanju in nadzorovanju čustev in koncentraciji preiskovancev pred in po daljšem mirovanju v ležečem položaju (BR).

Table 1. Differences in anxiety, concentration and emotional regulation and control before and after bed rest (BR).

	pred BR / before BR M (SD)	po BR / after BR M (SD)	razlika M / difference M	t(df=9)	p
Stanje anksioznosti/ State anxiety	28,22 (2,69)	27,72 (5,90)	0,50	0,352	0,729
Uravnavanje in nadzorovanje čustev / Emotional regulation and control	45,22 (6,98)	46,61 (7,82)	-1,39	-0,993	0,334
Koncentracija-količina dosežka / Concentration- quantity of achievement	93,22 (35,61)	95,88 (33,14)	-2,66	0,319	0,754
Koncentracija-kakovost dosežka / Concentration-quality of achievement	10,39 (4,64)	7,18 (3,39)	3,21	3,756	0,020*

Legenda: M - aritmetična sredina; SD – standardni odklon; t - vrednost na osnovi izračuna t-testa za ugotavljanje razlik med aritmetičnimi sredinami pri odvisnih vzorcih; p - stopnja pomembnosti razlik: * - $p<0,05$

4 Razpravljanje

Udeleženci so ob prvem merjenju izkazovali v povprečju zelo nizko stopnjo anksioznosti in podpovprečne vrednosti na lestvici uravnavanja in nadzorovanja čustev, kar kaže na ustrezno selekcijo kandidatov. Rezultati so namreč pokazali, da negativna čustvena stanja ne ovirajo mišljenja in ravnanja preiskovancev, poleg tega izražajo občutek nadzora nad lastnim čustvenim stanjem. Po 4-tedenskem obdobju mirovanja v ležečem položaju ni prišlo do statistično pomembnih sprememb v stanju anksioznosti. Samo pri enem udeležencu se je stopnja anksioznosti vidno povečala, pri ostalih pa je ostala nespremenjena ali se je celo nekoliko zmanjšala. Na lestvici uravnavanja in nadzorovanja čustev se je pri enem od preiskovancev pokazala vidnejša razlika med prvim in drugim merjenjem, vendar so vrednosti ostale pod povprečjem. Njihovo čustveno stanje se tako ni pomembno spremenilo po koncu eksperimenta.

Sposobnost koncentracije preiskovancev, izražena v količini dosežka (celotno število rešenih nalog), se ni pomembno spremenila po daljšem mirovanju v ležečem stanju. Nasprotno pa je bila koncentracija, izražena v kakovosti dosežka (število napak), po obdobju 4-tedenskega ležanja statistično različna v primerjavi z obdobjem pred ležanjem. Rezultati tu namreč kažejo na izboljšanje sposobnosti koncentracije udeležencev. Z vidika kakovosti pozornosti je eksperimentalna situacija na preiskovance vplivala precej pozitivno. Dobljene rezultate lahko poskušamo razložiti s tem, da so bili posamezniki v času popolnega mirovanja deležni veliko manjšega števila dražljajev v primerjavi z množico običajno prisotnih v vsakdanjem življenju. Njihovo zmanjšanje je tako pripomoglo k manj stresnemu doživljanju in olajšalo osredotočenost na določeno nalogo. To pa se je odražalo kot izboljšanje koncentracije v smislu kakovosti dosežka. Možno je tudi, da so udeleženci zaradi pomanjkanja telesne dejavnosti svojo energijo učinkovito prenesli v umsko dejavnost (branje, pisanje, delo z računalnikom), kar je posledično izboljšalo sposobnost koncentracije.

Dobljeni rezultati se sicer delno prekrivajo z izsledki že opravljenih raziskav na tem področju, ki ne ugotavljajo statistično pomembnih razlik v dosežkih (med temi tudi koncentracije) v primerjavi z obdobjem pred in po BR (24, 25), vendar niso v skladu z večino izsledkov, ki poročajo o povišanih vrednostih depresivnega in nevrotičnega doživljanja ter poslabšanju nekaterih razpoloženskih stanj po

obdobju mirovanja v ležečem položaju (26, 27, 29). Opozoriti velja, da je neskladje predstavljenih izsledkov vsaj delno lahko pogojeno z neenotno metodologijo raziskav (npr. vzorec udeležencev, uporabljeni psihološki pripomočki, trajanje in oblika eksperimenta BR). Zato se zdi v prihodnje smiselno raziskovalno metodo v čim večji meri približati drugim tovrstnim študijam in s tem doseči večjo primerljivost rezultatov.

Raziskave, v katerih poročajo o poslabšanju psihičnega stanja in počutja udeležencev po daljšem obdobju mirovanja v ležečem položaju, so bile izvedene v zelo strogih eksperimentalnih pogojih, kjer so raziskovalci poleg pogojev simulirane breztežnosti (to je telesne imobiliziranosti in omejenosti) poskušali ustvariti okoliščine skrajne socialne izoliranosti in osamitve, podobne tistim, ki so jih deležni astronauti v svojih odpravah. Prav te okoliščine pa pomembno prispevajo k porastu psihološkega stresa. Okoliščine naše raziskave so se precej razlikovale od opisanih eksperimentalnih pogojev. Preiskovanci so bili v stalnem stiku z zdravstvenim osebjem in raziskovalnimi skupinami, ki so tudi med obdobjem mirovanja izvajale različne fiziološke meritve. Preiskovancem so bili omogočeni stiki s svojci in prijatelji ter obiski. Prav tako so lahko uporabljali računalnik z internetom, brali, gledali televizijo in poslušali glasbo. Te »varovalne« okoliščine so verjetno precej vplivale na to, da se med eksperimentom psihični status preiskovancev ni poslabšal. Naši rezultati torej kažejo na to, da predstavljajo ugodne bivanjske razmere in možnost socialne interakcije v času popolne telesne nedejavnosti nekakšno varovalo pred poslabšanjem psihičnega statusa ublažijo negativne učinke, ki jih povzroča daljša gibalna nedejavnost.

Če bi želeli prenesti dobljene rezultate na populacijo ljudi s kroničnimi boleznimi in tiste po operativnih posegih, ki zahtevajo dolgotrajno okrevanje, je potrebno upoštevati, da so se v našem primeru preiskovanci ves čas ležanja zavedali, da bodo po končanem eksperimentu lahko spet zaživelij dejavno kot prej. Ta zavest jih je spremljala ves čas eksperimenta, zaradi česar je bil vpliv okolja na preiskovance manj obremenilen. Pri kronično bolnih in pri bolnikih po operativnih posegih, ki zahtevajo dolgotrajno okrevanje, pa je situacija nekoliko drugačna, saj se zavedajo, da jih v prihodnosti čaka precej drugačno in predvsem manj dejavno življenje, kar lahko negativno vpliva na njihovo psihično stanje. Ena možnih razlag sorazmerno nespremenjenega psihičnega statusa med dolgotrajno gibalno imobiliziranostjo je lahko tudi ta, da so se preiskovanci

za svojo začasno popolno telesno nedejavnost odločili povsem prostovoljno, medtem ko so ljudje, ki zbolijo oz. se poškodujejo, v to stanje prisiljeni. Ravno to dejstvo pa lahko štejejo za pomemben dejavnik, ki vpliva na dobljene rezultate.

Na podlagi izračunanih korelacij med proučevanimi spremenljivkami ugotavljamo pomembno pozitivno povezanost med stopnjo anksioznosti in številom napak na testu koncentracije in dosežka. Tisti preiskovanci, ki so imeli zelo nizke vrednosti v stanju anksioznosti, so naredili tudi najmanj napak na testu koncentracije, tisti z nekoliko višjimi vrednostmi v stanju anksioznosti (čeprav pod povprečjem), pa so naredili na testu tudi več napak. S tem se pridružujemo številnim ugotovitvam, ki poudarjajo povezavo med anksioznostjo ter z njo povezanimi manifestacijami na fiziološki, doživljajski in vedenjski ravni in kakovostjo dosežka. Podoben odnos je bil pri nas že večkrat dokazan, zlasti pri selekcionirani populaciji - vrhunskih športnikov (33). Raziskava ima morda manjšo metodološko omejitev. V statistični analizi smo namreč v vseh primerih uporabili parametrične statistične metode, čeprav porazdelitev vrednosti pri spremenljivki koncentracija – kakovost dosežka ni popolnoma normalna, vendar pa smo odstopanje ocenili kot manj pomembno.

5 Zaključek

Na osnovi raziskovalnih izsledkov lahko sklenemo, da ni prišlo do poslabšanja duševnega stanja in počutja preiskovancev po dolgotrajni simulaciji breztežnosti. Rezultati govorijo o pomenu socialnih interakcij in spodbudnih bivanjskih razmer v skrajnih okoliščinah, kot je gibalna imobiliziranost.

Proučevanje psiholoških vidikov znotraj BR raziskav bi imelo veliko uporabno vrednost tako na zdravstvenem kot na športnem področju. Izsledke bi uporabili za namene raziskovanja vpliva gibalne nedejavnosti (na primer po operativnih posegih, ki zahtevajo dolgotrajno okrevanje; v primerih kroničnih bolezni in zdravstvenih indikacij, ki predvidevajo telesno nedejavnost oz. ležanje; pri življenjskem slogu, pri katerem prevladuje ekstremna gibalna nedejavnost) na duševno zdravje ljudi ter predvideli uporabo ustreznih psiholoških ukrepov za zmanjšanje psihološkega stresa in povečanja kakovosti življenja v pogojih dolgotrajne gibalne imobiliziranosti.

Učinke psihološko-socioloških dejavnikov v pogojih ekstremne gibalne omejenosti in izolacije je v prihodnje smiselno še globlje raziskati. Poleg spremljanja psihološkega stanja preiskovancev je potrebno vključiti

tudi oceno socialnih in okoljskih vplivov na posameznikovo doživljanje in spoprijemanje s tovrstnimi situacijami (medosebna interakcija, doživljanje osamljenosti in omejene mobilnosti, občutja monotonije, dolgočasje ter koncepte psihološkega blagostanja in načine soočanja s stresom).

Zahvala

Študija je del široko zasnovanega raziskovalnega projekta »Bed rest Valdoltra 2006 - Vpliv simulirane breztežnosti na človekov organizem«, ki je potekal pod vodstvom Inštituta za kineziološke raziskave, Znanstveno-raziskovalnega središča Univerze na Primorskem, v sodelovanju z Inštitutom Jožef Stefan, Ljubljana in Karolinska Institutet, Stockholm. Zahvaljujemo se preiskovancem za sodelovanje v raziskavi ter vodstvu in osebju Ortopedske bolnišnice Valdoltra, ki je omogočila izvedbo tako obsežnega projekta.

Literatura

1. Agita mundo - gibanje za zdravje. Zdrav Var 2002; 41 (Suppl. 39): 77-85.
2. Keim NL, Blanton CA, Kretsch MJ. America's obesity epidemic: measuring physical activity to promote an active lifestyle. J Am Diet Assoc 2004; 104: 1398-409.
3. Fras Z. Telesna dejavnost - varovalni dejavnik za zdravje srca in ožilja. Zdrav Var 2002; 41: 20-6.
4. Blinc A, Bresjanac, M. Telesna dejavnost in zdravje. Zdrav Vestn 2005; 74: 771-7.
5. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-7.
6. Pišot R. Vloga in pomen gibalne/športne aktivnosti v šolskem obdobju. Zdrava šola 2004; 1: 24-7.
7. Hayden J, Tulder M, Malmivaara A, Koes B. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2005 (3): CD000335.
8. Fox KR. The influence of physical activity on mental well-being. Public Health Nutr 1999; 2: 411-8.
9. Biddle SJH, Fox KR, Boutcher SH. Physical Activity and Psychological Well-Being. London: Routledge, 2000.
10. Hassmen P, Koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being: a population study in Finland. Prev Med 2000; 30: 17-25.
11. Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression and sensitivity to stress: a unifying theory. Clin Psychol Rev 2001; 21: 33-61.
12. Arent SM, Landers DM, Matt KS, Etnier JL. Dose-response and mechanistic issues in the resistance training and affect relationship. J Sport Exerc Psychol 2005; 27: 92-110.
13. Landers DM, Arent SM. Physical activity and mental health. The Handbook of Sport Psychology. Hoboken: Wiley, John and Sons, 2007.

14. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 587-97.
15. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *Am J Prev Med* 2005; 28: 1-8.
16. Taylor AH. Physical activity, anxiety, and stress. In: Biddle SJH, Fox KR, Boutcher SH, editors. *Physical activity and psychological well-being*. London: Routledge, 2000: 10-46.
17. Alderman BL, Rogers TJ, Johnson TA, Landers DM. A meta-analysis of exercise and stress reactivity. *Med Sci Sport Exerc* 2003; 35: Supplement abstract 130.
18. Fox KR. The effects of exercise on self-perceptions and self-esteem. In: Biddle SJH, Fox KR, Boutcher SH, editors. *Physical activity and psychological well-being*. London: Routledge, 2000: 88-117.
19. Ekland E, Heian F, Hagen KB, Abbott J, Nordheim L. Exercise to improve self-esteem in children and young people. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004 (1): CD003683.
20. Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno OFA, de Mello MT. Reviewing on physical exercise and the cognitive function. *Rev Bras Med Esporte* 2006; 12: 97-103.
21. Etnier JL, Nowell, PM, Landers, Daniel M, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006; 52: 119-30.
22. Hillman CH, Motl RW, Pontifex MB, Posthuma D, Stubbe JH, Boomsma, DI et al. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals. *Health Psychol* 2006; 25: 678-87.
23. Weiss K, Nicolas M, Charras K. Psychological investigations of adaptation and well-being during a long-term bed rest, 2005. Pridobljeno 1. 12. 2007 s spletne strani: <http://www.spaceflight.esa.int/eea/index.cfm?act=advancedsearch.record&id=1073>.
24. DeRoshia CW, Greenleaf JE. Performance and mood state parameters during 30-day 6 degrees head-down bed rest with exercise training. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64: 522-27.
25. Shehab RL, Schlegel RE, Schiflett SG, Eddy DR. The NASA Performance Assessment Workstation: cognitive performance during head-down bed rest. *Acta Astronaut* 1998; 43: 223-33.
26. Ishizaki Y, Fukuoka H, Katsura T, Nishimura Y, Kiriya M, Higurashi M et al. Psychological effects of bed rest in young healthy subjects. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; 616: 83-7.
27. Ishizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, Katsura T, Nishimura Y, Haruna M et al. Psychological stress induced by 20 days bed rest. *J Gravit Physiol* 1997; 4: 95-8.
28. Ishizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, Katsura T, Kim CS, Maegawa Y et al. Evaluation of psychological effects due to bed rest. *J Gravit Physiol* 2000; 7: 183-4.
29. Ishizaki Y, Ishizaki T, Fukuoka H, Kim CS, Fujita M, Maegawa Y et al. Changes in mood status and neurotic levels during a 20-day bed rest. *Acta Astronaut* 2002; 50: 453-9.
30. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
31. Takšič V. Skala emocionalne regulacije i kontrole: provjera faktorske strukture. *Psihologijske teme* 2003; 12: 43-55.
32. Bele-Potočnik, Ž. *Test koncentracije in dosežka: Priročnik*. Ljubljana: Center za psihodiagnostična sredstva, 1976.
33. Tušak M, Tušak M. *Psihologija športa*. Ljubljana: Znanstveni inštitut Filozofske fakultete, 2003.

ODZIV SESTAVE TELESA, MIŠIČNE TOGOSTI IN RAVNOTEŽJA PO 35-DNEVNI ODSOTNOSTI GIBANJA PRI MLADIH IN ZDRAVIH PREISKOVANCIH

CHANGES IN BODY COMPOSITION, MUSCLE STIFFNESS AND POSTURAL STABILITY OCCURRING IN HEALTHY YOUNG MEN SUBMITTED TO A 35-DAY BED REST

Boštjan Šimunič¹, Joern Rittweger³, Gregor Cankar¹, Mihaela Jurdana¹, Tadeja Volmut¹, Tina Šetina¹, Igor B. Mekjavič², Rado Pišot¹

Prispelo: 31. 1. 2008 – Sprejeto: 16. 4. 2008

Izvirni znanstveni članek
UDK 796.01:612

Izvleček

Uvod: Problemi sedečega načina sodobnega življenja se kažejo v fizioloških odzivih, tako pri starejših kot tudi pri mlajših ljudeh. Cilj raziskave je bil ugotoviti odziv morfoloških in skeletno-mišičnih značilnosti ter izgubo funkcionalnih sposobnosti ohranjanja ravnotežja po 35-dnevni popolni gibalni nedejavnosti in zagotovljeni uravnoveženi prehrani glede na njeno sestavo in preiskovančevo telesno težo.

Metode: Deset moških preiskovancev (starih $24,3 \pm 2,6$ let) je v bolnišničnem okolju preležalo 35 dni v vodoravnem položaju. Fiziološke odzive telesa smo vrednotili z merjenji telesne, maščobne in mišične mase, mineralne vsebnosti sprednje golenske kosti, togosti trebuha dveh funkcionalno različnih glav antigravitacijske mišice in sposobnost ohranjanja ravnotežja.

Rezultati: Preiskovanci so v povprečju značilno izgubili 0,97 % ($P=0,001$) telesne teže, 4,1 % ($P=0,009$) mišične mase in 1,7 % ($P=0,000$) mineralne gostote tibialne kosti ter pridobili 1,4 % ($P<0,000$) maščobne mase. Mišična togost se je značilno zmanjšala od 8. dne ležanja ($P=0,006$) dalje pri distalni in že od 1. dneva ($P=0,007$) dalje pri proksimalni glavi notranje stegenske mišice ter se 14. dan po zaključku BR vrnila v izhodiščno stanje le pri distalni glavi. Po zaključku BR in dan kasneje smo ugotovili značilno izgubo ohranjanja ravnotežja za 9,5 % ($P=0,006$), in 17,4 % ($P=0,000$), medtem ko 14. dan po zaključku ležanja ni bilo več značilnih razlik.

Zaključek: Povzamemo lahko, da z uravnoveženo prehrano lahko omejimo izgubo telesne teže in pridobivanje maščobne mase, vendar ne moremo zmanjšati izgube mišične mase ter mineralne vsebnosti tibialne kosti. Ugotovili smo, da se mišična togost zmanjšuje v dveh časovno zakasnenih procesih. Sposobnost ohranjanja ravnotežja je zmanjšana v vsaj prvih 24 urah po zaključku ležanja.

Ključne besede: popolna gibalna nedejavnost, okoljska fiziologija, tenziomiografija, ravnotežje, morfologija, kostna mineralna vsebnost, mišična togost

Original scientific article
UDC 796.01:612

Abstract

Introduction: Sedentary lifestyle causes morphological in physiological changes in both elderly and young people. Horizontal bed rest (BR) is one of the most widely used models for studying the effects of spaceflight, physical inactivity and sedentarism on human body. Our aim was to determine morphological and musculoskeletal changes, and changes in functional balance occurring as a result of total 35-day physical inactivity in persons eating nutritionally well balanced diet adjusted to individual body weight.

¹Univerza na Primorskem, Znanstveno-raziskovalno središče Koper, Inštitut za kineziološke raziskave, Garibaldijska 1, 6000 Koper

²Inštitut Jožef Stefan, Odsek za avtomatiko, biokibernetiko in robotiko, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana

³Institute for Biomedical Research into Human Movement and Health, Manchester Metropolitan University, Hassall Road, Alsager, ST7 2HL, Velika Britanija

Kontaktni naslov: e-pošta: bostjan.simunic@zrs.upr.si

Methods: Ten healthy young males (age 24.3 ± 2.6 years) were submitted to a 35-day horizontal bed rest in strict hospital environment. Body mass, fat mass, muscle mass, tibial bone mineral content, muscle belly stiffness and postural stability were monitored prior to, during and after bed rest.

Results: Body mass dropped by 1 % ($P=0.001$), muscle mass by 4.1 % ($P=0.009$) and tibial bone mineral content by 1.7 % ($P=0.001$), whereas fat mass increased by 1.4 % ($P=0.001$). There was a significant decrease in belly muscle stiffness: in the distal head of the vastus medialis muscle it declined from the eighth day of bed rest ($P=0.006$), and in the proximal head from the very first day of inactivity ($P=0.007$). After the recovery phase, muscle stiffness returned to baseline levels in the distal head of the vastus medialis only. Postural stability deteriorated by 9.5 % ($P=0.000$) immediately after bed rest and by 17.4 % ($P=0.000$) at the first day of recovery. Fourteen days following the period of bed rest no significant postural stability loss was observed.

Conclusions: Maintaining nearly neutral energy balance reduces body mass drop and fat mass gain, yet fails to preserve muscle mass or decrease tibial bone loss. The observed decrease in muscle belly stiffness varies among different muscles and occurs during two different phases of cessation and regaining of physical activity. Stance stability tests have proved an effective tool for evaluating postural stability in healthy young men submitted to bed rest.

Key words: physical inactivity, environmental physiology, tensiomyography, balance, morphology, bone mineral content, muscle stiffness.

1 Uvod

Veliko ljudi se danes sooča s težavami sedečega načina življenja. Pomanjkanje gibalne/športne dejavnosti in neuravnotežena prehrana vodita do pozitivne energijske bilance, kar se kaže kot skladiščenje maščob v človeškem telesu. Zato obstaja velika verjetnost za pojav poškodb ter bolezni skeletno-mišičnega sistema. V sodobni znanosti se znanstveniki veliko ukvarjajo z okoljskim zdravjem in okoljsko fiziologijo, veliko raziskav je usmerjenih v proučevanje vpliva, ki ga ima gibalno nedejavni življenjski slog na organizem človeka. Študije simulirane breztežnosti, znane tudi pod imenom *Bed Rest*, in njihov vpliv na človeško telo so se res začele zaradi pridobivanja pomembnih informacij o vplivih katerim je in bo izpostavljen posameznik pri potovanju v vesolje (1-7). Kmalu pa je bilo ugotovljeno, da lahko raziskovalne ugotovitve s pridom uporabimo tudi pri študijah vpliva dolgotrajne pooperativne imobilizacije (8-11), posrednega dolgotrajnega vpliva sedečega sloga življenja in procesov staranja (9,10). Pristop znanstvenikov k obravnavi teh problemov je različen.

Vpliv simulirane breztežnosti na človeško telo lahko izvedemo z raziskavo, ko preiskovanci kratkotrajno ali dolgotrajno ležijo v vodoravnem položaju. To raziskavo imenujemo *Bed rest* (BR). Dosedanje raziskave BR so pokazale, da se odzivi človeškega telesa kažejo v izgubi kostne mase (1,12), mišične mase (1,3,13), spremembi sestave telesa (13-15) in izgubah funkcionalnih sposobnosti mišic (6,7,16-18) ter srčno-žilnega sistema (2), pomembne posledice

pa pusti tudi pri ohranjanju oz. vzpostavljanju ravnotežja (19).

Z dolgotrajnim bivanjem v vesolju (od 4 do 14 mesecev) človeško telo izgubi mesečno od 0,4 do 2 % kostne mineralne gostote, 0,6 % mišične mase in pridobi 1,8 % maščobne mase (1,20). Podobne rezultate so dobili tudi v 120 dni trajajoči študiji BR, ko so ugotovili mesečno izgubo kostne mineralne gostote 0,4 % in mesečno pridobivanje maščobne mase za 1,8 % (1). V drugi raziskavi, v kateri so za 21 dni imobilizirali eno nogo, so ugotovili, da se kostna mineralna gostota značilno zmanjša že po 21 dneh in ostane zmanjšana vsaj še 90 dni po zaključeni imobilizaciji (8). Postopki za preprečevanje izgub mišične mase in kostne mineralne gostote so bili predlagani že zelo kmalu, vendar rezultati niso bili povsem uspešni. Prav tako jih še niso uporabili v vesoljskih plovilih (21-23). V raziskavi 20-dnevnega BR so ugotovili, da se je v skupini, ki je izvajala vadbo, obseg mišice *quadriceps femoris*, zmanjšal za 7,8 %, medtem ko se je v skupini, ki je z vadbo poskušala preprečiti izgubo mišične mase, obseg prav tako zmanjšal, vendar le za 3,8 % (15). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi drugi: ugotovili so pojavnost značilnih sprememb sestave telesa že po 14-dnevni raziskavi BR (24); v 120-dnevnem BR je v skupini, ki ni izvajala vadbe, moč mišične skupine *triceps surae* zmanjšala za 36 %, medtem ko se je pri skupini, ki je vadila, moč zmanjšala le za 3 % (16); v 42-dnevni raziskavi BR so ugotovili, da se je povprečna telesna masa preiskovancev zmanjšala za 2,5 kg, mišična masa za 2,7 kg, odstotek maščobne mase pa se je povečal za 1,8 % (14). Glede na del telesa ugotavljajo,

da se med 42-dnevnim BR telesna masa prerazporedi, mišična masa spodnjih udov se zmanjša za 2 kg, medtem ko se mišična masa zgornjih celo poveča za 0,1 kg (15). Vendar rezultati niso vedno enotni, saj med 42-dnevnim BR niso ugotovili značilnih spremembe maščobne mase telesa (25) kot tudi ne zgornjega dela telesa (13).

Intrinzične spremembe skeletne mišice se izražajo v odzivih na celični ravni (3,26-28), arhitekturnih spremembah (4,14,16,29) kot tudi v mehanskih odzivih (18,29). Uporabljene metode niso dopuščale meritev med potekom BR. Zato zaenkrat še ni podatkov o časovnem sledenju nastopa oz. razvoja mišične atrofije. Pri tem gre poudariti uporabnost mehanomiografskih metod, ki odkrivajo mehanske vibracije trebuha skeletne mišice (30-32) in kot take dopuščajo meritev togosti trebuha skeletne mišice (29). Ugotovljeno je bilo, da je amplituda mehanomiografskega odziva obratno sorazmerno povezana z mišično togostjo (33), kar pomeni, da odziv mišice z višjo mehanomiografsko amplitudo govori o zmanjšani mišični togosti. V naši predhodni raziskavi je bilo pokazano, da je višja amplituda mehanomiografskega odziva trebuha mišice obratnosorazmerno povezana tudi z izgubo premera trebuha mišice, izmerjenega z ultrazvokom (29).

Sposobnost ohranjanja ravnotežja je lastnost človeka, ki zajema tako slušni, vidni kot mišični aparat (34). S staranjem, prisotnostjo različnih bolezni in dolgotrajno gibalno/športno nedejavnostjo se zmanjša motorična sposobnost človeka, predvsem mišična moč telesa, kar prispeva k poslabšanju sposobnosti ohranjanja ravnotežja (35,36). Problemi ohranjanja ravnotežja pa se ne pojavljajo samo pri starejših ljudeh, saj so lahko ti prisotni tudi pri zdravih mladih ljudeh, ki so dolgotrajno gibalno nedejavni (19). Po 90-dnevni raziskavi BR smo poročali o prisotnosti težav z ohranjanjem ravnotežja tudi pri mladih preiskovancih, vendar takrat še nismo imeli možnosti izmeriti ta pojav (7). Znano je, da se ob gibalni nedejavnosti izgubi mišična masa (1,3,13-15) kot tudi mišične motorične sposobnosti (6,7,16-18), kar poveča verjetnost padca tudi pri mladih ljudeh. Večina dosedanjih raziskav proučuje statično in dinamično ohranjanje ravnotežja le na starejših zdravih ljudeh in starejših ljudeh z različnimi živčno-mišičnimi ter srčno-žilnimi boleznimi (35,36).

Naša hipoteza je bila, da se po 35-dnevni odsotnosti gibanja zgodijo povratne spremembe v telesni sestavi, mišični funkciji in koordinaciji ravnotežja ter da so spremembe telesne sestave manjše ob uravnoteženi prehrani.

2 Metode in preiskovanci

2.1 Preiskovanci

Za tovrstno preiskavo smo izbrali deset moških brez živčno-mišičnih in srčno-žilnih obolenj ter poškodb, povprečne starosti $24,3 \pm 2,6$ let (\pm S.D.). Preiskovanci so ležali 35 dni v vodoravnem položaju, kar imenujemo tudi horizontalni *bed rest* (BR). Pred samim potekom preiskave smo zabeležili njihovo telesno težo ($72,8 \pm 10,5$ kg), telesno višino ($179,5 \pm 8,0$ cm) in indeks telesne mase ($22,5 \pm 2,9$ kg m⁻²).

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in tako je bila izvedena v skladu z načeli Helsinško-Tokijske deklaracije. Vsi preiskovanci so bili prej podrobno obveščeni o poteku raziskave in stopnji tveganja. Na osnovi osebnega razgovora in zdravniškega pregleda so bili uvrščeni v raziskavo, na katero so pristali s podpisom privolitve.

2.2 Protokol raziskave

Raziskava je potekala pod vodstvom Inštituta za Kineziološke raziskave, Znanstveno-Raziskovalnega središča Univerze na Primorskem v sodelovanju z Inštitutom Jožef Stefan v bolnišničnih prostorih Ortopedske bolnišnice Valdoltra v Sloveniji.

Vse dnevne dejavnosti so preiskovanci izvajali v ležečem položaju. Telesna dejavnost je bila strogo prepovedana v celotnem 35-dnevnem obdobju BR. Preiskovanci so imeli organizirano pasivno razgibavanje sklepov in masažo 3-krat tedensko pod vodstvom fizioterapevta. Vse dejavnosti preiskovancev smo nadzirali z video nadzorom. Prehrana je bila na začetku uravnotežena po sestavi in količini glede na izračun bazalnega metabolizma (+20 %) preiskovancev. Med raziskavo smo izračune ponavljali v tedenskih presledkih, da bi ohranjali nespremenjeno telesno težo in maščobno maso.

Prva telesna dejavnost preiskovancev po zaključku BR je bil test ortostatične tolerance. Pri tem smo preiskovancem merili srčni utrip in krvni tlak ter simptome sinkope v intervalu 10-minutnega pokončnega položaja. V primeru slabosti, vrtoglavice, izgube vida, potenja, nenadnega padca krvnega tlaka ali frekvence srčnega utripa smo ortostatični test prekinili prej kot v 10 minutah pokončnega položaja.

Na Sliki 1 je prikazan časovni potek vseh fizioloških meritev, ki smo jih izvajali 3 dni pred (BR-3) in en dan (BR-1) pred začetkom BR, na dan začetka BR, po prvem dnevu BR (BR1), drugem (BR2), četrtem (BR4),

sedmem (BR7), osmem (BR8), štirinajstem (BR14), šestnajstem (BR16), enaindvajsetem (BR21), osemindvajsetem (BR28), petintridesetem (BR35), en dan po zaključku BR (REC1) in štirinajst dni po BR (REC14).

2.3 Meritve morfoloških značilnosti

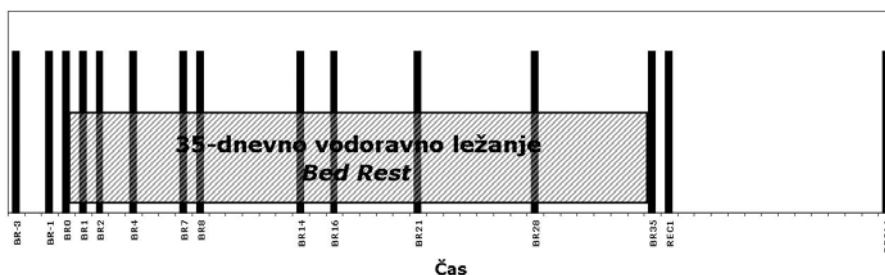
V raziskavi smo spremljali spremembe morfoloških parametrov skozi celotno raziskavo. Na osnovi teh meritev smo vodili individualni izračun uravnotežene prehrane, s katero smo hoteli preprečiti izgubo telesne mase med celotnim potekom raziskave. V meritve smo vključili:

- Meritev telesne mase (v kg), ki smo jo izmerili z uporabo klasične merilne tehnice –
- postelje. Meritev smo izvedli ob BR0, BR7, BR14, BR21, BR28 in BR35.

- Odstotek maščobne mase (v %) in količino mišične mase (v kg), smo izmerili s štiri- točkovnim bioimpedančnim merilnikom (Maltron BioScan 916S, UK) ob BR0, BR7, BR14, BR21, BR28 in BR35. Po navodilih proizvajalca smo postavili po dve elektrodi na nart stopala in dve na hrbtno stran dlani roke.

2.4 Meritev mineralne vsebnosti golenske kosti

Odstotek izgube mineralne vsebnosti tibialne kosti (Δ TBMC v %) smo izračunali na osnovi meritev periferne kvantitativne računalniške tomografije (pQCT XCT 2000, Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Germany), ki smo jo izvedli ob BR-3, BR-1 (povprečje obeh za BR0) in ob BR35. Meritev smo izvajali z uporabo rentgenskih žarkov (*Dual energy X-ray absorptiometry – DEXA*) (38). Med ležanjem smo z napravo preiskovancem pregledovali sprednjo golensko kost na



BR-3	BR-1	BR0	BR1	BR2	BR4	BR7	BR8	BR14	BR16	BR21	BR28	BR35	REC1	REC14
TBMC	TBMC	Začetek	TMG	TMG	TMG	TT	TMG	TT	TMG	TT	TT	TT	ROM	TMG
TVP	ROM	TT				FM	FM		FM	FM	FM	FM	PTAN	ROM
ROM	PTAN	FM				MM	MM		MM	MM	MM	MM	TAN	PTAN
PTAN	TAN	MM										TBMC		TAN
TAN		TMG										TMG		
												Konec		
												OT		
												TVP		
												ROM		
												PTAN		
												TAN		

Dnevi pred BR (BR-3, BR-1), med BR (BR0 – BR35) in po BR (REC1 in REC14) ter prikaz izbranih meritev, katerih rezultati so prikazani v tem prispevku: merjenje tibialne vsebnosti kosti (TBMC), testi ravnotežja (TVP, ROM, PTAN in TAN), merjenje telesne mase (TT), odstotka maščobne mase (FM), mišične mase (MM), togosti trebuha mišice (TMG) in test ortostatične tolerance (OT).

Slika 1. Časovni prikaz fizioloških testiranj v raziskavi 35-dnevne popolne nedejavnosti mladih preiskovancev. Na dodani tabeli je razviden trenutek 'začetka' in 'konca' BR.

Figure 1. Time pattern of physiological testing of young men submitted to 35 days of bed rest. The table indicates the beginning and the end of BR.

desni nogi. Zagotovili smo varnostne ukrepe, da ni prišlo do obsevanja z rentgenski žarki ostalih.

2.5 Meritev togosti mišičnega trebuha

V letih od 1990 do danes je bila predstavljena tenziomiografska metoda (TMG) za odkrivanje hitrosti mišičnega krčenja in merjenje mišične togosti (39-44). Razvita je bila na ljubljanski Fakulteti za elektrotehniko in temelji na načelih bolj znanih mehanomiografskih metod (37-39) in metodi merjenja znotrajmišičnega pritiska (45-47), od katerih se razlikuje v načinu zajemanja informacije.

Intrinzične spremembe togosti trebuha skeletnih mišic smo spremljali z metodo TMG tako, da so preiskovanci udobno ležali na hrbtu in imeli, ob uporabi podporne blazine kolenski sklep pokrčen za 30 stopinj (0 stopinj je popolnoma iztegnjeno koleno). Metoda TMG spremlja mehanski odziv mišice na en električni dražljaj supramaksimalne amplitude in širine 1 milisekunde, ki je od električnega stimulatorja (TMG-ZD1, Furlan & Co. d.o.o.) pripeljan do mišice preko samolepilnih elektrod (PALS, Axelgaard). Elektrode in senzor so bile nameščene na merilne točke po priporočilih elektromiografske metode (48). Iz odziva v časovnem prostoru smo izločili maksimalno amplitudo (D_m v mm), ki nam je služila za mero mišične togosti. Čim višja je bila D_m , tem manjša je bila mišična togost oziroma atrofija (29,33). Spremljali smo odzive mišice iztegovalke kolena *vastus medialis* (VM), in sicer njena oba dela:

- *Vastus medialis obliquus* (VMO) distalni del mišice VM, ki je odgovoren za stabilizacijske funkcije kolenskega sklepa (49,50).
- *Vastus medialis longus* (VML) proksimalni del mišice VM, ki ima podobno funkcijo kot mišica *vastus lateralis*, to je generiranje mišične sile z namenom dinamičnih gibov kolenskega sklepa (odriv, tek, ...) (49,50).

Meritve obeh mišic smo izvajali ob BR0, BR1, BR2, BR4, BR8, BR16, BR35 in REC14.

2.6 Meritev sposobnosti ohranjanja ravnotežja

Ravnotežje preiskovancev smo testirali statično in dinamično. Statično z uporabo pritiskovne plošče (BXS, Soehnle Professional, GmbH), medtem ko dinamično z uporabo testa 'Vstani in pojdi' (*Timed Get up and go*) (51). Sposobnost ohranjanja statičnega ravnotežja smo testirali na osnovi šestih 10-sekundnih testov, pri katerih so merjenci morali stati na mestu ob minimalnem nihanju telesa. Spremljali smo parameter dolžine vektorja nihanja težišča telesa (DVNT v cm).

Preiskovanci so najprej zavzeli položaj pokončne drže telesa s stopali tesno skupaj (Rombergov test, ROM). Če so test ROM uspešno opravili, so zavzeli naslednji položaj, pri katerem so imeli poleg obeh stopal tesno skupaj še eno stopalo za pol dolžine pred drugim (Polovični tandem, PTAN). Po uspešno prestanem testu PTAN, so zavzeli položaj naslednjega testa, pri katerem so imeli eno stopalo pred drugim (Tandem, TAN), tako da so se prsti zadnjega stopala dotikali pete sprednjega stopala. Teste ROM, PTAN in TAN so preiskovanci najprej izvajali z odprtimi očmi ($_{oo}$), potem pa v istem vrstnem redu še z zaprtimi očmi ($_{oz}$). Meritev smo izvedli ob BR-3 in BR-1 (povprečje skupaj za BR0), BR35, REC1 ter REC14.

Sposobnost ohranjanja ravnotežja med dinamičnim testom 'Vstani in pojdi' smo izvedli tako, da je na začetku merjenec sedel na stolu v višini 39,2 cm (z oporami za roke). Po štartnem povelju je imel nalogo, da v lastno izbrani hitrosti hoje čim hitreje prehodi pot do tri metre oddaljenega stožca, ga obkroži, se vrne nazaj do stola in se nanj usede. Merili smo čas od štartnega povelja do dokončanja naloge (TVP v s). Dinamični test ravnotežja oziroma test mobilnosti je bil ob BR-3 (za BR0) in ob BR35.

2.7 Statistika

Vsi podatki so prikazani s povprečnimi vrednostmi \pm standardni odklon. Statistična značilnost sprememb je bila testirana z uporabo statističnega paketa SPSS 12.0 (SPSS Ltd.). Za dokazovanje značilnih časovnih učinkov smo uporabljali poskuse s ponavljanimi meritvami (Repeated Measures ANOVA) kot tudi pri dokazovanju sprememb vseh posameznih testov od BR1 do BR35 oz REC14 glede na izhodiščno stanje BR0. Statistična značilnost je bila potrjena (in na slikah posebno označena) pri treh različnih stopnjah tveganja (* $P < 0,05$; \$ $P < 0,01$ in # $P < 0,001$).

3 Rezultati

Vseh deset preiskovancev je uspešno zaključilo BR ter po zaključeni raziskavi uspešno okrevalo. Sedem od desetih preiskovancev je takoj po zaključenem BR uspešno prestalo tudi test ortostatične tolerance, ostalim je po sedmih minutah kritično padel krvni tlak, zaradi česar smo morali test prekiniti. Neuspešno opravljen ortostatični test treh preiskovancev ni predstavljal nevarnosti za izvedbo naslednjega nabora testov (ROM, PTAN, TAN), saj ti niso zahtevali več kot 10-sekundno pokončno držo.

3.1 Telesna masa in sestava telesa

Ugotovili smo, da se je telesna masa statistično značilno zmanjšala ($P=0,001$), kar je prikazano na Sliki 2. Odstotek maščobne mase se v celotni raziskavi BR statistično značilno poveča ($P=0,000$) kot tudi količina mišične mase ($P=0,009$). Obdelava podatkov (Slika 2) glede na izhodiščno stanje BR0 prikazuje:

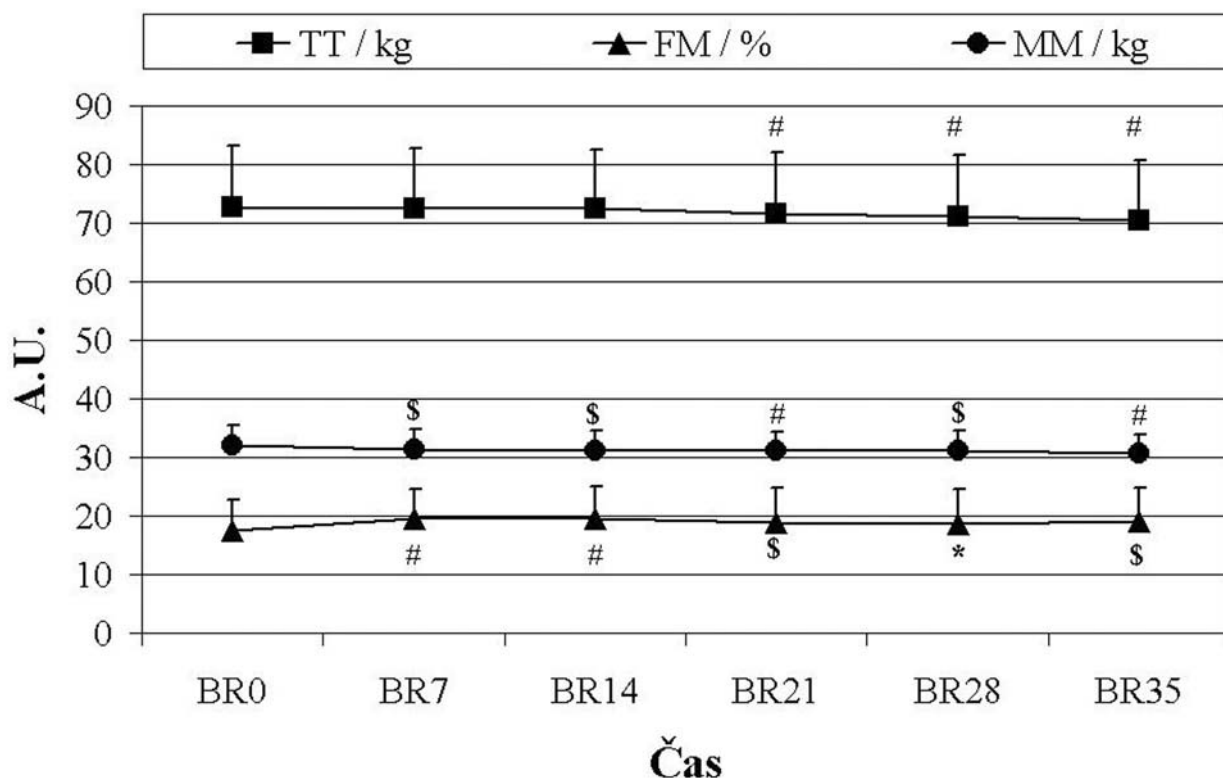
- Telesna masa se statistično značilno zniža šele ob BR21 (0,98 %, $P=0,000$) in ostane zmanjšana tudi ob BR28 (0,98 %, $P=0,000$) ter BR35 (0,97 %, $P=0,000$). Telesna masa upade značilno za 1 % ob BR21 in ostane do konca BR konstantna.
- Odstotek maščobne mase se statistično značilno poveča ob že ob BR7 (1,9 %, $P=0,000$) in ostane povečan tudi ob BR14 (1,9 %, $P=0,001$), BR21 (1,4

%, $P=0,001$), BR28 (1,0 %, $P=0,049$) ter BR35 (1,4 %, $P=0,007$). Spremembe pa niso več značilne, če jih opazujemo od trenutka BR7 do BR35 ($P=0,090$).

- Količina mišične se mase zniža že ob BR7 (2,0 %, $P=0,004$) ter ostane zmanjšana tudi ob BR14 (2,5 %, $P=0,002$), BR21 (2,7 %, $P=0,000$), BR28 (2,7 %, $P=0,001$) ter BR35 (4,1 %, $P=0,000$). Zmanjšanje mišične mase je statistično značilno še v zadnjem tednu – BR35 ($P=0,002$).

3.2 Mineralna vsebnost golenske kosti

TBMC se preiskovancem po BR zmanjša, in sicer za $1,66 \% \pm 0,87$ ($P=0,000$). Δ TBMC je pri štirih preiskovancih dosegla mejno vrednost, ki jo Mednarodna zdravstvena organizacija vrednoti za osteopenijo (52).



Statistični test tedenskih meritev (BR7-BR35) morfoloških značilnosti glede na izhodiščno stanje (BR0): * $P < 0,05$; \$ $P < 0,01$; # $P < 0,001$

Slika 2. Trend sprememb telesne mase (TT), odstotka maščobne mase (FM) in količine mišične mase (MM). Prikazane so povprečne vrednosti (s standardni odklon).

Figure 2. Trends in body mass (TT), fat mass (FM) and muscle mass (MM) changes. Mean values (with SD) are presented.

3.3 Mišična togost

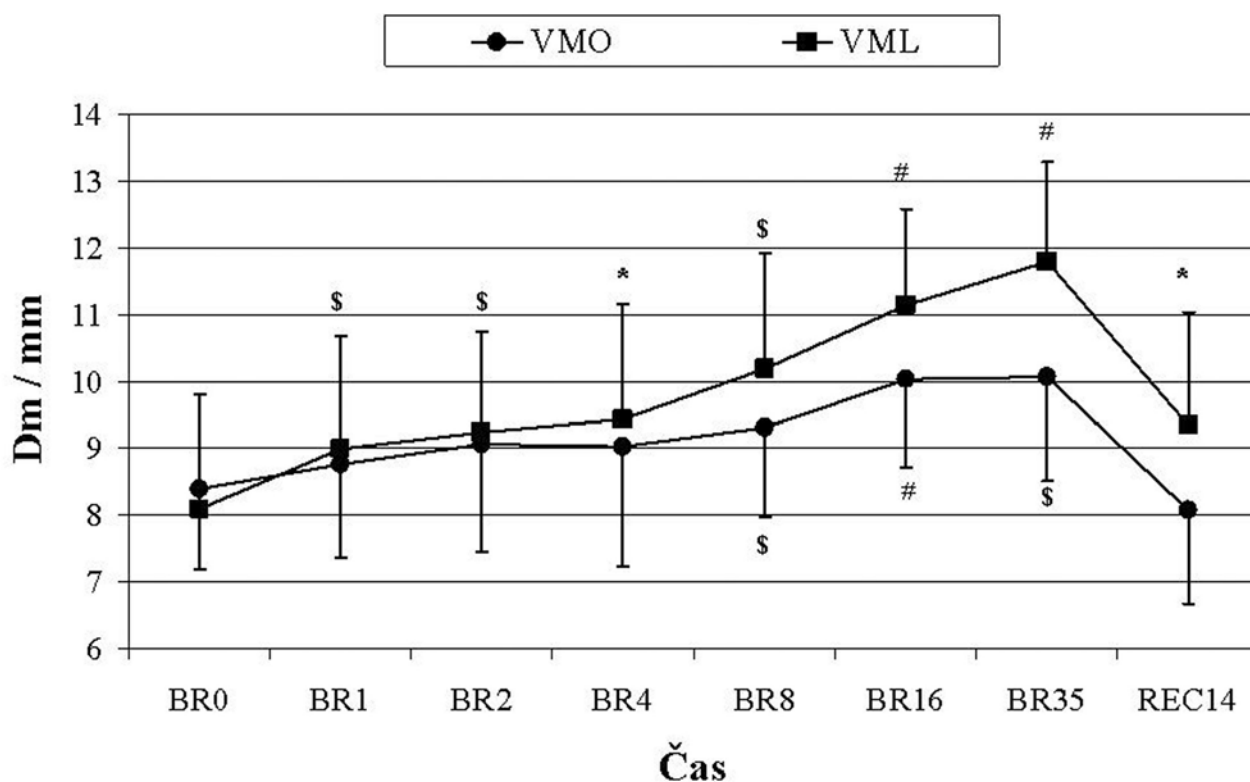
Na Sliki 3 je prikazan časovni trend sprememb Dm za mišici, VMO in VML. Glede na izhodiščno stanje se pri mišici:

- VMO Dm poveča ob BR8 (11 %, $P=0,006$), BR16 (19 %, $P=0,000$) in BR35 (20 %, $P=0,002$). Rezultat priča, da se Dm začne povečevati šele ob BR8, vendar se že ob REC14 povrne nazaj v izhodiščno stanje ($P=0,437$).
- VML Dm poveča ob BR1 (11 %, $P=0,007$), BR2 (14 %, $P=0,001$), BR4 (16 %, $P=0,017$), BR8 (26 %, $P=0,004$), BR16 (38 %, $P=0,000$), BR35 (46 %, $P=0,000$) in REC14 (15 %, $P=0,023$). Ta rezultat priča, da se Dm začne povečevati že ob BR1, doseže visoko povečanje in se ob REC14 še vedno ne povrne v izhodiščno stanje ($P=0,023$).

3.4 Ravnotežje

Na Sliki 4 smo prikazali, da se je časovni trend statičnih testov DVNT značilno spremenil v testih ROM_{OO} ($P=0,045$), $PTAN_{OZ}$ ($P=0,009$) in TAN_{OZ} ($P=0,020$). DVNT se je glede na BR0 značilno povečala tako ob BR35 (ROM_{OO} , $PTAN_{OZ}$ in TAN_{OZ}) kot tudi ob REC14 (ROM_{OO} , TAN_{OO} , ROM_{OZ} , $PTAN_{OZ}$ in TAN_{OZ}). Ob REC14 ni bilo značilnih sprememb DVNT, čeprav lahko vidimo, da so bile spremembe še vedno prisotne, a ne statistično značilne.

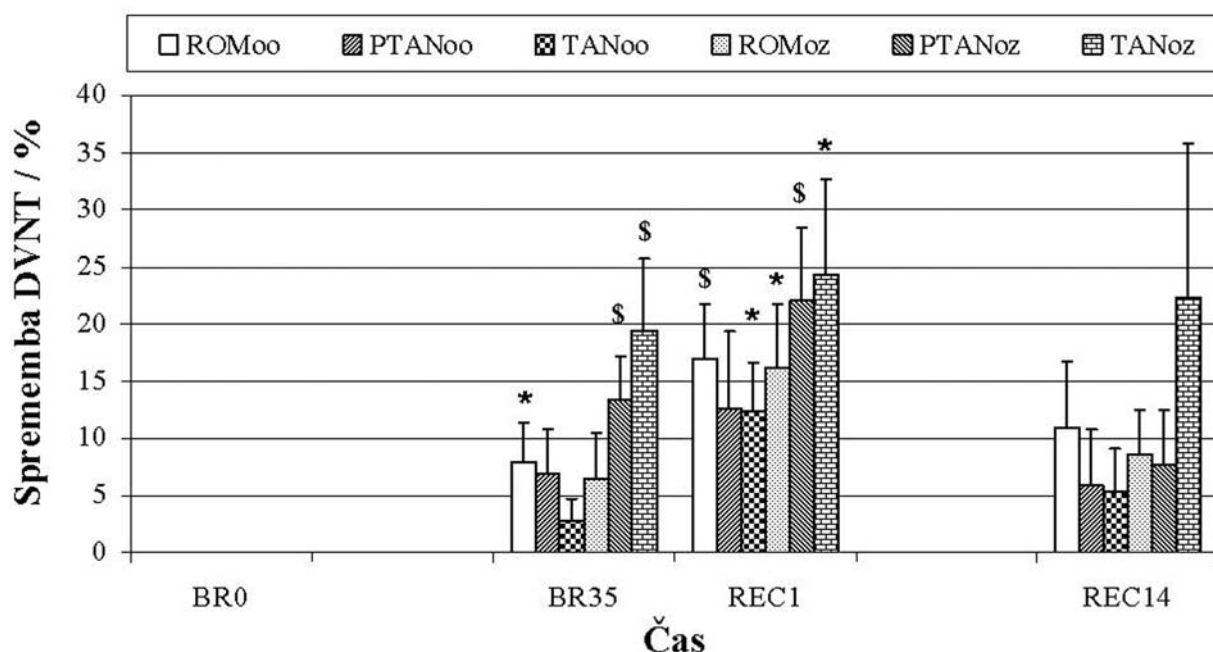
TVP dinamičnega testa ravnotežja 'Vstani in pojdi' se je statistično značilno povečal ob BR35 glede na BR0 ($P=0,000$). Povprečni TVP je bil ob BR0 6,21 sekunde, medtem ko ob BR35 8,84 sekunde. Eden od preiskovancev je ob BR35 dosegel več kot 12 sekund kar po priporočilih (53) velja za klinično diagnosticirano veliko verjetnost padca.



Statistični test glede na izhodiščno stanje ob BR0: * $P < 0,05$; \$ $P < 0,01$; # $P < 0,001$

Slika 3. Trend sprememb maksimalnega odmika (Dm) odziva TMG. Prikazane so povprečne vrednosti (s standardnim odklonom).

Figure 3. Trends in Dm response during the TMG test. Mean values (with SD) are presented



Statistični test glede na izhodiščno stanje ob BR0: * $P < 0,05$; \$ $P < 0,01$

Slika 4. Sprememba dolžine vektorja nihanja težišča telesa (DVNT) glede na BR0. Prikazani so rezultati treh statičnih testov (ROM, PTAN in TAN) pri izvedbi z odprtimi in zaprtimi očmi (oo in oz).

Figure 4. Changes in the length of oscillating gravity vector (DNVT) with respect to BR0; results of three statistical tests (ROM, PTAN and TAN); testing performed with the eyes open and closed (oo in oz).

4 Razpravljanje

V zadnjih šestih letih so ekipe domačih in tujih znanstvenikov uspešno izpeljale raziskovalni projekt *Vpliv simulirane breztežnosti na človeka*, v katerem so proučevali vpliv 35-dnevnega ležanja na človeško telo. Raziskave so bile multidisciplinarnega in mednarodnega značaja in so vsebovale več samostojnih raziskav. Z gradnjo mednarodne vesoljske postaje *Freedom* bo človeška prisotnost v vesolju vse pogostejše. Najdaljša bivanja astronautov v vesolju do sedaj so trajala približno leto dni, predvidena pa so do 2,5 let. Na podlagi izkušenj iz vesolja kot tudi zemeljskih poskusov se zavedamo, da breztežnost pusti na telesu določene spremembe, ki so ob daljšem bivanju v vesolju lahko škodljive. Te spremembe se zrcalijo v največji meri v glavnih organskih sistemih, ki so zadolženi za zoperstavljanje težnosti v mirovanju in toliko bolj v gibanju – skeletno-mišični, srčno-žilni, dihalni in živčni sistem. Trenutne raziskave na Zemlji so usmerjene k razumevanju vzrokov teh sprememb in k razvijanju

ukrepov, ki bi preprečili škodljive fiziološke odzive. Ker pa se podobne posledice kažejo tudi v primeru gibalne nedejavnosti posameznika (bolniki, sedeči način življenja, starostniki, ...) v specifični situaciji oz. stanju, tudi na zemlji, lahko vrednost raziskovanih ugotovitev usmerimo k dvigu kakovosti sodobnega življenja. Predstavljena raziskava je pokazala vpliv gibalne nedejavnosti mladih in zdravih moških na morfološke in funkcionalne parametre človeškega telesa. V pregledu rezultatov smo predstavili vpliv 35-dnevne simulirane breztežnosti (BR) na spremembe v telesni sestavi telesa z uporabo bioimpedančne metode; izgubo mineralne gostote kostne mase z uporabo rentgenskih žarkov; izgubo mišične togosti z uporabo tenziomiografske meritve in izgubo sposobnosti ohranjanja ravnotežja z uporabo statičnega testiranja na pritiskovni plošči ter dinamičnega testiranja. Podatki o mišični togosti in sposobnosti ohranjanja ravnotežja so prikazani tudi 14 dni po zaključku raziskave BR. Vseh deset preiskovancev, vključenih v raziskavo, je uspešno prestalo 35-dnevni horizontalni BR kot tudi 14-dnevno rehabilitacijo. Meritve vseh testov so bile

uspešno opravljene in rezultati statistično obdelani. Glede na to, da so bili obroki hrane po sestavinah in količinsko uravnoteženi, so preiskovanci morali pojesti celotne obroke brez dodatnih prehranskih dodatkov. Glede na to je rezultate naše raziskave zanimivo primerjati z rezultati drugih podobnih raziskav, ki kaloričnega vnosa prehrane niso spremljali.

Telesna masa preiskovancev je skozi celotno raziskavo statistično značilno upadla za 0,97 %, in to v celotni meri do BR21. Pridobivanje maščobne mase je sicer bilo v celotni študiji značilno za 1,4 %, vendar se že po prvem tednu BR ni več povečevalo. Z uravnavano prehrano pa nismo vplivali na izgubo mišične mase, ki je značilno upadla že prvi teden in je linearno upadala do konca BR, za 4,1 %. Če primerjamo naše rezultate z rezultati drugih raziskav, lahko potrdimo, da se največja dinamika sprememb zgodi v prvih tednih BR. Kasneje se umiri (telesna masa in odstotek maščobne mase) ali linearno strmo (mišična masa) nadaljuje. Naši preiskovanci so izgubili več mišične mase in pridobili manj maščobne mase ter izgubili manj telesne mase kot v drugih raziskavah (1,15). Razlog je v dejstvu, da odsotnost gibanja ni edini parameter izgubljanja mišične mase, temveč je potrebno upoštevati tudi stres, ki je ob tovrstnih poskusih vedno prisoten. Pomembno pa je dejstvo, da lahko tudi v primeru, ko gibalna dejavnost ni mogoča (poškodbe, ...), s primerno prehrano omilimo določene negativne posledice.

Ugotovljena Δ TBMC je bila 1,66 %. V primerjavi z dolgotrajnim bivanjem v vesolju lahko rečemo, da so naši preiskovanci izgubili bistveno več kostne mase. Razpon Δ TBMC naših preiskovancev, po 35-dneh BR, je bil od 0,7 % do 2,8 %, medtem ko po mesečnem bivanju v vesolju 0,4 % (1), kar nakazuje sorazmerno velik razpon rezultatov. Mednarodna zdravstvena organizacija tovrstne izgube v svojih standardih označuje za obolenost skeletnega sistema, sproženo z nedejavnostjo (52). Hkratna izguba kostne in mišične mase po kratkotrajni nedejavnosti predstavljata veliko ogroženost tudi mladih preiskovancev.

Mišična atrofija je tesno povezana z izgubo mišične mehanske togosti (54). Informacija o mišični togosti se preko vibracij in deformacije trebuha mišice prenese v mehanski odziv mišice, izmerjen z mehanomiografsko metodo (33). V podobni 35-dnevni BR študiji smo že pokazali, da je magnituda izgube mišične togosti linearno povezana z magnitudo izgube mišičnega premera (19). V sedanji raziskavi smo prvi ovrednotili dinamiko poteka izgube mišične togosti dveh funkcionalno različnih antigravitacijskih mišic. Mišici VMO in VML sta anatomsko zelo težko ločljivi (49) vendar obstajata ločeni motorični točki (49,50), kar

nakazuje različne načine in čase delovanja obeh mišic. Na mišici VMO, ki je odgovorna bolj za stabilizacijske funkcije kolenskega sklepa (49,50), smo izmerili sorazmerno majhno izgubo mišične togosti v prvih štirih dneh, potem se je stopnjevala in 14 dni po koncu BR popolnoma povrnila v izhodiščno stanje. Na mišici VML, odgovorni bolj za gibalne funkcije kolenskega sklepa (49,50), se je že prvi dan pokazala velika izguba mišične togosti, se potem stabilizirala, se po štirih dneh zopet povečala in se še 14. dan po BR ni vrnila v izhodiščno stanje. Na osnovi tega lahko predvidevamo, da izguba mišične togosti in verjetno tudi mišične atrofije poteka v dveh fazah in to različno za različne mišice. Obstajajo mišice, ki so po naravi bolj odporne proti izgubi mišične togosti in se jim tudi hitreje povrne togost v izhodiščno stanje. Izmerili pa smo tudi, da je v prvih dveh dneh velik gradient izgube mišične togosti, ki se potem pojavi še enkrat, po štirih oziroma osmih dneh. Dva časovno ločena procesa torej uravnavata izgubo mišične togosti, katera, pa bo potrebno za zanesljivejšo interpretacijo še dodatno raziskati. Do tedaj pa lahko le sumimo, da je prvi proces izguba medcelične tekočine in drugi proces degradacija mišičnih beljakovin.

Posebej smo med rezultati prikazali izgubo funkcionalnih sposobnosti mladih preiskovancev s stališča sposobnosti ohranjanja ravnotežja. Rezultati kažejo, da se je sposobnost ohranjanja ravnotežja DVNT značilno spremenila v prav vseh statičnih testih, ko je bil časovni trend značilno spremenjen v ROM_{OO} ($P=0,045$), $PTAN_{OZ}$ ($P=0,009$) in TAN_{OZ} ($P=0,020$). Naj poudarimo, da težave pri ohranjanju ravnotežja ne izginejo kmalu, ampak so značilne še 24 ur po zaključku BR, prisotne (a ne značilne) pa vsaj še 14 dni po zaključku BR. Poleg izgube sposobnosti ohranjanja ravnotežja v statičnem položaju se razlike kažejo tudi pri dinamičnem testu 'Vstani in pojdi'. TVP se je značilno povečal po BR. Glede na standarde Svetovne zdravstvene organizacije (53) je eden izmed desetih preiskovancev prekoračil čas klinično diagnosticirane velike verjetnosti padca. Ko smo vstavili naše rezultate v izračun indeksa EPESE, edinega klinično definiranega testa ravnotežja (34), smo ugotovili, da je kar 9 preiskovancev doseglo maksimalno 12 število točk in le eden 11 točk (19). To priča, da indeks EPESE ni dovolj selektiven test ravnotežja za mlade.

Rezultati pričujoče raziskave niso uporabni le za bodoče potnike v vesolje, temveč tudi za razumevanje fizioloških odzivov pri gibalni/športni nedejavnosti, hospitaliziranih in imobiliziranih bolnikih ter razumevanju določenih dolgotrajnih procesov staranja. Tovrstna simulacija je metodološko poleg imobilizacije zdravih

udov edini primerni način študije posledic gibalne/športne nedejavnosti na Zemlji. Sedanje vesoljske raziskave so ključnega pomena tudi za zdravstvo, še posebno za ortopedske klinike in rehabilitacijske ustanove, ki imajo opravka z nepomičnimi bolniki.

Pa vendar ne gre pozabiti, da tovrstne študije temeljijo na zaključkih, ugotovljenih na sorazmerno majhnem številu preiskovancev (N=10). Poleg nam znanih, povratnih zdravstvenih sprememb se zagotovo pojavljajo tudi pojavi, ki se pokažejo z zamudo. Slednjih se sicer zavedamo, vendar jih zaenkrat še ne znamo izločiti in spremljati, kar pa bo zagotovo mogoče s študijami v naslednjih letih dela oziroma študijah.

5 Zaključek

Raziskave okoljske fiziologije in moderne raziskave človekovega izpostavljanja breztežnosti so bile prvič predstavljene v Sloveniji leta 2000/2001, ko je v Ortopedski bolnišnici Valdoltra potekala prva tovrstna študija simulacije breztežnostnega prostora. Do danes smo izvedli že tretjo tovrstno študijo in v tem času prišli do pomembnih odkritij ne le za slovenski in evropski, temveč tudi za svetovni prostor.

Zaključki, ki izhajajo iz tega prispevka, so odgovorili na nekaj pomembnih vprašanj, pa tudi zastavili naše raziskovalno delo v prihodnje. Tako lahko povzamemo, da:

- z uravnoteženo prehrano nismo mogli zavreti izgube mišične mase in izgube mineralne vsebnosti kosti, temveč smo lahko omejili izgubo telesne mase in dosegli bistveno manjše povečanje maščobne mase preiskovancev kot ostale podobne študije;
- smo prvi ovrednotili izgubo sposobnosti ravnotežja mladih in zdravih preiskovancev ter predlagali nov postopek za spremljanje tega pomembnega dejavnika preživetja;
- smo prvi pokazali, da se lahko neinvazivno in selektivno spremlja izguba mišične togosti – in s tem mišična atrofija – s tenziomiografsko metodo, ki je slovenskega porekla;
- smo ovrednotili, da so določene mišice bolj odporne na mišično atrofijo in da lahko opazimo dva časovno ločena procesa, ki opredeljujeta stopnjo mišične atrofije;

Vsa spoznanja lahko z ustreznimi prilagoditvami uporabimo v različnih specifičnih situacijah, ko je človek zaradi različne vzroka izpostavljen trajni gibalni nedejavnosti. Z oblikovanjem ustreznih protokolov, ki upoštevajo raziskovalne ugotovitve, pa se negativnim posledicam lahko v veliki meri zoperstavimo, omilimo

njihov vpliv na človeški organizem ter posledično skrajšamo čas rehabilitacije in ponovnega vzpostavljanja prvotnega stanja.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo Evropski vesoljski agenciji (*European Space Agency*), ki je deloma krila stroške raziskave. Posebna zahvala gre vodstvu in osebju Ortopedske bolnišnice Valdoltra, ki nam je omogočila in pomagala izvesti že tretje tovrstne raziskave v njenih prostorih. Zahvaljujemo se prof. Pietru E. di Pramperu (*University of Udine, Italy*), prof. Gianniju Biolu (*University of Trieste, Italy*), prof. Oli Eikenu (*Karolynska Institutet, Sweden*) in prof. Marku V. Narici (*Metropolitan University, UK*) za sodelovanje in podpiranje našega udeleženja na področju okoljske in vesoljske fiziologije. Posebej se zahvaljujemo celotni raziskovalni ekipi iz Slovenije in tujine, ki je prispevala k uspešni izvedbi študije. Na koncu se zahvaljujemo še vsem preiskovancem, da so se bili pripravljene udeležiti tako obsežne študije.

Literatura

1. Le Blanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1(2):157-60.
2. Pavy-Le Traon A, Sigauco D, Vasseur P, Maillat A, Fortrat JO, Hughson RL, et al. Cardiovascular responses to orthostatic tests after a 42-day head-down bed-rest. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 50-9.
3. Trappe S, Trappe T, Gallagher P, Harber M, Alkner B, Tesch P. Human single muscle fiber function with 84 day bed-rest and resistance exercise. *J Physiol* 2004; 557(2): 501-13.
4. Blotner D, Salanova M, Püttmann B, Schiffl G, Felsenberg D, Buehring B, et al. Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97: 261-71.
5. Mekjavic IB, Golja P, Tipton MJ, Eiken O. Human thermoregulatory function during exercise and immersion after 35 days of horizontal bed-rest and recovery. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95: 163-71.
6. Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. *Eur J Appl Physiol* 2003; 95: 2185-201.
7. Rittweger J, Felsenberg D, Maganaris CN, Ferretti JL. Vertical jump performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up. *Eur J Appl Physiol* 2007; 100: 427-36.
8. Rittweger J, Winwood K, Seynness O, De Boer M, Wilks D, Lea R, Rennie M, Narici MV. Bone loss from the human distal tibia epiphysis during 24 days of unilateral limb suspension. *J Physiol* 2006; 577: 331-7.
9. Pathare N, Walter GA, Stevens JE, Yang Z, Okerke E, Gibbs JD, et al. Changes in inorganic phosphate and force produc-

- tion in human skeletal muscle after cast immobilization. *J Appl Physiol* 2005; 98: 307–14.
10. Duchateau J, Hainaut K. Electrical and mechanical changes in immobilized human muscle. *J Appl Physiol* 1987; 62(6): 2168-73.
 11. Rittweger J, Winwood K, Seynnes O, De Boer M, Wilks D, Lea R, et al. Bone loss from the human distal tibia epiphysis during 24 days of unilateral limb suspension. *J Physiol* 2006; 577: 331-7.
 12. Hyeteok K, Iwasaki K, Miyake T, Shiozawa T, Nozaki S, Yajima K. Changes in bone turnover markers during 14-day 6° head-down bed rest. *J Bone Mineral Metab* 2003; 21: 311–5.
 13. Ritz P, Acheson KJ, Gachon P, Vico L, Bernard JJ, Alexandre C, et al. Energy and substrate metabolism during a 42-day bed-rest in a head-down tilt position in humans. *Eur J Appl Physiol* 1998; 78: 308–14.
 14. Le Blanc A, Lin C, Shackelford L, Sinityn V, Evans H, Belichenko O, et al. Muscle volume, MRI relaxation times (T2), and body composition after spaceflight. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2158–64.
 15. Gretebeck RJ, Schoeller DA, Gibson EK, Lane HW. Energy expenditure during antiorthostatic bed rest (simulated microgravity). *J Appl Physiol* 1995; 78(6): 2207–11.
 16. Kawakami Y, Akima H, Kubo K, Muraoka Y, Hasegawa H, Kouzaki M, et al. Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001; 84: 7–12.
 17. Koryak Y. Effect of 120 days of bed-rest with and without countermeasures on the mechanical properties of the triceps surae muscle in young women. *Eur J Appl Physiol* 1998; 78: 128–35.
 18. Kubo K, Akima H, Ushiyama J, Tabata I, Fukuoka H, Kanehisa H, et al. Effects of 20 days of bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in lower limb muscles. *Br J Sports Med* 2004; 38: 324–30.
 19. Šimunič B, Fortunat M, Volmut T, Narici MV, Eiken O, Pisot R, et al. Standing balance, gait, and the 'EPESE' test score before and after 5 weeks of bed rest in young healthy men. *J Gerontol* (v tisku).
 20. Lang T, Le Blanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Mineral Metab* 2004; 19: 1006-12.
 21. Alkner BA, Tesch PA. Efficacy of a gravity independent resistance exercise device as a countermeasure to muscle atrophy during 29-day bed rest. *Acta Physiol Scand* 2004; 181: 345-57.
 22. Bamman MM, Clarke MS, Feeback DL, Talmadge RJ, Stevens BR, Lieberman SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol* 1998; 84: 157-63.
 23. Ferrando AA, Tipton KD, Bamman MM, Wolfe RR. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. *J Appl Physiol* 1997; 82: 807-10.
 24. Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996; 270: 627-33.
 25. Blanc S, Normand S, Ritz P, Pachiaudi C, Vico L, Gharib C, et al. Energy and Water Metabolism, Body Composition, and Hormonal Changes Induced by 42 Days of Enforced Inactivity and Simulated Weightlessness. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12): 4289–97.
 26. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Microgravity and skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000; 89: 823-39.
 27. Koryak Y. Contractile properties of the human triceps surae muscle during simulated weightlessness. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70: 344-50.
 28. Widrick JJ, Knuth ST, Norenberg KM, Romatowski JG, Bain JL, Riley DA, Karhanek M, Trappe SW, Trappe TA, Costill DL, Fitts RH. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres. *J Physiol* 1999; 516: 915-30.
 29. Pišot R, Narici MV, Šimunič B, De Boer M, Seynnes O, Jurdana M, et al. Whole muscle contractile parameters and thickness loss during 35-day bed-rest. *J Appl Physiol* 2008 (v tisku).
 30. Barry DT. Acoustic signals from frog skeletal muscle. *Biophys J* 1987; 769-73.
 31. Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahon TA. (1987). The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J* 1987; 51: 775-83.
 32. Orizio C. Muscle sound: bases for the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies. *Crit Rev Biomed Eng* 1993; 21: 201-43.
 33. Evetovich TK, Housh TJ, Stout JR, Johnson GO, Smith DB, Ebersole KT (1997). Mechanomyographic responses to concentric isokinetic muscle contractions. *Eur J Appl Occup Physiol* 1997; 75(2): 166-9.
 34. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49(2): 85-94.
 35. Brotherton SS, Williams HG, Gossard JL, Hussey JR, McClenaghan BA, Eleazer P. Are measures employed in the assessment of balance useful for detecting differences among groups that vary by age and disease state?. *J Geriatr Phys Ther* 2005; 28 (1); 14-9.
 36. Frisard MI, Fabre JM, Russell RD, King CM, DeLany JP, Wood RH et al. Physical activity level and physical functionality in nonagenarians compared to individuals aged 60-74 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 783-8.
 37. Clary S, Barnes C, Bemben D, Knehans A, Bemben M. Effects of ballates, step aerobics, and walking on balance in women aged 50-75 years. *J Sport Sci & Med* 2006; 5: 390-9.
 38. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Mineral Metab* 1996; 11:707–30.
 39. Valenčič V, Knez N. Measuring of skeletal muscle's dynamic properties. *Artif. Organs* 1997; 33(3): 240-2.
 40. Pišot R, Valenčič V, Šimunič B. Influence of biomechanical properties of particular skeletal muscles on child motor development. *Ann Ser Hist Nat* 2002; 12: 99-106.
 41. Dahmane R, Valenčič V, Knez N, Eržen I. Evaluation of the ability to make non-invasive estimation of muscle contractile properties on the basis of the muscle belly response. *Med Biol Eng Comput* 2000; 83: 51-5.
 42. Dahmane RG, Djordjevič S, Šimunič B, Valenčič V. Spatial fiber type distribution in normal human muscle histochemical and tensiomyographical evaluation. *J Biomech* 2005; 38(12): 2451-9.
 43. Dahmane R, Djordjevič S, Smerdu V. Adaptive potential of human biceps femoris muscle demonstrated by histochemical, immunohistochemical and mechanomyographical methods. *Med Bio Eng Comput* 2006; 44(11): 999-1006.
 44. Kržaj D, Šimunič B, Žagar T. Short-term repeatability of parameters extracted from radial displacement of muscle belly. *J Electromyogr Kinesiol* 2008 (v tisku).
 45. Hill AV. The pressure developed in muscle during contraction. *J Physiol* 1948; 107: 518-26.

46. Aratow M, Ballard RE, Crenshaw AG, Styf J, Watenpaugh DE, Kahan NJ, et al. Intramuscular pressure and electromyography as indexes of force during isokinetic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2634–40.
47. Parker P, Körner L, Kadefors R. Estimation of muscle force from intramuscular total pressure. *Med Biol Eng Comput* 1984; 22: 453–7.
48. Delagi EF, Perotto A, Iazzetti J, Morrison D. The limbs. In: Charles C. Thomas (ed.) *Anatomic guide for the electromyographer*. Illinois, USA: Springfield, 1975: 61-9.
49. Toumi H, Poumarat G, Benjamin M, Best T, F'Guyer S, Fairclough et al. New insights into the function of the vastus medialis with clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(7): 1153-9.
50. Galtier B, Buillot M, Vanneville G. Anatomical basis of the role of vastus medialis muscle in femoro-patellar degenerative arthropathy. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1995; 17(1): 7-11.
51. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67(6): 387-9.
52. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843). Pridobljeno 16.4.2008 s spletne strani: <http://www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=10&codcch=843>.
53. Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed žup and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 2003; 32(3): 315-20.
54. Barry DT, Gordon KE, Hinton GG. Acoustic and surface EMG diagnosis of pediatric muscle disease. *Muscle Nerve* 1990; 13(4): 286-90.

PILOTNA ŠTUDIJA O NASILJU V DRUŽINI I: RAZLIKE MED POROČILI BOLNIKOV IN OPAŽANJEM NJIHOVIH ZDRAVNIKOV

PILOT STUDY ON FAMILY VIOLENCE I: DIFFERENCES BETWEEN PATIENTS REPORTS AND FAMILY PHY- SICIANS' OBSERVATIONS

Polona Selič¹, Janko Kersnik¹, Katja Pesjak¹, Nena Kopčavar-Guček¹

Prispelo: 3. 8. 2007 – Sprejeto: 24. 1. 2008

Izvirni znanstveni članek
UDK 343.62:614.2

Izvleček

Izhodišče: Družinsko nasilje vpliva na zdravje bolnikov. Z raziskavo smo želeli posneti stanje pripravljenosti bolnikov za razkrivanje morebitnih izkušenj telesnega in/ali psihičnega nasilja v družini in preveriti razlike o poročanjih bolnikov in opažanjih zdravnikov o nasilju v družini.

Metode: V presečni raziskavi je sodelovalo 27 zdravnikov družinske medicine v Sloveniji, ki so 14 dni presegali vsakega petega bolnika. Zajeli smo 1103 bolnike. Identificirali smo pogostost nasilja, povzročitelje nasilja, pripravljenost oseb z izkušnjo nasilja za iskanje pomoči, občutljivost zdravnikov za to problematiko in opremljenost zdravnikov za nudenje pomoči.

Rezultati: 141 (12,78 %) bolnikov je bilo izpostavljenih telesnemu in duševnemu nasilju, 65 (5,89 %) samo telesnemu in 120 (10,88 %) samo duševnemu nasilju, 777 (70,44 %) jih o izkušnji nasilja v družini ni poročalo.

Sklepi: Če je bolnik žrtev telesnega in duševnega nasilja, je verjetno, da jo kot osebo z izkušnjo nasilja prepozna tudi zdravnik družinske medicine, vendar bolniki, izpostavljeni nasilju v družini, v večini primerov ne iščejo pomoči pri zdravniku. Po lastni oceni je bilo 326 oseb izpostavljenih nasilju. Zdravniki so jih prepoznali 164, ostalih 162 pa ne. Iz rezultatov je razvidno, da zdravniki potrebujejo dodatna znanja in usmeritve s tega področja.

Ključne besede: nasilje v družini, zlorabe, vloga zdravnika, odnosi v družini

Original scientific article
UDC 343.62:614.2

Abstract

Background: Domestic violence has considerable impact on the health status of patients. The purpose of this survey was to explore the willingness of the patients to convey their experience of abuse in the family, and to compare patient reports and doctors' observations on domestic violence.

Methods: A cross-sectional study on family violence included 27 Slovenian family practitioners, who screened each fifth consecutive patient (totally 1,103 patients) over a period of 14 days. The study investigated the frequency of violence episodes (as reported by the patients to a trustworthy person, i.e. their family physician), the readiness of the victims to seek help, the sensitivity of the physicians to this issue, and their qualifications/aptitude for immediate help/intervention.

Results: Exposure to both physical and psychological violence was reported by 141 (12.78 %) patients, physical violence alone by 65 (5.89 %), psychological violence alone by 120 (10.88 %), whereas 777 (70.44 %) patients denied exposure to any kind of family violence.

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
Kontaktirni naslov: e-pošta: katja.pesjak@mf.uni-lj.si

Conclusions: *The exposure of a victim to psychological and/or physical violence in the family is very likely to be recognized by the family physician. However, such patients very rarely seek help from their family doctor. Physicians identified 164 and failed to identify 162 of the 326 self-reported victims of domestic violence. The results show that physicians need additional knowledge and guidelines in the field.*

Key words: domestic violence, abuse, family physicians, family relations

1 Uvod

Zaradi velikih razsežnosti, ki jih v sodobni družbi zavzema nasilje v družini, narašča tudi javno-zdravstveno zanimanje za prepoznavanje in obravnavo žrtev nasilja in do neke mere tudi storilcev. Nasilje bolj ali manj očitno vpliva na zdravje, počutje in sposobnost za učinkovito iskanje pomoči v zdravstvenem sistemu (1). Zgodnje odkrivanje nasilja v medosebnih odnosih lahko odločilno prihrani čas, porabljen za obravnavo in prepoznavanje vzroka težav ter nepotrebne napotitve v primeru nejasnih zdravstvenih težav.

Kot nasilje v družini razumemo telesno, spolno in duševno zlorabo, nasilje med partnerjema in nasilje nad starejšimi in otroki (2). Vsaka od teh kategorij se opredeli glede na žrtev nasilja. Nasilje med partnerjema (medosebni odnosi navezovalnega tipa) naj bi bilo eden glavnih javnozdravstvenih problemov, ki letno prizadene 3 do 6 milijonov žensk (3). Vsaj enkrat v življenju je telesno, spolno ali duševno nasilje doživelo 28,9 % žensk in 22,9 % moških (4, 5). Moški pogosteje poročajo o izpostavljenosti nasilju zunaj kroga družine, primerjave med subjektivnimi poročili in dejanskim stanjem so otežene zaradi omejenega zbiranja podatkov o nasilju. Na prvem mestu je nedostopnost podatkov, saj v večini držav sistematičnega zbiranja podatkov o posledicah in količini nasilja, ki ne povzroči smrti, ni. Kakovost podatkov je neenotna, saj različne službe zbirajo podatke za svoje potrebe na svoj način in iz različnih virov. Ker ni povezav med službami, ki se ukvarjajo z nasiljem v družini, in ne uporabljajo enotne metodologije, se uporabnost tako zbranih podatkov omejuje le na ožje skupine uporabnikov. V Združenih državah Amerike je nasilju v medosebnih odnosih izpostavljenih vsaj enkrat v življenju najmanj 69 % prebivalstva; približno 20–25 % teh posameznikov razvije potrativno stresno motnjo (PTSD), devet mesecev kasneje pa ima 47 % slednjih še vedno simptome PTSD (4), čeprav PTSD v večini primerov izzveni v treh mesecih brez potrebe po zdravniški pomoči. Nasilje je pri obeh spolih povezano s slabšim zdravstvenim stanjem, depresivnostjo, zlorabo psihoaktivnih snovi, z razvojem kroničnih bolezni, s kroničnimi psihičnimi boleznimi in poškodbami (6). Uporaba fizične sile je take težave povzročala pogosteje kot samo besedno (psihično) nasilje.

Ženske z izkušnjo nasilja, ki so bile zajete v raziskavo, so imele od 50 do 70 % več ginekoloških in s stresom povezanih težav, pa tudi težav, vezanih na delovanje osrednjega živčnega sistema. Tiste, ki so bile spolno ali telesno zlorabljene, so o težavah poročale statistično značilno pogosteje kot druge sodelujoče preiskovanke (7). Duševno in telesno nasilje v otroštvu naj bi pogojevalo kasnejšo večjo nagnjenost k slabemu zdravstvenemu stanju, psihičnim in psihotičnim epizodam, depresiji, poškodbam in zlorabi psihoaktivnih snovi (8, 9).

Dolgoročne duševne posledice so le del obsežnih negativnih posledic, ki jih utrpí žrtev (tudi storilec in družba nasploh). Dokazi, da obstaja medgeneracijski prenos vzorcev nasilnega vedenja, so vse številnejši – izpostavljenost nasilju v otroštvu je povezana z nasiljem v odraslem življenju (10, 11). Otroci so izpostavljeni telesnemu in spolnemu nasilju, psihološki in čustveni zlorabi, grožnjam, zasledovanju in nadzorovanju neposredno kot žrtve, ali pa posredno kot opazovalci (12). Ocenjujejo, da zaradi nasilja v družini samo v ZDA vsako leto umre 1500 otrok (12). Nasilje v domačem okolju je tudi pogost vzrok poškodb pri ženskah (13).

Zdravniki naj bi prepoznali le 1 od 20 žrtev nasilja (4). Poročajo, da spontano o nedavnem nasilju v družini poročajo le 4 % žensk (5). Zdravniki družinske medicine kot zdravstveni delavci na osnovni ravni se pogosto srečujejo z nasiljem v družini (14). Večina primerov nasilja v družini pa se zdravstvenem okolju ne prepozna. Zaradi pogostosti in dolgoročnih posledic nasilja narašča zanimanje za rutinsko presejanje, tj. aktivno iskanje primerov nasilja v družini. Preventivno svetovanje na osnovni ravni zdravstvene oskrbe in drugi ukrepi bi lahko preprečili ali omilili tako zgodnje kot hujše oblike nasilnega vedenja. Kljub priporočilom strokovnih organizacij za presejanje le približno 10 % zdravnikov rutinsko preseja svoje bolnike v zvezi z nasiljem (15, 16, 17). Sicer razpolagamo z nasveti in orodji za presejanje na področju partnerskega nasilja (18, 19), žal pa ni dostopnih rezultatov raziskav z uporabo omenjenih orodij za presejanje (1, 20, 21), ki zaznavajo različne vidike nasilja.

V Sloveniji pogostost nasilja pri obiskovalcih zdravnika družinske medicine doslej še ni bila raziskana, zato

smo izvedli pilotno raziskavo, s katero smo želeli:

- posneti stanje (pripravljenost bolnikov za razkrivanje morebitnih izkušenj telesnega in/ali psihičnega nasilja v družini) v določenem časovnem intervalu – izbira vsakega petega bolnika je zagotovila reprezentativen izbor obiskovalcev vključenih ambulant;
- preveriti razlike o poročanjih bolnikov in opažanjih zdravnikov o nasilju v družini.

2 Metode

2.1 Vzorec

Za sodelovanje smo zaprosili 32 zdravnikov družinske medicine na specializaciji iz družinske medicine. Odzvalo se je 27 zdravnikov družinske medicine z različnih območij Slovenije, ki so maja 2006 presejali 1103 bolnike, tj. 14 dni zapored za vsakega petega bolnika(co):

1. pregledali bolnikov zdravstveni karton in za 3 leta nazaj preverili pritožbe/simptome po obrazcu z elementi, ki bi lahko kazali na prisotnost nasilja in
 2. v tem primeru postavili vprašanja o nasilju.
- Z izbiro vsakega petega bolnika je bila zagotovljena reprezentativnost vzorca.

2.2 Vprašanja o nasilju

Zdravniki so v osebnem pogovoru zastavili naslednja vprašanja:

- *Ali ste bili kadar koli tepeni, oklofutani, obrncani ali kakor koli izpostavljeni telesnemu nasilju?*
DA/NE
- *S strani koga?*
- *Kako pogosto?*
(zelo redko/včasih/pogosto/neprestano/ne vem)
- *Ali ste bili kadar koli ponižani, izpostavljeni grožnjam, žalitvam, zastraševanju ali kakor koli čustveno prizadeti?*
DA/NE
- *S strani koga?*
- *Kako pogosto?*
(zelo redko/včasih/pogosto/neprestano/ne vem)

Odgovore so zabeležili v pripravljeno preglednico.

Bolniki sami niso izpolnjevali nobenih vprašalnikov.

Na ta način smo dobili 2 skupini podatkov:

1. podatke o morebitnih izkušnjah nasilja v družinskem krogu oziroma o pripravljenosti bolnikov, da o tem spregovorijo v ambulanti družinske medicine;
2. podatke o občutljivosti (senzibiliziranosti) za znake/posledice/pojav nasilja v družini pri zdravnikih in deloma podatke o njihovem odnosu do problematike.

3 Rezultati

Presejani so bili 1103 bolniki. 141 (12,8 %) jih je odgovorilo da so (bili) izpostavljeni telesnemu in duševnemu nasilju, 65 (5,9 %) samo telesnemu in 120 (10,9 %) samo duševnemu nasilju, 777 (70,4 %) pa o izkušnji nasilja v družini ni poročalo. Nasilju je bilo izpostavljenih 40 (3,6 %) moških in 152 (13,8 %) žensk.

3.1 Oblike nasilja v družini po spolu

Izpostavljenost telesnemu in/ali duševnemu nasilju glede na spol prikazuje Tabela 1.

Moški v statistično značilno manjši meri poročajo o izpostavljenosti nasilju kot ženske. 58,76 % vseh moških še ni bilo izpostavljenih nasilju in le 34,48 % vseh žensk ni imelo izkušnje z nasiljem v družini ($p = 0,005$).

V Tabeli 2 so zajeti in po spolu razdeljeni samo tisti bolniki, ki so poročali o izkušnji nasilja.

100 (9,1 %) bolnikov je bilo po lastni izpovedi že izpostavljenih telesnemu in duševnemu nasilju, od tega 19 (1,7 %) moških in 81 (7,3 %) žensk. 18 (1,6 %) oseb se je uvrstilo v kategorijo z izkušnjo telesnega nasilja. Tu je 6 (0,5 %) moških in 12 (1,1 %) žensk. 74 (6,6 %) anketirancev je povedalo, da so imeli izkušnjo duševnega nasilja. Moških v tej kategoriji je 15 (1,4 %), žensk pa 59 (5,3 %). Razlike niso statistično značilne.

3.2 Povzročitelji nasilja v družini

88 posameznikov, ki doživljajo/so doživeli telesno nasilje s strani staršev, je povedalo, da so v 31 (35,2 %) primerih povzročitelji nasilja očetje in v 12 (13,6 %) primerih matere. Ostalih 45 (51,2 %) oseb trdi, da tako oče kot mama izvajata nasilje nad njimi (Tabeli 3 in 4).

Starostna struktura žrtev nasilja ni poznana.

Od 202 oseb, jih je 84 (41,6 %) izpostavljenih nasilju v partnerskih odnosih. 71 (84,5 %) anketirank doživlja izkušnjo nasilja s strani moža in 9 (10,7 %) s strani nekdanjega moža. Nad 4 (4,8 %) anketiranci nasilje izvajajo žene.

18 (8,9 %) bolnikov doživlja telesno nasilje s strani sorodnikov – sorojencev, bratrancev, tašč, snah ali s strani otrok. Nad 5 (2,5 %) anketiranci izvajajo nasilje sorojenci. 2 (1,0 %) osebi doživljata nasilje s strani bratrancev, 3 (1,5 %) s strani tašč in 1 (0,5 %) s strani snahe. Hčere in sinovi so nasilni nad starši v 7 (3,5 %) primerih.

Tabela 1. Izprašani bolniki po spolu glede na lastno izpoved o izpostavljenosti telesnemu in/ali duševnemu nasilju.

Table 1. Patients reporting exposure to physical and/or psychical violence by sex.

DA-DA YES-YES	izkušnja telesnega in duševnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of physical and psychical violence
DA-NE YES-NO	izkušnja telesnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of physical violence
NE-DA NO-YES	izkušnja duševnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of psychical violence
NE-NE NO-NO	brez izkušnje telesnega in/ali duševnega nasilja (samoocena bolnika) no self-reported experience of physical and/or psychical violence

	DA – DA YES – YES	DA – NE YES – NO	NE – DA NO – YES	NE – NE NO – NO	Skupaj Total
MOŠKI MALES	19	6	15	57	97
ŽENSKE FEMALES	81	12	59	80	232
SKUPAJ TOTAL	100	18	74	137	329

Tabela 2. Spol bolnikov glede na lastno izpoved o izpostavljenosti telesnemu in/ali duševnemu nasilju.

Table 2. Self-reported victims of exposure to physical and/or psychical violence by sex.

	DA – DA YES- YES	delež v % proporti on in %	DA – NE YES- NO	delež v % proporti on in %	NE – DA NO- YES	delež v % proporti on in %	Skupaj total	delež v % proporti on in %
MOŠKI MALES	19	19,0	6	33,3	15	20,3	40	20,8
ŽENSKE FEMALES	81	81,0	12	66,7	59	79,7	152	79,2
SKUPAJ TOTAL	100		18		74		192	

40 (15,7%) odgovorov kaže na izpostavljenost duševnemu nasilju v primarni družini. V 18 (45,0%) primerih je nasilnež oče, 7 (17,5%) oseb doživlja duševno nasilje s strani mater in 15 (37,5%) s strani obeh od staršev.

Od 254 oseb jih je 122 (48,0%) izpostavljenih duševnemu nasilju v partnerskih odnosih. 108 (88,5%) anketirank doživlja izkušnjo nasilja s strani moža in 14 (11,4%) anketirancev s strani žene.

28 oseb doživlja duševno nasilje s strani sorodnikov.

Nad 7 (25,0%) bolnikov izvajajo nasilje sorojenci. 7 (25,0%) oseb ima izkušnjo duševnega nasilja s strani sorodnikov in v 14 (50,0%) primerih so hčere in sinovi nasilni nad starši.

3.3 Ocena pogostosti nasilja

Tabela 5 prikazuje oceno, kako pogosto se po bolnikovem mnenju dogaja telesno nasilje.

Tabela 3. *Povzročitelji telesnega nasilja.*
Table 3. *Perpetrators of physical violence.*

	IZPOSTAVLJENI TELESNEMU NASILJU		
	EXPOSED TO PHYSICAL VIOLENCE		
POVZROČITELJI TELESNEGA NASILJA	število odgovorov no. of responses	delež v % proportion in %	delež v celotnem vzorcu (%) proportion of entire sample (%)
PERPETRATORS OF PHYSICAL VIOLENCE			
Starši Parents	88	43,6	8,0
Partner Partner	84	41,6	7,6
Otroci Children	7	3,5	0,6
Sorodniki Relatives	11	5,4	1,0
Drugi Others	12	5,9	1,1
SKUPAJ TOTAL	202	100,0	18,3

Tabela 4. *Struktura povzročiteljev psihičnega nasilja.*
Table 4. *Structure of psychical violence perpetrators.*

	IZPOSTAVLJENI PSIHIČNEMU NASILJU		
	EXPOSED TO PSYCHICAL VIOLENCE		
POVZROČITELJI PSIHIČNEGA NASILJA	število odgovorov no. of responses	delež v % proportion in %	delež v celotnem vzorcu (%) proportion - entire sample (%)
PERPETRATORS OF PSYCHICAL VIOLENCE			
Starši Parents	40	15,7	3,6
Partner Partner	122	48,0	11,1
Sorodniki Relatives	28	11,0	2,5
Drugi Others	64	25,2	5,8
SKUPAJ TOTAL	254	100,0	23,0

Tabela 5. *Ocene pogostosti telesnega nasilja.*Table 5. *Self-reported frequency of physical violence episodes.*

	Število odgovorov no. of responses	Delež v % proportion in %
Zelo redko (do 1-krat letno) Very rare (up to once a year)	62	33,7
Včasih (do 1-krat mesečno) Sometimes (up to once a month)	50	27,2
Pogosto (do 1-krat tedensko) Frequently (up to once weekly)	58	31,5
Neprestano (več kot enkrat tedensko) All the time (more than once weekly)	12	6,5
Ne vem I don't know	2	1,1
SKUPAJ TOTAL	184	100,0

Tabela 6. *Ocene pogostosti psihičnega nasilja.*Table 6. *Estimated frequency of psychical violence episodes.*

	Število odgovorov no. of responses	Delež v % proportion in %
Zelo redko (do 1-krat letno) Very rarely (up to once a year)	20	9,3
Včasih (do 1-krat mesečno) Sometimes (up to once a month)	71	33,2
Pogosto (do 1-krat tedensko) Frequently (up to once weekly)	79	36,9
Neprestano (več kot enkrat tedensko) All the time (more than once a week)	38	17,8
Ne vem I don't know	6	2,8
SKUPAJ TOTAL	214	100,0

Tabela 6 prikazuje oceno, kako pogosto se po bolnikovem mnenju dogaja psihično nasilje.

Tabela 7 prikazuje oceno, kako pogosto se po bolnikovem mnenju dogaja psihično nasilje.

3.4 Primerjava samoocene in ocene zdravnika

Zdravnikova ocena o možnosti, da je oseba žrtev nasilja in samoocena osebe o izkušnji nasilja se statistično značilno povezujeta ($p = 0,005$).

Zdravniki ocenjujejo, da bi od 1103 anketirancev 201

(18,2 %) anketiranec lahko bil žrtev nasilja v družini, 902 (81,8 %) pa po oceni zdravnika nista izpostavljena nasilju. Ob tem je 141 (12,7 %) oseb povedalo, da so imeli izkušnjo telesnega in duševnega nasilja. Od teh so jih 96 (68,1 %) prepoznali tudi zdravniki, 45 (31,9 %) pa ne. 65 jih je doživelo telesno nasilje; 8 (12,3 %) od njih so zdravniki ocenili enako, za 57 (87,7 %) ostalih pa zdravniki ocenjujejo, da niso deležni nasilja v družinskem krogu. 120 posameznikov je povedalo, da imajo izkušnjo z različnimi oblikami duševnega nasilja.

Tabela 7. Ocena zdravnika – ali bi lahko bila oseba žrtev nasilja v družini glede na lastno izpoved o izpostavljenosti telesnemu in/ali duševnemu nasilju.

Table 7. Physician's opinion as to whether the patient reporting exposure to physical and/or psychical violence is a victim of family violence.

DA-DA YES-YES	izkušnja telesnega in duševnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of physical and psychical violence
DA-NE YES-NO	izkušnja telesnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of physical violence
NE-DA NO-YES	izkušnja duševnega nasilja (samoocena bolnika) self-reported experience of psychical violence
NE-NE NO-NO	brez izkušnje telesnega in/ali duševnega nasilja (samoocena bolnika) no self-reported experience of physical and/or psychical violence

		DA – DA YES- YES		DA – NE YES- NO		NE – DA NO- YES		NE – NE NO- NO	
Bi lahko bila žrtev nasilja v družini?	DA YES	96	68,1 %	8	12,3 %	60	50,0 %	37	4,8 %
Is the patient likely to be exposed to domestic violence?	NE NO	45	31,9 %	57	87,7 %	60	50,0 %	740	95,2 %
	SKUPAJ TOTAL	141		65		120		777	

Za polovico (50,0 %) so zdravniki podali enako oceno, za ostalih 60 pa ne. 777 anketirancev se je uvrstilo v kategorijo tistih, ki niso nikoli imeli izkušnje z nasiljem. Po ocenah zdravnikov je tudi v tej skupini za 37 (4,8 %) oseb možno, da so izpostavljeni nasilju, za ostalih 740 pa ne. Če je bolnik žrtev telesnega in duševnega nasilja, je verjetno, da jo kot osebo z izkušnjo nasilja prepozna tudi zdravnik družinske medicine.

3.5 Iskanje pomoči v zvezi z nasiljem v družini

Tabela 8 prikazuje podatke, ali je oseba iskala pomoč v zvezi z nasiljem v družini glede na lastno izpoved o izpostavljenosti telesnemu in/ali duševnemu nasilju (odgovori bolnikov).

Samoocena bolnika o (ne)izpostavljenosti nasilju se statistično značilno ($p = 0,005$) povezuje z iskanjem pomoči v zvezi z nasiljem v družini. 78 oseb je (po

Tabela 8. *Iskanje pomoči v zvezi z nasiljem v družini glede na lastno izpoved o izpostavljenosti telesnemu in/ali duševnemu nasilju (odgovori bolnikov).*Table 8. *Seeking help for self-reported physical and/or psychical domestic violence.*

		DA – DA YES-YES	DA – NE YES-NO	NE – DA NO-YES	NE – NE NO-NO	Skupaj total
Je iskala pomoč v zvezi z nasiljem v družini?	DA YES	42	6	25	5	78
	NE NO	99	59	95	772	1025
Has the patient sought help for family violence?						
	SKUPAJ TOTAL	141	65	120	777	1103

lastnih navedbah) iskalo pomoč v zvezi z nasiljem v družini, 1025 ni iskalo pomoči. Od 141 bolnikov, ki so bili po lastni oceni izpostavljeni telesnemu in duševnemu nasilju v družini, jih je pomoč iskalo 42 (29,8 %), 99 (70,2 %) oseb pa ni zaprosilo za pomoč izbranega zdravnika. 65 anketiranih je povedalo, da so imeli izkušnjo telesnega nasilja. 6 (9,2 %) od teh je iskalo pomoč v zvezi z nasiljem, 59 pa ne. 120 posameznikov je bilo izpostavljenih duševnemu nasilju in od teh jih je 25 (20,8 %) iskalo pomoč, 95 oseb pa se za to ni odločilo. 777 oseb ni potrdilo izkušnje nasilja. Kljub temu je 5 oseb iz te kategorije po navedbah zdravnikov poiskalo pomoč. Bolniki v večini primerov ne iščejo pomoči v primeru nasilja v družini pri osebnem zdravniku.

4 Razprava

Razlaga rezultatov izhaja iz upoštevanja omejitev pilotne raziskave zaradi možne pristranosti vzorca zdravnikov, vendar veliko število bolnikov v vzorcu dovoljuje posplošitev rezultatov na vse obiskovalce ambulant družinske medicine v Sloveniji. Predpostavimo lahko, da je dejanska izpostavljenost nasilju v družinskem krogu večja, kar bi lahko preverili, če bi npr. izvedli presejalno populacijsko študijo v okviru družinske medicine na primarni ravni z dodatno usposobljenimi raziskovalci.

Če je bolnik žrtev telesnega in duševnega nasilja, je

verjetno, da jo kot osebo z izkušnjo nasilja prepozna tudi zdravnik družinske medicine, vendar bolniki, izpostavljeni nasilju v družini, v večini primerov ne iščejo pomoči pri zdravniku.

Od 1103 oseb, zajetih v raziskavo, jih je bilo 326 po lastni oceni izpostavljenih nasilju. Od teh 326 oseb je le 73 žrtev nasilja iskalo pomoč pri zdravniku. 253 oseb, žrtev nasilja, ni iskalo zdravniške pomoči. Iz podatkov je jasno razvidno, da se posamezniki, ki so bili udeleženi v nasilnem vedenju, večinoma ne želijo izpostavljati ter težav deliti z osebnim zdravnikom.

Posledično se tudi zdravniki težje odločajo za posredovanje v primerih srečanja z žrtvijo nasilja, ki izpostavljenosti ne priznava. Zdravnikova ocena o možnosti, da je oseba žrtev nasilja, in samoocena osebe o izkušnji nasilja se statistično značilno povezujeta. Po lastni oceni je bilo 326 oseb izpostavljenih nasilju. Zdravniki so jih prepoznali 164, ostalih 162 pa ne.

Rezultati kažejo, da je razhajanje med samooceno bolnikov in oceno zdravnikov o možni izpostavljenosti nasilju (pri bolnikih) pri obravnavani skupini veliko. Le če je oseba izpostavljena vsem vrstam (duševnemu, telesnemu, najverjetneje spolnemu) nasilja v medosebnih odnosih navezovalnega tipa (v družini), je moč pričakovati, da jo bo kot žrtev nasilja »prepoznal« tudi osebni zdravnik.

Ob tem je treba upoštevati omejitve študije – ugotovitve ne veljajo nujno za večino zdravnikov družinske medicine, pripravljenost bolnikov za razkrivanje izkušenj

telesnega in/ali duševnega nasilja pa ne za vse ambulate družinske medicine v Sloveniji. V pilotni študiji so sodelovali specializanti družinske medicine s povprečnim delovnim stažem 3,3 leta. Ko bomo v nadaljevanju raziskovanja te problematike vključili tudi družinske zdravnike s statistično pomembno daljšim delovnim stažem (in izkušnjami), bo veljavnost naših ugotovitev večja. Kljub temu so ugotovitve lahko relevantne za vse zdravnike družinske medicine, saj so bili pripravljene spregovoriti o nasilju (telesnem in/ali duševnem) trije od desetih bolnikov. Ocena govori manj o pogostosti nasilja v družini kot o odnosu zdravnik – bolnik oz. o pripravljenosti (motivaciji, zaupanju) zdravnika in bolnika v stvarnih pogojih dela, da o tem govorita.

5 Sklepi

Zaradi velikega odstotka bolnikov prizadetih, zaradi nasilja v družini, družinsko nasilje zahteva posebno pozornost celotne družbe in tudi osnovnega zdravstva. Potrebne so širše družbene akcije ozaveščanja prebivalcev, da o teh problemih lahko spregovorijo s strokovnimi službami in z osebnim zdravnikom. Dobrodošla bi bila podpora občil in izdelava ustreznega izobraževalnega gradiva za bolnike. Vključeni zdravniki so še preslabo opremljeni z znanjem za prepoznavanje problematike in za zagotavljanje ustreznih odgovorov, najbrž tudi zato, ker jih doktrina ne zavezuje k rabi standardnih definicij na področju medosebnega nasilja in protokolov za obravnavo bolnikov. Zdravnike družinske medicine bi bilo smiselno najprej opremiti z znanjem, nato pa s smericami za ukrepanje. Tako bi se usmerjeno in sistematično lotili oblikovanja ustreznega institucionalnega okolja za uvajanje ocenjevanja ogroženosti/izpostavljenosti nasilju. Naše ugotovitve so v skladu z rezultati raziskav iz tujine, kjer avtorji poročajo, da izvajalci zdravstvenega varstva nezadostno presejajo za nasilje in da znake nasilja (pre)slabo prepoznavajo.

Zahvala

Študijo sta leta 2006 financirala Mestna občina Ljubljana in Zavod za razvoj družinske medicine. Posebna zahvala velja vsem zdravnikom in bolnikom, ki so sodelovali pri zbiranju podatkov.

Literatura

1. Kimberg L. Addressing intimate partner violence in primary care practice. *Medscape General Medicine* 3 (1), 2001. Pridobljeno

18. 7. 2005 s spletne strani: www.medscape.com/viewarticle/408937.
2. Bell CC, Fink PJ, Berg AZ et al. Psychiatric perspectives on violence. Program and abstract from the 153rd Annual American Psychiatric Association Meeting, May 13-18, 2000. Chicago, Illinois, Forum 1.
3. Sitterding HA, Adera T, Shields-Fobbs E. Spouse/partner violence education as a predictor of screening practices among physicians. *J Contin Educ Health Prof.* 2003; 23: 54-63.
4. Korn ML. Various perspectives on violence. Pridobljeno 18. 7. 2005 s spletne strani: www.medscape.com/viewprogram7395.
5. Kovac SH, Klapow JC, Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. Differing symptoms of abused versus nonabused women in obstetric-gynaecology settings. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 188:707-13.
6. Coker AL, Davis KE, Arias I, et al. Physical and mental health effects of intimate partner violence for men and women. *Am J Prev Med* 2002; 23: 260-8.
7. Campbell J, Jones AS, Dieneman J. et al. Intimate partner violence and physical health consequences. *Arch Intern Med* 2002; 17: 429-43.
8. Davis KE, Coker AL, Sanderson M. Physical and mental health effects of being stalked for men and women. *Violence Vict* 2002; 17: 429-43.
9. Read J, Agar K, Argyle N, Aderhold V. Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychol Psychother* 2003; 76(Pt1): 1-22.
10. Bensley L, Van Eenevyk J, Wynkoop Simmons K. Childhood family violence history and women's risk for intimate partner violence and poor health. *AM J Prev Health* 2003; 25: 38-44.
11. Ehrensaft MK, Cohen P, Brown J, et al. Study. *Consult Clin Psychol* 2003; 71:741-53.
12. Bell CC, Fink PJ, Berg AZ et al. Psychiatric perspectives on violence. Program and abstract from the 153rd Annual American Psychiatric Association Meeting, May 13-18, 2000. Chicago, Illinois, Forum 1.
13. Saltzman L, Franslow J, McMahon P, Shelley G. Intimate partner surveillance uniform definitions and data elements. Atlanta: Centres for Disease Control and Prevention, 1999.
14. Lapidus G, Cooke M, Gelven E, Sherman K, Duncan M, Banco L. A statewide survey on domestic violence behaviours among pediatricians and family physicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 332-6.
15. Institute of medicine: Confronting chronic neglect: The education and training of health professionals on family violence. Washington DC: National Academy Press, 2002.
16. Rodriguez M, Bauer H, McLoughlin E, Grumbach K. Screening and intervention for intimate partner abuse and attitudes of primary care physicians. *JAMA* 1999; 282: 468-74.
17. Ganley A. Health care responses to perpetrators of domestic violence. In: Ganley A, Warshaw C eds. *Improving the health care responses to violence: A resource for health care providers*. San Francisco: Family violence prevention fund, 1998.
18. Adams D. Guidelines for doctors on identifying and helping their patient who batter. *J Am Med Wom Assoc* 1996; 51: 123-6.
19. Peralta RL, Fleming MF. Screening for intimate partner violence in a primary care setting: The validity of "Feeling safe at home" and prevalence results. *Am Board Fam Pract* 2003; 16(6): 525-32.
20. Nygren P, Nelson HD, Klein J. Screening children for family violence: A review of the evidence for the US preventive task force. *Ann Fam Med* 2004; 2: 161-69.
21. Barclay L. USPSTF finds evidence insufficient for routine screening for domestic violence. *Medscape*. Pridobljeno 18. 7. 2005 s spletne strani: www.medscape.com/viewarticle/471244.

ODKRIVANJE NEKATERIH GENOV, POVEZANIH Z VIRULENCO, PRI SEVIH *E. coli*, KI POVZROČAJO ČREVESNE OKUŽBE

DETECTION OF SOME VIRULENCE RELATED GENES OF DIARRHEAGENIC *E. coli* STRAINS

Marija Trkov¹, Ingrid Berce², Darja Dovečar¹, Eva Grilc¹, Marina Bujko¹, Alenka Kraigher¹

Prispelo: 1. 10. 2007 – Sprejeto: 16. 1. 2008

Izvirni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Namen dela: Odkrivanje virulentnih dejavnikov *E. coli* omogoča boljše poznavanje bolezni, ki jo povzročajo. Zato smo preiskali določeno število sevov *E. coli*, osamljenih iz vzorcev iztrebkov bolnikov, na prisotnost nekaterih genov, povezanih z virulenco teh bakterij in ugotavljali sposobnost izdelave verocitotoksinov VT1 in VT2. Preiskovane seve so osamili v letu 2006 v ljubljanski in novogoriški regiji.

Metode: Z metodo »multipli« PCR (mPCR) smo odkrivali naslednjih šest genov, povezanih z virulenco *E. coli*: *ipaH*, *eltA*, *estA*, *eae*, *vtx1* in *vtx2*. Sposobnost izdelave verocitotoksinov VT1 in VT2 smo ugotavljali z reverzno pasivno aglutinacijo lateksa.

Rezultati: Pri šestih od 42 preiskovanih sevov *E. coli* smo našli vsaj en dejavnik, povezan z virulenco. Pri vseh smo ugotovili prisotnost gena za intimin (*eae*), pripadali pa so naslednjim serološkim skupinam: O26, O128, O145 in O157. Pri treh sevih, pri katerih smo ugotovili prisotnost gena za intimin, smo ugotovili tudi prisotnost genov za verotoksine (*vtx1* ali *vtx2*). Dva med njimi sta pripadala serološki skupini O26, eden pa O157. En sev serološke skupine O26 je izdeloval VT1, en sev O26 in en sev O157 pa sta izdelovala VT2. Pri drugih preiskovanih sevih nismo ugotovili sposobnosti izdelovanja omenjenih toksinov. Prisotnosti genov *ipaH*, *eltA* in *estA* nismo ugotovili pri nobenem preiskovanem sevu.

Zaključek: S to raziskavo smo ugotovili, da v novogoriški in ljubljanski regiji kroži dokaj nizko število sevov *E. coli*, ki imajo gene za verocitotoksine oziroma so jih sposobni izdelovati. Za splošno oceno bi bilo potrebno nadaljevati s preiskovanjem večjega števila sevov z različnih področij Slovenije, raziskavo pa bi bilo smiselno razširiti na odkrivanje tudi drugih virulentnih dejavnikov.

Ključne besede: »multipli« PCR, virulentni dejavniki, *Escherichia coli*, črevesne okužbe

Original scientific article
UDC 616.9

Abstract

Aim: Identification of *E. coli* virulence factors improves our understanding of the disease they cause. Different *E. coli* strains isolated from patient stool samples were examined for the presence of some virulence-related genes of these bacteria, and for their ability to produce verocytotoxins VT1 and VT2. The samples were obtained from patients in the Ljubljana and Nova Gorica regions in 2006.

Methods: We used the multiplex PCR (mPCR) method, which allows detection of six different virulence genes, i.e. *ipaH*, *eltA*, *estA*, *eae*, *vtx1* and *vtx2*. The ability to produce verocytotoxins VT1 and VT2 was tested using the reverse passive latex agglutination method.

¹Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

²Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica
Kontaktni naslov: e-pošta: marija.trkov@ivz-rs.si

Results: In six of the 42 *E. coli* strains examined, at least one virulence factor was identified. The presence of gene *eae* was confirmed in all six strains belonging to serogroups O26, O128, O145 and O157. Three intimin-positive strains were positive for *vtx1* or *vtx2* genes. Two strains belonged to serogroup O26 and one to serogroup O157. VT1 production was detected in one serogroup O26 strain, while one serogroup O26 strain and one serogroup O157 strain showed the ability to produce VT2. In the rest of the strains tested no verocytotoxin production was detected. All strains examined were negative for the genes *ipaH*, *eltA* and *estA*.

Conclusion: The study showed limited circulation of *E. coli* strains with verocytotoxin genes and of strains able to produce verocytotoxins in the Nova Gorica and Ljubljana regions. In order to get a larger-scale estimate, a larger number of strains from different geographical regions of Slovenia will have to be tested, and research will have to be expanded to include identification of other potential virulence factors.

Key words: multiplex PCR, virulence factors, diarrheagenic *Escherichia coli*

1 Uvod

Bakterije iz rodu *Escherichia*, ki obsega pet vrst, so po Gramu negativne, oksidaza negativne, gibljive ali negibljive palčke. Vrsta *E. coli* je del normalne črevesne flore ljudi in živali. Večina sevov *E. coli* je nepatogenih, ob zmanjšani odpornosti gostitelja, pomanjkljivem imunskem odzivu ali ob vstopu v telesne predele, kjer običajno ni mikrobov, pa lahko povzročajo oportunistične okužbe (1, 2). Zaradi številnih virulentnih dejavnikov lahko nekateri sevi povzročajo različne bolezni, kot so driska, meningitis in okužbe sečil, ki so najpogostejše zunajčrevesne okužbe (3). Seve, ki povzročajo črevesne okužbe, delimo v različne skupine predvsem glede na klinično sliko bolezni, ki jo povzročajo, in specifične virulentne dejavnike. Te skupine so: enteropatogene *E. coli* (EPEC), enterotoksigene *E. coli* (ETEC), enteroinvazivne *E. coli* (EIEC), enteroagregativne *E. coli* (EAggEC), difuzno adherentne *E. coli* (DAEC) in *E. coli*, ki izdelujejo Šigove toksine (STEC) ali verocitotoksine (VTEC). Med slednje sodijo tudi enterohemoragične *E. coli* (EHEC) (4, 2). Enteropatogene *E. coli* (EPEC) povzročajo histopatološke spremembe črevesnega epitela, vendar ne izdelujejo verotoksinov (4, 2). Povzročajo vodeno drisko, ki jo lahko spremljajo vročina, slabost, bruhanje, pomanjkanje teka, dehidracija in izguba telesne teže. Iztrebek lahko vsebuje sluz, vendar je brez krvi (5). Med enteropatogene *E. coli* lahko sodijo naslednje O-serološke skupine O26, O55, O86, O88, O103, O111, O114, O119, O125ac O126, O127, O128ab, O142, O145, O157, O158 (2). Verotoksigene *E. coli*

(VTEC) izdelujejo verotoksine VT1 ali VT2, nekateri sevi pa lahko izdelujejo obe skupini verotoksinov. Podobni so Šigovim toksinom, ki jih izdeluje *Shigella dysenteriae* tipa 1 (2). V to skupino sodi nad 100 različnih serotipov, najpogostejše O-serološke skupine pa so O157, O6, O26, O91, O103, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O145 (6, 7). Vir so različne, pogosto zdrave domače živali, zlasti govedo. Z iztrebki okuženih živali se širijo v okolje, v vodo, na zelenjavo in sadje (7). Rezultati raziskave iz leta 1997 so pokazali, da je bilo v Sloveniji govedo naravni vir verotoksigenih *E. coli*, saj so jih dokazali v 20,4 % vzorcev rektalnih brisov govedi. Med njimi je bila občasno prisotna *E. coli* O157 (8). Klinični znaki bolezni so vodena, lahko tudi krvava driska, ki jo pogosto spremljajo bolečine v trebuhu, pa tudi slabost, bruhanje in povišana telesna temperatura. Včasih pride zlasti pri otrocih in starejših do nevarnega zapleta, hemolitično uremičnega sindroma (HUS) (6). Enterotoksigene *E. coli* (ETEC) izdelujejo toplotno labilne (LT) ali pa toplotno stabilne (ST) enterotoksine, nekateri sevi pa izdelujejo obe skupini enterotoksinov (9, 2). Klinični znaki bolezni so obilna vodena, včasih pa le blaga driska, krči v trebuhu, lahko vročina, slabost, bruhanje, izguba teka, glavobol, bolečine v mišicah (9). Med enterotoksigene *E. coli* lahko sodijo O6, O8, O25, O78, O153, O128, O86 in druge O-serološke skupine (2). Enteroinvazivne *E. coli* (EIEC) so sorodne šigelam, običajno povzročajo vodeno drisko, včasih dizenterijo in kolitis. Njihova značilnost je, da vstopijo v epitelne celice, se v njih razmnožujejo, potujejo v citoplazmi in prehajajo v sosednje celice (4). Za enteroagregativne *E. coli*

(EAggEC) je značilno, da se na celice črevesne sluznice pritrjujejo v značilnem vzorcu, bakterije se povezujejo tudi med seboj, povzročajo pa dolgotrajno drisko. Izdelujejo nekatere enterotoksine in citotoksine (4).

Pri *E. coli* so virulentni dejavniki, ki povzročajo diarejo, številni in zelo različni, mnogi med njimi se pojavljajo pri različnih skupinah. Njihovo prepoznavanje nam omogoča boljšo diagnostiko bolezni, ki jo povzročajo, kot to omogoča zgolj serološko diagnostično tipiziranje glede na O-somatske antigene. Zato je bil namen naloge preiskati določeno število sevov *E. coli*, ki so jih osamili v letu 2006 iz iztrebkov bolnikov v novogoriški in ljubljanski regiji, na prisotnost nekaterih genov, povezanih z virulenco teh bakterij in ugotavljati sposobnost izdelave verocitotoksinov VT1 in VT2.

2 Materiali in metode

Pridobivanje epidemioloških podatkov: V skladu z Zakonom o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 69/1995) in Pravilnikom o prijavi in ukrepih za obvladovanje nalezljivih bolezni (Ur. l. RS št. 16/1999) so zdravniki dolžni prijavljati gastroenterokolitise, ki jih povzroča *E. coli*, v roku treh dni po postavitvi diagnoze. Nalezljive bolezni prijavijo na standardnem obrazcu (Obr. št. 8,163) – Prijava obolenja – smrti za nalezljivo boleznijo. Prijavnice pošljejo na območne zavode za zdravstveno varstvo. Tam jih registrirajo z nacionalnim računalniškim programom Survival 5.00 po ustaljenem postopku.

Bakterijski sevi: V študijo smo vključili 42 sevov *E. coli* različnih O-seroloških skupin, 16 sevov so osamili v Zavodu za zdravstveno varstvo Nova Gorica, 26 sevov pa v Centru za nalezljive bolezni, Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. Vse seve so osamili iz iztrebkov bolnikov v letu 2006 po klasičnih bakterioloških metodah, O-serološke skupine pa so bile določene po navodilih proizvajalcev antiserumov (Imunološki zavod Zagreb, Hrvaška; Sifin, Nemčija; Statens Serum Institut, Danska).

Pomnoževanje v »multipli« verižni reakciji s polimerazo (mPCR): Tarčno DNK smo pripravili tako, da smo do 10 kolonij *E. coli*, zraslih na trdnem gojišču, suspendirali v 200 µl 10% Chelex-100 (Sigma, ZDA) v 1 x pufru TE. Suspenzijo smo segrevali 5 min pri 100°C, centrifugirali 5 min pri 2200 x g, nato pa 15 µl supernatanta prenesli v 100 µl 1x pufru TE, 8 µl tako redčenega supernatanta smo

uporabili za »multipli PCR«. Z mešanico začetnih oligonukleotidov »DEC Primer Mix« smo, po navodilu proizvajalca (Statens Serum Institut, Danska), ugotavljali prisotnosti naslednjih genov, povezanih z virulenco *E. coli*: *ipaH* (povezan z invazivnostjo), *eltA* (toplotno labilen enterotoksin), *estA* (toplotno stabilen enterotoksin), *eae* (intimin), *vtx1* (verotoksin 1) in *vtx2* (verotoksin 2). Omenjena mešanica je vsebovala tudi začetne oligonukleotide za prepoznavanje dela gena za 16S rDNK (notranja kontrola PCR). Reakcijska mešanica za pomnoževanje v verižni reakciji s polimerazo je poleg tarčne DNK vsebovala še: 5 µl 10x pufru PCR, 3,5 µl 50mM MgCl₂, 8 µl mešanice dNTP (vsakega 1,25 mM) (Applied Biosystems, ZDA), 4 µl mešanice začetnih oligonukleotidov (Statens Serum Institut, Danska), 0,4 µl 5 U/ µl polimeraze DNK Platinum Taq (Invitrogen, ZDA) in 11 µl vode (Sigma, ZDA). Pomnoževanje s PCR je potekalo po naslednji shemi: dveminutni začetni denaturaciji DNK pri 95° C je sledilo 35 ciklov (50 sekundna denaturacija pri 94° C, 40 sekundno prileganje začetnih oligonukleotidov pri 62° C, 50 sekundno podaljševanje pri 72° C) in tri minutno podaljševanje pri 72° C. Za pomnoževanja s PCR smo uporabili ciklični termostat Eppendorf (Nemčija). Ob vsakem pomnoževanju preiskovane DNK smo pomnoževali tudi dve kontrolni mešanici DNK *E. coli*, ki sta vsebovali gene za *eae*, *vtx1* in *vtx2* ter *ipaH*, *eltA* in *estA* (Statens Serum Institut, Danska).

Agarozna gelska elektroforeza: Pomnožke PCR smo pregledovali v 1,5 – 2,0 % 0,5 x TBE (Sigma, ZDA) agaroznih gelih.

Sposobnosti izdelave verotoksinov VT1 in VT2: Pri vseh sevih *E. coli* smo jo ugotavljali z reverzno pasivno aglutinacijo lateksa s testom VTEC – RPLA, po navodilu proizvajalca (Oxoid, Velika Britanija). Preiskovan sev *E. coli* smo nacepili na trdno poševno gojišče BHI (Merck, ZDA) in ga po inkubaciji preko noči pri 37°C, suspendirali v 0,85-odstotni raztopini natrijevega klorida s polimiksinom B. Tako pripravljen vzorec smo inkubirali 30 min pri 37°C in ga nato centrifugirali 20 minut pri 4° C in 4000 obratih/min. Če je bil v supernatantu prisoten verocitotoksin VT1 in / ali VT2, je le-ta aglutiniral z delci lateksa, na katere so vezana specifična protitelesa bodisi za verocitotoksin VT1 bodisi za verocitotoksin VT2. Test smo izvedli na mikrotitrski ploščici, rezultate pa odčitali po inkubaciji preko noči na sobni temperaturi. Prisotnost verocitotoksinov se opazi kot motnost na dnu jamice, če pa ti niso prisotni, je na dnu opazna kompaktna tvorba.

3 Rezultati

V Tabeli 1 so prikazani prijavljeni primeri črevesnih okužb, povzročenih z *E. coli*, po posameznih mesecih od leta 1997 do leta 2006. Največ okužb je bilo v toplejših mesecih leta, predvsem avgusta in septembra, nekoliko manj pa maja, junija in julija. V Sloveniji so *E. coli* na tretjem mestu med bakterijskimi povzročitelji črevesnih nalezljivih bolezni (10).

Zanimala nas je prisotnost virulentnih dejavnikov pri sevih *E. coli*, osamljenih iz iztrebkov bolnikov. Zato smo preiskali 42 sevov, nekateri so bili osamljeni v novogoriški, nekateri pa v ljubljanski regiji, v letu 2006. Pripadali so 15 različnim O-serološkim skupinam, ki so navedene v Tabeli 2. Enega ali več genov, povezanih z virulenco *E. coli*, smo odkrili pri šestih od 42 preiskovanih izoliranih sevov. Pripadali so štirim različnim O-serološkim skupinam in sicer O26, O128, O145 in O157. Preiskali smo pet sevov *E. coli* O26, pri treh smo odkrili gen za intimin (*eae*). Pri dveh sevih, izoliranih v ljubljanski regiji, smo poleg gena za intimin, odkrili še gen za verotoksin, pri enem za verotoksin 1 (*vtx1*), pri enem pa za verotoksin 2 (*vtx2*). Pri obeh sevih smo ugotovili tudi sposobnost

izdelave verotoksinov VT1 oziroma VT2. Pri sevu, ki je imel le gen za intimin (novogoriška regija), sposobnosti izdelave verotoksinov nismo ugotovili. Pri dveh sevih *E. coli* O26 nismo odkrili niti genov, povezanih z virulenco, niti sposobnosti izdelave verotoksinov (Tabela 3). Prisotnost gena za intimin smo ugotovili tudi pri enem od dveh sevov serološke skupine O128, ki sta bila izolirana v novogoriški regiji in enem od treh testiranih sevov O145. Vsi trije sevi so bili izolirani v novogoriški regiji. Verotoksinov VT1 ali VT2 ni izdeloval noben od omenjenih izolatov. Pri enem od dveh preiskovanih sevov O157 smo ugotovili prisotnost genov za intimin in verotoksin 2. Ta sev je tudi izdeloval verotoksin VT2 (Tabela 3), izoliran pa je bil v novogoriški regiji. Pri preostalih 30 testiranih sevih nismo ugotovili niti sposobnosti izdelave verotoksinov VT1 in/ali VT2 niti genov *eae*, *vtx1*, *vtx2*. Prisotnosti genov *ipaH*, *eltA* in *estA* z uporabljeno metodo nismo odkrili pri nobenem od 42 preiskovanih sevov *E. coli*. Slika 1 prikazuje prisotnost preiskovanih genov, ki smo jih našli pri petih sevih *E. coli*, in kontrolni DNK. Glede sposobnosti izdelovanja verotoksinov VT1 in / ali VT2 z metodo RPLA in prisotnosti genov *vtx1* in / ali *vtx2*

Tabela 1. Prijavljeni primeri okužb, povzročenih z *E. coli*, po mesecih v Sloveniji, od leta 1997 do leta 2006.
Table 1. *E. coli* infections notified in Slovenia during the period 1997-2006, by months.

LETO/ MESEC YEAR/ MONTH	JAN	FEB	MAR	APR	MAJ	JUN	JUL	AVG	SEP	OKT	NOV	DEC	SKUPAJ	Incidenca/ 100000 prebivalcev Rate per 100,000 population
1997	0	5	4	4	3	7	12	15	16	13	11	5	95	4,8
1998	5	10	12	16	14	14	20	16	13	13	27	17	177	9,0
1999	20	19	32	30	31	35	19	27	37	32	25	24	331	16,7
2000	22	22	32	10	31	13	19	17	21	17	16	13	233	11,8
2001	21	18	10	17	17	18	16	23	12	12	18	16	198	10,1
2002	14	6	11	9	12	24	18	13	8	19	8	10	152	7,6
2003	12	9	12	24	19	11	14	18	25	11	9	5	169	8,5
2004	17	19	11	8	12	15	14	14	9	14	7	13	153	7,7
2005	9	9	12	4	6	15	13	17	13	9	4	6	117	5,9
2006	6	4	6	8	15	15	6	14	19	12	9	7	121	6,0
SKUPAJ TOTAL	126	121	142	130	160	167	151	174	173	152	134	116	1746	

Tabela 2. Število preiskanih sevov *E. coli* po posameznih O-seroloških skupinah.
 Table 2. The number of *E. coli* strains tested, by O-serogroups.

O-serološka skupina O-serogroup	Število preiskanih sevov No. of strains tested	% preiskanih sevov % of strains tested
O2	5	11,9
O26	5	11,9
O1	4	9,5
O6	4	9,5
O103	4	9,5
O4	3	7,1
O75	3	7,1
O145	3	7,1
O18	2	4,8
O91	2	4,8
O128	2	4,8
O157	2	4,8
O5	1	2,4
O15	1	2,4
O86	1	2,4
Skupaj Total	42	100

z uporabljenim »multiplim« PCR smo pri vseh preiskovanih sevih ugotovili enake rezultate.

4 Razprava

E. coli, ki povzročajo okužbe prebavil, sodijo v različne skupine, predvsem glede na klinično sliko bolezni, ki jo povzročajo, in specifične virulentne dejavnike. Ti so številni in zelo različni. Nekateri so skupni različnim skupinam *E. coli*, ki povzročajo drisko, pa tudi drugim skupinam *E. coli*, ki povzročajo zunajčrevesne okužbe. Zapisi za posamezne virulentne dejavnike so pogosto na mobilnih genetskih elementih, kot so plazmidi in bakteriofagi. Prepoznavanje specifičnih virulentnih

dejavnikov nam omogoča boljšo diagnostiko bolezni, ki jo *E. coli* povzročajo, kot nam to omogoča serološko tipiziranje glede na O-somatske antigene. Zato je bil namen tega dela preiskati seve *E. coli* različnih O-seroloških skupin, ki so jih osamili iz vzorcev iztrebkov bolnikov, na prisotnost nekaterih virulentnih dejavnikov. Uporabljeni »multipli PCR« in mešanica začetnih oligonukleotidov omogočajo odkrivanje šestih genov, *ipaH*, *eltA*, *estA*, *eae*, *vtx1* in *vtx2*, povezanih z virulenco *E. coli*, ki povzročajo diarejo (11). Gen *ipaH* je prisoten pri enteroinvazivnih *E. coli* pa tudi pri nekaterih šigelah. Gena *eltA* in *estA* kodirata toplotno labilni (LT) in toplotno stabilni (ST) enterotoksin enterotoksigenih *E. coli* (ETEC). Te lahko izdelujejo le

Tabela 3. O-serološke skupine, izdelava verotoksinov VT1 / VT2 in prisotnost genov, povezanih z virulenco, pri sevih *E. coli*.

Table 3. O-serogroups, production of VT1/VT2 verocytotoxins and presence of virulence-related genes in *E. coli* strains.

O-serološka skupina O-serogroup	Verotoksin Verocytotoxin		Prisotnost preiskovanih genov Presence of genes tested	O-serološka skupina O-serogroup	Verotoksin Verocytotoxin		Prisotnost preiskovanih genov Presence of genes tested
	VT1	VT2			VT1	VT2	
O1*	-	-	-	O26	-	-	-
O1*	-	-	-	O26	-	-	-
O1*	-	-	-	O26	-	-	eae
O1*	-	-	-	O26*	+	-	eae, vtx1
O2*	-	-	-	O26*	-	+	eae, vtx2
O2*	-	-	-	O75	-	-	-
O2*	-	-	-	O75	-	-	-
O2*	-	-	-	O75	-	-	-
O2*	-	-	-	O86*	-	-	-
O4*	-	-	-	O91	-	-	-
O4*	-	-	-	O91*	-	-	-
O4*	-	-	-	O103	-	-	-
O5*	-	-	-	O103	-	-	-
O6*	-	-	-	O103	-	-	-
O6*	-	-	-	O103*	-	-	-
O6*	-	-	-	O128	-	-	-
O6*	-	-	-	O128	-	-	eae
O15*	-	-	-	O145	-	-	-
O18*	-	-	-	O145	-	-	-
O18*	-	-	-	O145	-	-	eae
O157*	-	-	-	O157	-	+	eae, vtx2

Legenda:

*; sevi, ki so jih osamili v ljubljanski regiji, seve brez oznake so osamili v novogoriški regiji,

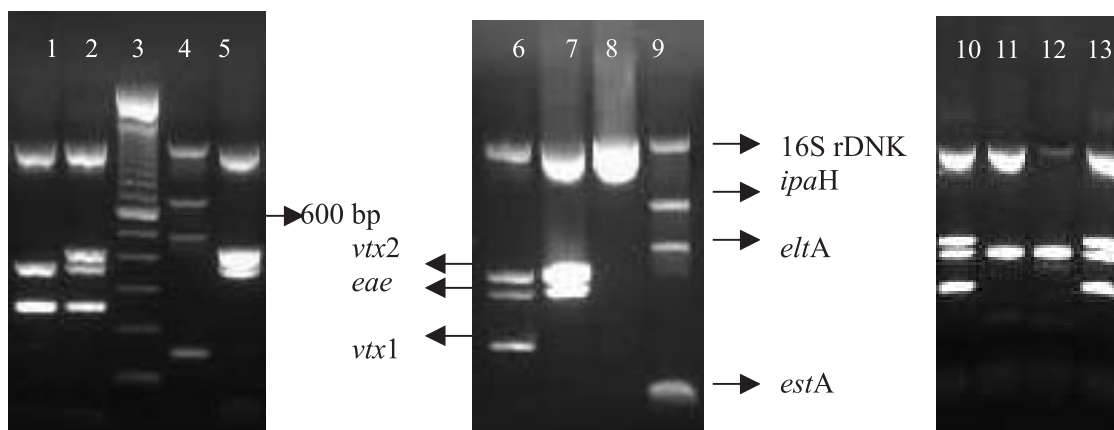
* strains isolated in the Ljubljana region; other strains were isolated in the Nova Gorica region

_; sev ni izdeloval verotoksina, +; sev je izdeloval verotoksin

_; strain unable to produce verocytotoxin, +; verocytotoxin producing strain

_; preiskovani geni, povezani z virulenco *E. coli*, niso bili odkriti

_; the virulence-related genes of *E. coli* tested were not detected



Slika 1. Elektroforeza pomnožkov mPCR: proga 1: sev *E. coli* O26 (*vtx1*, *eae*), proga 2: kontrola 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*), proga 3: velikostni standard DNK (100 bp, Invitrogen, ZDA), proga 4: kontrola 2 (*estA*, *eltA*, *ipaH*), proga 5: sev *E. coli* O26 (*eae*, *vtx2*), proga 6: kontrola 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*), proga 7: sev *E. coli* O157 (*eae*, *vtx2*), proga 8: sev *E. coli* O103, proga 9: kontrola 2 (*estA*, *eltA*, *ipaH*), proga 10: kontrola 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*), proga 11: sev *E. coli* O145 (*eae*), proga 12: sev *E. coli* O128 (*eae*), proga 13: kontrola 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*).

Figure 1. Electrophoresis of the mPCR products: track 1: *E. coli* O26 (*vtx1*, *eae* strain; track 2: control 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*)); track 3: DNA size standard (100 bp, Invitrogen, USA); track 4: control 2 (*estA*, *eltA*, *ipaH*), track 5: *E. coli* O26 (*eae*, *vtx2*) strain; track 6: control 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*), track 7: *E. coli* O157 (*eae*, *vtx2*) strain, track 8: *E. coli* O103 strain; track 9: control 2 (*estA*, *eltA*, *ipaH*); track 10: control 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*); track 11: *E. coli* O145 (*eae*) strain; track 12: *E. coli* O128 (*eae*) strain; track 13: control 1 (*vtx1*, *eae*, *vtx2*).

enega od obeh ali pa oba enterotoksina (9, 4). Vendar pri nobenem od 42 preiskovanih sevov *E. coli* nismo ugotovili prisotnosti omenjenih genov, čeprav so nekateri pripadali O-serološkimi skupinam, ki lahko sodijo med enterotoksigeno *E. coli* (2). Sevi EIEC in ETEC so v industrijsko razvitih državah redkeje prisotni (12), nasprotno pa so v državah v razvoju zlasti enterotoksigeno *E. coli* pogoste povzročiteljice driske pri majhnih otrocih (9). Gen *eae* nosi zapis za adhezin intimin, ki sodeluje pri pritrjevanju enteropatogenih (EPEC) in nekaterih verotoksigenih *E. coli* na celice epitela črevesne sluznice (12, 5). Ugotovili smo ga pri šestih sevih, ki so pripadali naslednjim O-serološkimi skupinam: O26, O128, O145 in O157. Geni *vtx1* in *vtx2* nosijo zapis za verocitotoksine VT1 in VT2 pri enterohemoragičnih (EHEC) in drugih verotoksigenih *E. coli* (VTEC) (6). Nekateri verotoksigeni sevi izdelujejo le verotoksine 1, nekateri verotoksine 2, nekateri pa obe skupini verotoksinov (13, 6). V študiji, ki so jo izvedli na Irskem in je vključevala 207 sevov VTEC, izoliranih od leta 2002 – 2004, so ugotovili, da je 89 % sevov pripadalo serološki skupini O157, 7,2 % serološki skupini O26, posamezni sevi pa so pripadali serološkimi

skupinam O103, O146, O145 in O111 (14). V naši raziskavi smo ugotovili zapis za verotoksine kakor tudi sposobnost izdelave le-teh pri treh sevih, dva sta pripadala serološki skupini O26, eden pa O157. Vsi trije sevi so izdelovali le eno od obeh skupin verotoksinov, vsi pa so imeli tudi gen za intimin. Večjo verjetnost za nastanek hemolitično-uremičnega sindroma raziskovalci pripisujejo okužbam s sevi *E. coli*, ki so sposobni izdelovati VT2 (6) in imajo gen za intimin (15). V skupino verotoksigenih *E. coli* sodi veliko število različnih serotipov, mnogi med njimi pa so bili izolirani iz kliničnih vzorcev bolnikov s hemolitično-uremičnim sindromom (2). Zato smo v raziskavo vključili tudi seve O-seroloških skupin O1, O2, O4, O5, O15 in O18, saj bi lahko šlo za morebitne verotoksigeno seve (2, 16, 17). Vendar pri nobenem sevu omenjenih O-seroloških skupin nismo ugotovili prisotnosti genov za verotoksine niti sposobnosti za izdelavo le-teh. Za zaključek naj omenimo dve študiji, ki sicer nista povsem primerljivi z našo, a kažeta na pomembnost odkrivanja *E. coli* in prepoznavanja njihovih virulentnih dejavnikov. V študiji, ki so jo izvajali na Danskem od marca 2000 do decembra 2001 in je zajela 424 otrok z drisko, mlajših

od 5 let, so ugotovili prisotnost VTEC v 11 primerih, klasičnih EPEC v 10, EAggEC pa v 11 primerih. Vendar so bile slednje prisotne tudi v kontrolni skupini zdravih ljudi, zato ni nujno, da so povzročile drisko pri bolnikih (18). *E. coli* je bila povzročiteljica driske pri skoraj 30 % od 280 otrok, mlajših od 5 let, ki so bili hospitalizirani od decembra 2005 do februarja 2006 v Tanzaniji. Pri 41 bolnikih so izolirali enteroagregativne *E. coli*, pri 13 enteropatogene, pri 10 enterotoksigene, enterohemoragičnih in enteroinvazivnih sevov pa niso osamili (19).

5 Zaključek

Preiskovani sevi so pripadali 15 različnim O-serološkim skupinam. Pri šestih sevih, ki so pripadali štirim različnim O-serološkim skupinam (O26, O128, O145 in O157), smo našli vsaj en virulentni dejavnik. Prisotnost gena za intimin (*eae*) smo ugotovili pri treh sevih O26, od tega pri dveh sevih tudi gena za *vtx1* ali *vtx2*, pri katerih smo ugotovili tudi sposobnost izdelave verotoksinov VT1 ali VT2. Prisotnost gena *eae* smo ugotovili pri enem sevu O128, ter pri enem sevu O145. Pri enem sevu O157 smo ugotovili prisotnost gena *eae* in *vtx2* ter sposobnost izdelave verotoksina VT2. Genov *ipaH*, *eltA*, *estA* nismo ugotovili pri nobenem preiskovanem sevu *E. coli*. S to študijo smo odkrili, da v novogoriški in ljubljanski regiji kroži dokaj nizko število sevov *E. coli* (3 od 42), ki imajo gene za verocitotoksine oziroma so jih sposobni izdelovati. Za podajo splošne ocene glede prisotnosti virulentnih dejavnikov pri patogenih črevesnih sevih *E. coli* bi bilo potrebno nadaljevati s preiskovanjem večjega števila sevov z različnih področij Slovenije. V raziskovanje bi bilo potrebno vključiti odkrivanje tudi drugih virulentnih dejavnikov, ki so pri patogenih sevih *E. coli* številni in zelo različni.

Literatura

- Koren S, Ihan A, Gubina M. Patogeneza in širjenje bakterijskih okužb. In: Gubina M, Ihan A, editors. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana. Medicinski razgledi, 2002: 65-73.
- Scheutz F, Strockbine NA. *Escherichia*. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed. New York: Springer, 2005: 607-24.
- Andlovic A. *Escherichia coli*. In: Gubina M, Ihan A, editors. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo, Ljubljana, Medicinski razgledi, 2002: 65-73.
- Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature reviews, Microbiol* 2004; 2: 123-40.
- Blank TE, Nougayrede JP, Donnenberg MS. Enteropathogenic *Escherichia coli*. In: Donnenberg MS, editor. *Escherichia coli*. Virulence mechanisms of a versatile pathogen. San Diego: Academic Press, 2002: 81-118.
- Thorpe CM, Ritchie JM, Acheson DWK. Enterohemorrhagic and other Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. In: Donnenberg MS, editor. *Escherichia coli*. Virulence mechanisms of a versatile pathogen. San Diego: Academic Press, 2002: 119-54.
- Verocytotoxigenic *Escherichia coli*. In: World Organization for Animal Health: OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees). 5th ed., vol II, O.I.E., Paris, 2004: 1127-37.
- Breznik B. Enterohemoragični tipi bakterije *E. coli* pri govedu in toplotno neobdelanih mesninah v Sloveniji. Magistrska naloga. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 1997.
- Elsinghorst EA. Enterotoxigenic *Escherichia coli*. In: Donnenberg MS, editor. *Escherichia coli*. Virulence mechanisms of a versatile pathogen. San Diego: Academic Press, 2002: 155-87.
- Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Poročilo o nalezljivih boleznih, 2005: 36-8.
- Persson S, Olsen KE, Scheutz F, Krogfelt KA, Gerner-Smidt P. A method for fast and simple detection of major diarrhoeagenic *Escherichia coli* in the routine diagnostic laboratory. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 516-24.
- Cleary J, Ali LC, Shaw RK, Straatman-Iwanowska A, Donnenberg S, Frankel G, Knutton S. Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adhesion to intestinal epithelial cells: role of bundle-forming pili (BFP), EspA filaments and intimin. *Microbiol* 2004; 150: 527-38.
- Reischl U, Youssef MT, Kilwinski J, Lehn N, Zhang WL, Karch H *et al.* Real-time fluorescence PCR assays for detection and characterization of Shiga toxin, intimin, and enterohemolysin genes from Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2555-65.
- Carroll AM, Gibson A, McNamara EB. Laboratory-based surveillance of human verocytotoxigenic *Escherichia coli* infection in the Republic of Ireland, 2002 – 2004. *J Med Microbiol* 2005; 54:1163-69.
- Karmali MA, Mascarenhas M, Shen S, Ziebell K, Johnson S, Reid-Smith R *et al.* Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4930-40.
- Bettelheim KA. Serotypes of VTEC. Pridobljeno 30.8.2007 s spletne strani: <http://www.microbionet.com.au/vtactable.html>.
- Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, Wells JG, Strockbine NA. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
- Moye SJ, Maselle SY, Matee MI, Langeland N, Mylvaganam H. Identification of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania. *BCM Infect Dis* 2007; 7: 92.

KOENCIM Q 10

COENZYME Q 10

Primož Rus¹, Rina R. Rus²

Prispelo: 24. 10. 2007 – Sprejeto: 21. 1. 2008

Pregledni znanstveni članek
UDK 613.2

Izvleček

Koencim Q 10 (KoQ), poznan tudi kot ubikinon, je po načinu delovanja podoben vitaminom. Pomemben je pri sintezi adenozin trifosfata (ATP) v mitohondrijih in je učinkovit antioksidant. Pomanjkanje KoQ v telesu je posledica premajhnega vnosa s hrano, motnje v biosintezi ali pa v povečanih potrebah organizma. V telesu nastaja v procesu biosinteze, del pa ga zaužijemo tudi s hrano. Članek obravnava pomen KoQ pri preprečevanju in zdravljenju kardiovaskularnih bolezni, migrene, mitohondrijskih in drugih bolezni. Opisane so interakcije z različnimi zdravili, odmerjanje in stranski učinki zdravljenja s KoQ.

Ključne besede: koencim Q, ubikinon, antioksidant, zdravljenje, stranski učinki, interakcije z zdravili

Review article
UDC 613.2

Abstract

Coenzyme Q 10 (CoQ), also known as ubiquinone, is a vitamin-like substance. It is important in adenosine triphosphate (ATP) synthesis in mitochondria and it is an effective antioxidant. The deficiency of CoQ is due to insufficient dietary intake of CoQ, impairment in its biosynthesis, or excessive utilization of CoQ by the body. The dominant sources of CoQ in man are biosynthesis and dietary intake. The paper describes the role of CoQ in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, migraine, mitochondrial and other diseases. Drug interactions, dosage and side effects observed during CoQ treatment are described.

Key words: coenzyme Q, ubiquinone, antioxidant, treatment, side effects, drug interactions

1 Uvod

Koencim Q10 (KoQ), poznan tudi kot ubikinon, je snov, ki je topna v maščobah, njeno delovanje pa je podobno delovanju vitaminov. Ime ubikinon je sestavljeno iz ubi (povsod prisoten) in kinon, ki se nanaša na kemično sestavo snovi. V naravi so našli deset oblik Ko Q, vendar pa le oblika Q10 nastaja v človeškem telesu (1).

KoQ so prvič osamili leta 1957 iz mitohondrija srčne mišice goveda. Izoliral ga je dr. Frederick Crane (2). Profesor Karl Folkers s sodelavci je leta 1958 natančno določil kemično sestavo koencima (3). Dr. Peter Mitchell je leta 1978 prejel Nobelovo nagrado za proučitev

delovanja KoQ in določitve njegove vloge v organizmu (4,5)

Pri raziskovanju KoQ ima pomembno vlogo tudi Kemijski inštitut iz Ljubljane, saj mu je leta 2005 na podlagi večletnih raziskav uspelo razviti vodotopno obliko KoQ, kar omogoča, da ga je lažje dodajati živilom, kot sta na primer mleko in jogurt (6).

2 Delovanje

V telesu ima KoQ vlogo koencima, kar pomeni, da encimom pomaga opraviti svoje delo. Ugotovili so, da ima v organizmu več pomembnih funkcij (2,4,5,7-12):

➤ KoQ je v organizmih del elektronske transportne verige, ki se nahaja na notranji membrani

¹Zasebna specialistična ambulanta splošne medicine, Cesta 6 Maja 11, 1360 Vrhnika

²Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Pediatrična klinika, Ul. Stare pravde 4, 1000 Ljubljana
Kontaktni naslov: e-pošta: primoz.rus@siol.net

mitohondrijev, in s tem sodeluje v verigi reakcij, kjer nastaja energija v obliki ATP.

- Deluje kot v maščobah topni antioksidant. S svojim delovanjem ščiti telo pred prostimi radikali, ki lahko poškodujejo deoksiribonukleinsko kislino (DNK), nosilko genetskega zapisa. KoQ tudi pospešuje obnovo DNK.
- Igra pomembno vlogo pri prenosu protonov preko membrane lizosomov in s tem ohranja optimalno vrednost pH v celicah. Lizosomi so celični organeli s pomembno vlogo pri prebavi odpadnih snovi. Vsebujejo prebavne encime, ki pa lahko v lizosomu delujejo le pri določeni vrednosti pH. Membrane lizosomov, ki ločujejo ostalo celico od teh prebavnih encimov, vsebujejo veliko KoQ.
- Pomemben je kot stabilizator celičnih membran.

3 Viri

KoQ je prisoten v tkivih živali in rastlin. Nastaja v večini človeških tkiv, nekaj pa ga zaužijemo s hrano. Največ ga je v tkivih, ki proizvedejo veliko energije. Pri človeku ga je torej največ v mitohondrijih srca, jeter, ledvic in trebušne slinavke (1).

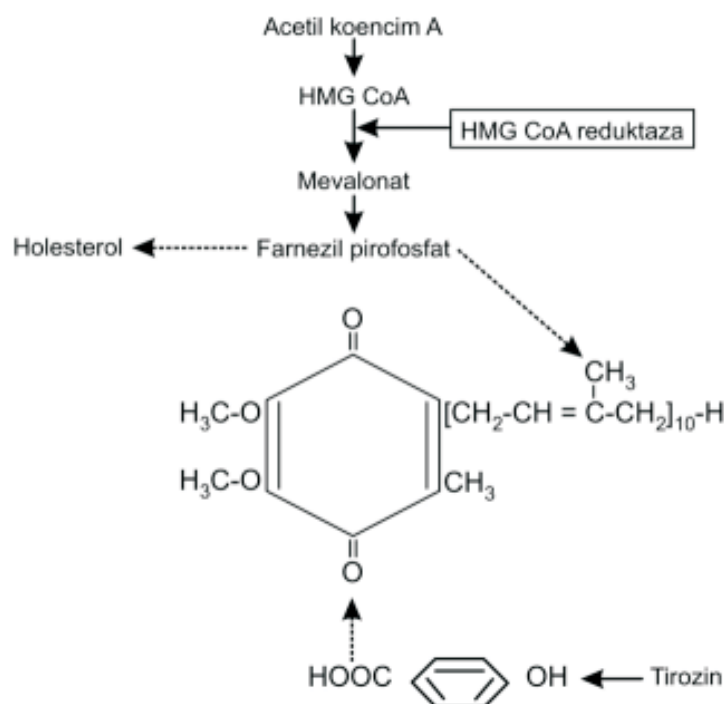
3.1 Biosinteza

V procesu biosinteze KoQ igra pomembno vlogo encim hidroksimetilglutaril (HMG)-CoA reduktaza. Ta je pomembna tudi pri sintezi holesterola. Proces biosinteze KoQ zajema tri glavne stopnje, prikazane na Sliki 1 (13,14):

- sinteza benzokinona iz aminokislin tirozina ali fenilalanina;
- sinteza izoprenske stranske verige iz acetil-koencima (CoA) preko mevalonatne poti;
- kondenzacija ali združenje benzokinona z izoprensko stransko verigo.

3.2 Zaužitje s hrano

Z raziskavami so ocenili, da človek s hrano zaužije v povprečju od 3 do 5 mg KoQ na dan. Veliko KoQ vsebuje meso, zlasti govedina, perutnina, drobovina in ribe (sardele), precej pa ga vsebuje tudi soja, kikiriki in drugi oreščki. Zmerne količine KoQ se nahajajo v sadju, zelenjavi, jajcih in mlečnih izdelkih. Na splošno velja, da so živila, ki vsebujejo veliko maščobe, bogatejša s KoQ. Od 14 % do 32 % KoQ se izgubi med pečenjem zelenjave in jajc, kuhanje pa naj ne bi pomembno vplivalo na vsebnost KoQ v hrani (15-18).



Slika 1. Prikaz biosinteze koencima Q in holesterola.

Figure 1. Biosynthetic pathways leading to coenzyme Q and cholesterol.

V Sloveniji so na voljo različni pripravki s KoQ (sirupi, kapsule, tablete, šumeče tablete) ter številna živila, predvsem mleko in jogurti, ki so obogatena z vodotopno obliko KoQ. Z dodajanjem vodotopnega KoQ v živila je namreč mogoče na enostaven način vrniti tisti KoQ, ki se odstrani med predelavo hrane, zlasti pri odvzemanju maščob (6).

4 Vzroki za pomanjkanje koencima Q

S številnimi raziskavami so določili normalne vrednosti KoQ v krvi in tkivih, pri tem pa so opazili pomembno znižanje vrednosti KoQ pri različnih boleznih. Količina KoQ se prav tako znižuje s starostjo, predvsem zaradi upada lastne proizvodnje (19). Raziskava na živalih je ugotavljala, da je dodatek KoQ v hrani zmanjšal število okvar dednega materiala, ki so posledica staranja (20), vendar pa zaenkrat ni znanstvenih dokazov, da bi dodatek KoQ v prehrani podaljševal življenje in upočasn timer staranje pri ljudeh.

Pomembno znižanje KoQ v telesu je torej lahko posledica (10):

- pomankljivega vnosa s hrano (kronična podhranjenost, kaheksija,...),
- motnje v biosintezi (inhibitorji HMG-CoA reduktaze – statini,...),
- prevelike porabe koencima v telesu (velik napor, povečan metabolizem, stanja akutnega šoka,...),
- kombinacija omenjenih treh vzrokov.

5 Preprečevanje in zdravljenje bolezni

KoQ je bil preizkušen v različnih raziskavah na živalih in ljudeh. Ponekod se je izkazal kot učinkovito sredstvo pri preprečevanju in zdravljenju nekaterih bolezni. Vendar pa bo potrebno opraviti več dobro načrtovanih raziskav na večjem številu bolnikov, preden bomo lahko z gotovostjo trdili, da KoQ preprečuje in zdravi določene bolezni.

5.1 Srčno-žilne bolezni

Pri zgodnjem nastanku ateroskleroze naj bi igrala pomembno vlogo oksidativna modifikacija lipoproteina nizke gostote – LDL (low density lipoprotein). Ugotovili so, da reducirana oblika KoQ zavira oksidacijo LDL in vitro preko redukcije alfa-tokoferola (alfa-TOH). V odsotnosti ko-antioksidanta, kot sta reducirana oblika KoQ (ali vitamin C), je lahko alfa-TOH, pod določenimi pogoji, pospeševal oksidacijo LDL in vitro (12,21).

Dodajanje KoQ vpliva na povečanje koncentracije njegove reducirane oblike v človeškem LDL (22). Raziskava na miših, ki so bile brez apolipoproteina E in predstavljajo živalski model za aterosklerozo, je pokazala, da so visoki odmerki KoQ učinkovito zavirali nastanek aterosklerotičnih sprememb (23). Zanimivo je tudi, da je bilo pri zaviranju nastanka ateroskleroze učinkovitejše hkratno dodajanje KoQ in alfa-TOH kot pa dodajanje le ene ali druge snovi (24). Naslednjo pomembno stopnjo v razvoju ateroskleroze predstavlja prehod monocitov v intimo krvnih žil. Ta prehod je deloma odvisen od izražanja integrinov (selektivnih adhezivskih molekul) na površini monocitov. V manjši raziskavi so desetim zdravim moškim in ženskam dnevno dodajali 200 mg KoQ na dan. Po 10 tednih so ugotovili pomembno znižanje ekspresije integrinov na površini njihovih monocitov, kar posredno nakazuje učinkovitost KoQ pri zaviranju aterosklerotičnega procesa (25).

Različne raziskave dokazujejo, da dodatno uživanje KoQ poleg standardnega zdravljenja ugodno vpliva na znižanje krvnega tlaka (26-28). KoQ naj bi bil učinkovit tudi kot podporno zdravljenje angine pectoris (AP). Pri bolnikih s kronično stabilno AP, ki so poleg rednega zdravljenja prejeli tudi KoQ v odmerku 60 do 600 mg/ dan, so ugotavljali izboljšano toleranco za napor ter manjše ali zakasnjene elektrokardiografske spremembe, nastale kot posledica ishemije miokarda v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela placebo (29). Pri dveh raziskavah pa se je statistično pomembno znižala pogostost simptomov AP ter posledična poraba nitroglicerina (29,30).

Pri bolnikih po akutnem srčnem infarktu, ki so prejeli KoQ, so ugotovili zmanjšano število smrti, nenadnih motenj srčnega ritma in ponovnih srčnih infarktov (31). Nekatere raziskave dokazujejo, da dodatno jemanje KoQ pred srčno operacijo in po njej pozitivno vpliva na delovanje srca, skrajša čas pooperativnega okrevanja ter zmanjša število zapletov (32,33).

Pri zdravljenju kardiomiopatij in kroničnega srčnega popuščanja so si raziskave glede zdravljenja s KoQ nasprotujoče in zaenkrat ne dokazujejo pomembne koristi (34-37).

Glede na vse dosedaj opravljene raziskave ter glede na dejstvo, da KoQ nima klinično pomembnih stranskih učinkov, domnevajo, da je KoQ varen dodatek k standardnim oblikam zdravljenja srčno-žilnih bolezni (38).

5.2 Migrena

Domnevali so, da je možen vzrok za migreno v motnji delovanja mitohondrijev, vendar neposredna povezava

ni dokazana (39-41). Ugotovili so, da je bil KoQ (3 x 100 mg/dan) učinkovit pri profilaksi migrene, kajti pri 42 ljudeh, ki so ga uživali, se je pomembno zmanjšalo število napadov migrene v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (42).

V večji raziskavi na otrocih in mladostnikih z migrenskimi glavoboli so izmerili znižano raven KoQ pri tretjini (32,9 % od 1550 vključenih v raziskavo). Omenjeni otroci so nato v povprečju 97 dni prejeli KoQ (1-3mg/kg/dan). Ugotovili so, da se je raven KoQ po končanem zdravljenju normalizirala, pomembno se je zmanjšala pogostost glavobolov, ob tem pa se je znižala tudi opravilna nesposobnost v času glavobola, ki so jo ocenjevali z vprašalnikom pedMIDAS (43). Potrebne bodo nadaljne raziskave z bolj dosledno metodologijo in vključevanjem kontrolne skupine.

5.3 Rakava obolenja

Pri posameznikih z rakom pljuč, trebušne slinavke in dojk so našli nižje vrednosti KoQ v primerjavi z zdravimi kontrolami (44). Omenjena najdba je spodbudila razmišljanje, da bi bil KoQ morda lahko učinkovit kot dodatno zdravljenje pri raku. Tako so proučevali učinkovitost zdravljenja s KoQ pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih se je nakazovala učinkovitost KoQ kot dodatek pri standardnem zdravljenju te bolezni (45-47). Omenjene raziskave pa so imele številne slabosti, npr. premajhno število vključenih bolnic, raziskave niso bile randomizirane, ni bilo kontrolnih skupin, bolnice so prejemale tudi druge dodatke in ne le KoQ, prav tako pa standardno zdravljenje ni bilo vedno zaključeno.

Višji odmerki KoQ nekateri priporočajo bolnikom, ki bodo začeli z zdravljenjem rakavega obolenja, predvsem zaradi domnevno izboljšane tolerance na kemoterapijo, vendar pa bodo za potrditev omenjene trditve potrebne nadaljne randomizirane raziskave (48). Več raziskav je preučevalo zaščitne učinke KoQ na srcu v povezavi z antraciklinskim zdravljenjem onkoloških bolnikov. Izsledki so zaenkrat ugodni, vendar bodo potrebne dodatne obsežnejše raziskave (49-52).

5.4 Primarne mitohondrijske bolezni

Med primarne mitohondrijske bolezni uvrščamo bolezni, pri katerih gre za prirojeno okvaro oksidativne fosforilacije v mitohondrijih. Klinično se te bolezni zelo različno izrazijo, ker je lahko hkrati različno prizadetih več tkiv. Najpogosteje so prizadete mišice in možgani - mitohondrijske encefalopatije in miopatije (53).

Ugotavljali so, da pri zdravljenju s KoQ pomembno poraste sinteza ATP v limfocitih bolnikov z motnjo oksidativne fosforilacije. Zato domnevajo, da uživanje

KoQ pozitivno učinkuje pri zdravljenju bolnikov z motnjo oksidativne fosforilacije (54). Zasledimo več poročil, ki kažejo na izboljšanje metabolizma in fizične zmogljivosti pri bolnikih z omenjenimi boleznimi po dodatku KoQ (55-57), vendar bodo potrebne dolgotrajnejše raziskave. Trenutno je v teku večja mednarodna raziskava. Preučuje vpliv KoQ na mitohondrijske bolezni (<http://clinicaltrials.gov>).

5.5 Nevrodegenerativne bolezni

Etiologija teh bolezni je multifaktorska, eden od dejavnikov v patološkem procesu pa je najverjetneje motnja v delovanju mitohondrijev.

5.5.1 Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen je degenerativna nevrološka motnja, pri kateri gre za degeneracijo dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih. Bolniki imajo značilen tremor, mišično okorelost in upočasnjenost gibov. Osnovni vzrok Parkinsonove bolezni je degeneracija dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih. Domnevajo, da pri nastanku te bolezni igra pomembno vlogo motnja v delovanju mitohondrijev v bazalnih ganglijih (v substantii nigri). Ugotovili so, da zdravljenje s KoQ v visokih odmerkih vpliva na upočasnitev bolezni, vendar pa bodo potrebne nadaljne raziskave, da bi z gotovostjo potrdili omenjeni učinek (58-60).

5.5.2 Amiotrofna lateralna skleroza (ALS)

ALS je nevrodegenerativna bolezen, ki primarno prizadene zgornji in spodnji motorični nevron. Bolezen napredujoče poteka. Vzrok ni znan, vendar domnevajo, da pri nastanku bolezni igra pomembno vlogo okvarjena funkcija mitohondrijev in oksidativni stres. Vemo, da KoQ deluje kot sprejemnik elektronov v mitohondriju, hkrati pa je antioksidant, zato so proučevali njegov učinek pri ALS. V raziskavah na miših so dokazali, da zdravljenje s KoQ pomembno podaljša čas preživetja prizadetih miši (61). Učinkovite in varne pri zdravljenju ALS pa naj bi bili tudi zelo visoki odmerki KoQ (62).

5.5.3 Friedreichova ataksija (FA)

FA je dedna avtosomno recesivna progresivna nevrodegenerativna bolezen. Nastane zaradi mutacije gena, ki kodira protein frataksin v mitohondriju. Posledica znižane izraznosti frataksina je kopičenje železa v mitohondrijih, to pa vodi v povečan oksidativni stres in zmanjšano aktivnost dihalne verige v mitohondrijih (63). Za FA so značilni ataksija in

nevrološke motnje, ki so posledica degeneracije senzoričnega živčevja (64,65). Bolniki imajo lahko tudi hipertrofično kardiomiopatijo in sladkorno bolezen (66). Na manjšem številu bolnikov, ki so prejeli kombinacijo KoQ (400 mg/dan) in Vitamina E (2100E/dan), so ugotovili, da se jim je v treh mesecih, ko so prejeli omenjene dodatke, pomembno izboljšal energetski metabolizem srčne in skeletnih mišic (67). Sledenje teh bolnikov, ki so prejeli omenjeno kombinacijo KoQ in vitamina E nadaljnjih 47 mesecev, je pokazalo, da se je pomembno izboljšala sinteza energije v mitohondrijih, kar se je kazalo v upočasnjem napredovanju določenih kliničnih znakov in izboljšanju delovanja srca (68). Slabosti omenjene raziskave so, da ni bilo kontrolne skupine, število bolnikov pa je bilo majhno. Potrebne bodo še nadaljne randomizirane in obsežnejše raziskave, preden bodo sprejeti dokončni zaključki o učinkovitosti KoQ pri teh bolnikih.

5.5.4 Huntingtonova bolezen (HB)

HB je napredujoča, dedna avtosomno dominantna neurodegenerativna bolezen, za katero je značilna selektivna degeneracija striatnih trnastih nevronov. Za bolezen so značilne motnje gibanja in okvara kognitivne funkcije. Običajno se izrazi v četrtem desetletju življenja. Raziskave na živalih kažejo, da pri patologiji HB najverjetneje igrata pomembno vlogo okvara v delovanju mitohondrijev in nevrotoksičnost, ki jo sproži glutamat. Ugotavljali so, da je dodatek KoQ ugodno vplival na zmanjšanje sprememb v možganih pri živalih s HB ter znižal raven laktata v možganih bolnikov s HB (69,70).

Na živalskem modelu R6/2 miši s HB so podobno kot pri človeku ugotovili napredujoče slabšanje nevroloških simptomov in spremembe obnašanja (71). Miši R6/2 so torej primeren model za preučevanje možnih zdravil za HB. Omenjene miši so dodatno hranili s KoQ (0,2% prehrane). Ugotovili so izboljšanje motoričnih sposobnosti, izgubo telesne teže in izboljšanje preživetja. Prišlo je tudi do zmanjšanja bolezenskih znakov, značilnih za HB: atrofija možganov, povečanje ventriklov in atrofija striatnih nevronov. Zanimivo pri tem je, da je hkratio dodajanje remacemida (antagonist glutamatnih receptorjev) ali antibiotika minociklina vodilo v še očitnejše izboljšanje večine merjenih parametrov (72,73). Ob 30-mesečnem proučevanju vpliva KoQ in/ali remacemida na ljudi s HB so ugotovili, da KoQ, remacemid ali pa kombinacija obeh niso pomembno upočasnila upada celotne funkcionalne zmogljivosti pri teh bolnikih (74).

5.6 HIV/AIDS

Raven KoQ v telesu je znižana pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, vendar iz dosedanjih raziskav ni jasno razvidno, da bi dodatno zdravljenje s KoQ imelo pomembnejše koristne učinke (75-77).

5.7 Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so našli nižje vrednosti reduciranega KoQ v plazmi v primerjavi z zdravimi ljudmi. Kljub dodajanju 100 mg KoQ/dan tri mesece se pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I ni zmanjšala potreba po insulinu niti se niso izboljšale kontrolne vrednosti glukoze v krvi v primerjavi s placebom. Podobno tudi dodajanje 200 mg KoQ/dan šest mesecev ni izboljšalo kontrolnih vrednosti glukoze v krvi niti serumskih profilov lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II (78-80).

5.8 Vnetje obzobnih tkiv – periodontitis

Manjše raziskave so ugotavljale, da zaužitje in celo lokalno dajanje KoQ lahko koristno vplivata na zdravljenje periodontitisa. Obstajajo poročila o zmanjšanju bolečine, krvavitvev in otekanja dlesni. Slabost omenjenih raziskav je, da so majhne in slabše zasnovane, zato bo potrebno še nadaljnje preučevanje (81-84).

5.9 Astma

Astma je kronična vnetna bolezen dihal. Domnevajo, da v patogenezi astme igrajo pomembno vlogo prosti kisikovi radikali. Ugotovili so namreč, da je raven KoQ pri bolnikih z astmo znižana (85). Ugotavljajo tudi, da dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi lahko vodi v moteno delovanje mitohondrijev in v oksidativno okvaro mitohondrijske in jedrne DNA. Glede na omenjena dejstva so izvedli raziskavo, v kateri so bolnike z astmo razdelili v dve skupini. Prva skupina bolnikov je razen kortikosteroidov prejela še kombinacijo KoQ (120 mg/dan), vitamina C in alfa-tokoferola, druga pa le standardno zdravljenje s kortikosteroidi. Ugotovili so, da so bolniki prve skupine sčasoma potrebovali nižje odmerke kortikosteroidov, kar bi posredno lahko vplivalo na zmanjšanje stranskih učinkov zdravila. Omenjena raziskava je majhna, bolniki so prejeli več vrst antioksidantov, tako da vloga KoQ pri tem ni jasno opredeljena in bodo potrebne nadaljne obširnejše raziskave, ki bi preverile omenjene ugotovitve (86).

5.10 KoQ in telesna zmogljivost

Zaenkrat ni trdnih dokazov, da bi uživanje KoQ pomembno vplivalo na izboljšanje telesne zmogljivosti pri zdravih posameznikih (87-93).

5.11 Ostalo

Uporaba KoQ je bila opisana pri sindromu kronične utrujenosti (94) in pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi (95).

Pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) so ugotovili, da serumske koncentracije KoQ niso povezane s tveganjem za obolenje za MS, prav tako KoQ ni ustrezen označevalec za ugotavljanje aktivnosti bolezni (96).

Preliminarne raziskave ugotavljajo ugoden vpliv dolgotrajnega uživanja KoQ na moško neplodnost (pri idiopatskih azostenospermijah), kjer razen pomembnega porasta KoQ v semenski tekočini in semenčicah dokazujejo tudi izboljšano gibljivost semenčic (97,98).

6 Odmerjanje

Zaužitje KoQ vpliva na zvišanje koncentracije KoQ v krvi (18,99). Z večanjem odmerka zaužitega KoQ pa se postopoma znižuje učinkovitost absorpcije KoQ iz črevesja. Višja koncentracija KoQ v plazmi je potrebna zato, ker se na tak način lahko doseže višja koncentracija KoQ v možganih in perifernih tkivih. Ugotovili so tudi, da imajo vodotopne oblike KoQ boljše biološko uporabnost, kar pomeni, da je njihova absorpcija iz črevesja večja in posledično raven KoQ v plazmi višja. (100, 101). Ni povsem jasno, ali zaužitje pripravkov KoQ zvišuje tudi koncentracijo KoQ v ostalih tkivih tistih ljudi, ki imajo sicer normalno endogeno produkcijo KoQ. V raziskavah na živalih zaužitje KoQ ni nujno vodilo v povišanje tkivnih koncentracij KoQ, razen v jetrih, vranici in krvnih žilah (2,18, 99, 102-104). Dodajanje KoQ v odmerku 120 mg/dan tri tedne je vplivalo na dvig KoQ v plazmi, ni pa vplivalo na povišanje KoQ v mišicah zdravih moških (105). Z raziskavami na živalih in ljudeh so ugotovili, da dodatek KoQ v hrani vpliva na zvišanje koncentracije KoQ v tistih tkivih, v katerih so prej ugotovili pomanjkanje te snovi (102-104, 106).

Priporočeni odmerek KoQ, ki naj bi ga zaužila odrasla oseba kot dodatek k prehrani, se glede na različne raziskave giblje od 30 do 100 mg/dan. Odmerek je višji od običajnega dnevnega vnosa KoQ s hrano (18, 99). Terapevtski odmerek KoQ se giblje od 100 do 300

mg/dan, medtem ko so pri zdravljenju Parkinsonove bolezni in ALS uporabili tudi zelo visoke odmerke do 3000 mg/dan pod zdravniškim nadzorom (60,61).

7 Interakcije z zdravili

KoQ lahko zniža učinkovitost varfarina, zdravila, ki vpliva na strjevanje krvi (107, 108).

Inhibitorji HMG-CoA reduktaze (statini) so zdravila, ki znižujejo holesterol v krvi tako, da zavirajo delovanje encima HMG-CoA reduktaze. Omenjeni encim je pomemben pri sintezi holesterola, hkrati pa tudi pri sintezi KoQ. Pomanjkanje KoQ tako utegne igrati pomembno vlogo pri nastanku statinske miopatije, ker statini hkrati z zaviranjem sinteze holesterola zavirajo tudi sintezo KoQ. Bolnikom, ki uživajo statine, zato priporočajo, naj dodatno uživajo KoQ, kajti s tem bi morda lahko preprečili s statini povzročeno miopatijo. Priporočeni odmerek KoQ v času statinskega zdravljenja je med 30 in 250 mg/dan (109-120).

Zdravila, ki lahko vplivajo na znižanje KoQ tako, da zavirajo določene encime v procesu njegove biosinteze, so: hidralazin, tiazidi, propranolol, klonidin, metildopa, diazoksid, sulfonilurea, triciklični antidepresivi, klorpromazin, bigvanidi in haloperidol (121-123).

8 Stranski učinki

V literaturi ni poročil o pomembnih stranskih učinkih pri zaužitju KoQ v odmerku do 1200 mg/dan, ki so ga bolniki prejeli 16 mesecev (124). Prav tako niso beležili pomembnih stranskih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli KoQ v odmerku 600 mg/dan 30 mesecev (74). Ugotovljeno je bilo, da je odmerek KoQ do 1200 mg/dan varen odmerek, pri katerem niso opazili pomembnih stranskih učinkov (125). Zelo redko se pojavijo simptomi v prebavilih kot so slabost, driska, zmanjšanje teka, bruhanje in občutki nelagodja v trebuhu. Opisovali so tudi glavobol, srbenje kože, izpuščaji, nespečnost in razdražljivost. Omenjene učinke se da omiliti tako, da se odmerki, višji od 100 mg, razdelijo na dva ali tri manjše dnevne odmerke (15,99).

9 Zaključek

KoQ ali ubikinon je v maščobi topna snov. Deluje na več različnih načinov, najpomembnejša sta antioksidantno delovanje in sodelovanje v verigi reakcij

v mitohondriju, kjer nastaja energija v obliki ATP. KoQ nastaja v našem telesu, del pa ga zaužijemo s hrano. Vzroki za znižanje KoQ v telesu so motnje biosinteze, prevelika poraba in zmanjšan vnos. V literaturi je opisana široka uporaba KoQ pri preprečevanju in zdravljenju številnih bolezni. Različne raziskave so proučevale njegovo učinkovitost pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni, migrene, rakavih obolenj, primarnih mitohondrijskih in nevrodegenerativnih bolezni, astmi, vnetjih obzobnega tkiva in drugih bolezni. Ponekod se je izkazal za učinkovitega kot dodatno zdravljenje, običajno v visokih odmerkih, poleg standardnega zdravljenja. Glede na dosedanje raziskave uživanje KoQ ne vpliva pomembno na boljšo telesno zmogljivost pri zdravih ljudeh. Potrebno bo opraviti še več dobro načrtovanih raziskav, preden bomo lahko z gotovostjo trdili, da KoQ preprečuje in zdravi določene bolezni.

Literatura

- Littarru GP. Energy and Defense: Facts and perspectives on Coenzyme Q10 in biology and medicine. Rome: Casa Editrice Scientifica Internazionale, 1995: 1-91.
- Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 591-8.
- Olson RE. Karel August Folkers (1906-1997). *J Nutr* 2001; 131: 2227-30.
- Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J Theoret Biol* 1976; 62: 327-67.
- Mitchell P. The vital protonmotive role of coenzyme Q. In: Folkers K, Yamagami T, Littarru GP, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1991: 3-10.
- Stražičar M. Primernost ciklodekstrinov za pripravo vodotopnih funkcionalnih dodatkov. Doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 2005.
- Mitchell P. Respiratory chain systems in theory and practice. In: Kim CH, Tedeschi H, Joyce JD, Salerno J, editors. *Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics*. 1st ed. New York: Plenum Press, 1988: 25-52.
- Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q10 enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J* 2001; 15: 1425-7.
- Ernster L. Facts and ideas about the function of coenzyme Q10 in the Mitochondria. In: Yamamura Y, Folkers K, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1987: 15-8.
- Nohl H, Gille L. The role of coenzyme Q in lysosomes. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 99-106.
- Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl 1: S41-50.
- Thomas SR, Stocker R. Mechanism of antioxidant action of ubiquinol-10 for low density lipoprotein. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 131-50.
- Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 195-204.
- Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 764-70.
- Weber C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 209-15.
- Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: Contents in foods and dietary intake. *J Food Comp Anal* 2001; 14: 409-17.
- Kamei M, Fujita T, Kanbe T, Sasaki K, Oshiba K, Otani S, et al. The distribution and content of ubiquinone in foods. *Int J Vitam Nutr Res* 1986; 56: 57-63.
- Weber C, Bysted A, Holmer G. Coenzyme Q10 in the diet—daily intake and relative bioavailability. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S251-4.
- Beckman KB, Ames BN. Mitochondrial aging: open questions. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 118-27.
- Quiles JL, Ochoa JJ, Battino M, Gutierrez-Rios P, Nepomuceno EA, Frias ML, et al. Life-long supplementation with a low dosage of coenzyme Q10 in the rat: effects on antioxidant status and DNA damage. *Biofactors* 2005; 25: 73-86.
- Thomas SR, Witting PK, Stocker R. A role for reduced coenzyme Q in atherosclerosis?. *Biofactors* 1999; 9: 207-24.
- Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1126: 247-54.
- Witting PK, Pettersson K, Letters J, Stocker R. Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 295-305.
- Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, Croft KD, Mori TA, Brown AJ, et al. Dietary cosupplementation with vitamin E and coenzyme Q(10) inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 585-93.
- Turunen M, Wehlin L, Sjöberg M, Lundahl J, Dallner G, Brismar K, et al. Beta2-Integrin and lipid modifications indicate a non-antioxidant mechanism for the anti-atherogenic effect of dietary coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 255-60.
- Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S265-72.
- Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic Hypertension. *South Med J* 2001; 94: 1112-7.
- Rosenfeldt FI, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 297-306.
- Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 797-806.
- Kamikawa T, Kobayashi A, Yamashita T, Hayashi H, Yamazaki N. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 247-51.
- Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of

- coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 347-53.
32. Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery 1993; 71 Suppl 8: S155-61.
 33. Chello M, Mastroberroto P, Romano R, Bevacqua E, Pantaleo D, Ascione R, et al. Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1427-32.
 34. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1549.
 35. Khatta M, Alexander BS, Krichthen CM, Fisher ML, Freudenberg R, Robinson SW, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 636.
 36. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *Clin Investig* 1993; 71 Suppl 8: S140-4.
 37. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors* 1999; 9: 273-84.
 38. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeld FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S154-67.
 39. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9-14.
 40. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P, Bresolin N, Maggio M, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache* 1988; 28: 477-80.
 41. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: Evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 2006; 26: 361-72.
 42. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713-5.
 43. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47: 73-80.
 44. Folkers K, Osterborg A, Nylander M, Morita M, Mellstedt H. Activities of vitamin Q10 in animal models and a serious deficiency in patients with cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 296-9.
 45. Lockwood K, Moesgaard S, Folkers K. Partial and complete regression of breast cancer in patients in relation to dosage of coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1504-8.
 46. Lockwood K, Moesgaard S, Yamamoto T, Folkers K. Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 172-7.
 47. Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K. Apparent partial remission of breast cancer in high risk patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S231-40.
 48. Roffe L, Schmidt K, Ernst E. Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4418-24.
 49. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S207-15.
 50. Okuma, K, Furuta, I, Ota, K. Protective effect of coenzyme Q10 in cardiotoxicity induced by adriamycin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1984; 11: 502-8.
 51. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 226-30.
 52. Conklin KA. Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 110-30.
 53. Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattemi G, Rizzuto N, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27: 23-30.
 54. Marriage BJ, Clandinin MT, Macdonald IM, Glerum DM. Co-factor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 263-72.
 55. Haas RH. The evidence basis for coenzyme Q therapy in oxidative phosphorylation disease. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl 1: S136-45.
 56. Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, Angelini C, Moroni I, Castelli E, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990; 100: 70-8.
 57. Young AJ, Johnson S, Steffens DC, Doraiswamy PM. Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant. *CNS Spectr* 2007; 12: 62-8.
 58. Storch A. Coenzyme Q10 in Parkinson's disease: Symptomatic or neuroprotective effects? *Nervenarzt* 2007; 78(12): 1378-82.
 59. Storch A, Jost WH, Veiregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 938-40.
 60. Shults CW, Flint Beal M, Song D, Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 188: 491-4.
 61. Beal MF. Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic Res* 2002; 36: 455-60.
 62. Ferrante KL, Shefner J, Zhang H, Betensky R, O'Brien M, Yu H, et al. Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* 2005; 65: 1834.
 63. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-55.
 64. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy. *Biofactors* 2003; 18: 163-71.
 65. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 641-55.
 66. Lodi R, Tonon C, Calabrese V, Schapira AH. Friedreich's ataxia: from disease mechanisms to therapeutic interventions. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 438-43.
 67. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilley JG, Bradley JR, et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49: 590-6.
 68. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JR, Crilley JG, Turner C, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005; 62: 621-6.
 69. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997; 41: 160-5.
 70. Beal MF. Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic Res* 2002; 36: 455-60.
 71. Stack EC, Kubilus JK, Smith K, Cormier K, Del Signore SJ, Guelin E, et al. Chronology of behavioral symptoms and neuro-

- pathological sequela in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J Comp Neurol* 2005; 490: 354-70.
72. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1592-9.
 73. Stack EC, Smith KM, Ryu H, Cormier K, Chen M, Hagerty SW, et al. Combination therapy using minocycline and coenzyme Q10 in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 373-80.
 74. Huntington study group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397-404.
 75. Folkers K, Langsjoen PH, Nara Y, Muratsu K, Komorowski J, Richardson PC et al. Biochemical deficiencies of coenzyme Q10 in HIV-infection and the exploratory treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 888-96.
 76. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K, Richardson P. Treatment of patients with human immunodeficiency virus infection with coenzyme Q10. In: Folkers K, Yamagami T, Littarru GP, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1991: 409-15.
 77. Folkers K, Hanioka T, Xia LJ, McRee JT Jr, Langsjoen P. Coenzyme Q10 increases T4/T8 ratios of lymphocytes in ordinary subjects and relevance to patients having the AIDS related complex. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 786-91.
 78. McDonnell MG, Archbold GP. Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients with hyperlipidaemia, those with diabetes mellitus and in patients requiring dialysis. *Clin Chim Acta* 1996; 253: 117-26.
 79. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 312-8.
 80. Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, Rohde M. The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofactors* 1999; 9: 315-8.
 81. Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K, Hansen I, Kishi H. Bioenergetics in clinical medicine. II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal therapy. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 111-23.
 82. Matsumura T, Saji S, Nakamura R, Folkers K. Evidence for enhanced treatment of periodontal disease by therapy with coenzyme Q. *Int J Vitam Nutr Res* 1973; 43: 537-48.
 83. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl; S241-8.
 84. Iwamoto Y, Nakamura R, Folkers K, Morrison RF. Study of periodontal disease and coenzyme Q. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 11: 265-71.
 85. Gazdik F, Gvozdjakova A, Nadvornikova R, Repicka L, Jahnova E, Kucharska J, et al. Decreased levels of coenzyme Q(10) in patients with bronchial asthma. *Allergy* 2002; 57: 811-4.
 86. Gvozdjakova A, Kucharska J, Bartkovjakova M, Gazdikova K, Gazdik FE. Coenzyme Q10 supplementation reduces corticosteroids dosage in patients with bronchial asthma. *Biofactors* 2005; 25: 235-40.
 87. Laaksonen R, Fogelholm M, Himberg JJ, Laakso J, Salorinne Y. Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 72: 95-100.
 88. Malm C, Svensson M, Ekblom B, Sjödin B. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in humans. *Acta Physiol Scand* 1997; 161: 279-84.
 89. Weston SB, Zhou S, Weatherby RP, Robson SJ. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes?. *Int J Sport Nutr* 1997; 7: 197-206.
 90. Porter Da, Costill DL, Zachwieja JJ, Krzeminski K, Fink WJ, Wagner E, et al. The effect of oral coenzyme Q10 on the exercise tolerance of middle-aged, untrained men. *Int J Sports Med* 1995; 16: 421-7.
 91. Braun B, Clarkson PM, Freedson PS, Kohl RL. Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO₂max, and lipid peroxidation in trained cyclists. *Int J Sports Nutr* 1991; 1: 353-65.
 92. Bonetti A, Solito F, Carosino G, Bargossi AM, Fiorella PL. Effect of ubidecarenone oral treatment on aerobic power in middle-aged trained subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40: 51-7.
 93. Ylikoski T, Piirainen J, Hanninen O, Penttinen J. The effect of coenzyme Q10 on the exercise performance of cross-country skiers. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S283-90.
 94. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Isolated diastolic dysfunction on the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *Clin Investig* 1993; 71 Suppl 8: S140-4.
 95. Gazdikova K, Gvozdjakova A, Kucharska J, Spustova V, Braunova Z, Dzurik R. Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney diseases. *Cas Lek Ces* 2001; 140: 307-10.
 96. de Bustos F, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Gomez-Escalonilla C, de Andres C, del Hoyo P, et al. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 209-11.
 97. Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G. An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. *Biofactors* 2005; 25: 165-74.
 98. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, et al. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 93-8.
 99. Hendler SS, Rorvik DR. *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale: Medical Economics Company, 2001.
 100. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S78-88.
 101. Schulz C, Obermüller-Jevic UC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu Q10). *Int J Food Sci Nutr* 2006; 57: 546-55.
 102. Singh RB, Niaz MA, Kumar A, Sindberg CD, Moesgaard S, Littarru GP. Effect on absorption and oxidative stress of different oral Coenzyme Q10 dosages and intake strategy in healthy men. *Biofactors* 2005; 25: 219-24.
 103. Lonnrot K, Holm P, Lagerstedt A, Huhtala H, Alho H. The effects of lifelong ubiquinone Q10 supplementation on the Q9 and Q10 tissue concentrations and life span of male rats and mice. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 44: 727-37.
 104. Zhang Y, Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *J Nutr* 1995; 125: 446-53.
 105. Svensson M, Malm C, Tonkonogi M, Ekblom B, Sjödin B, Sahlin K. Effect of Q10 supplementation on tissue Q10 levels and adenine nucleotide catabolism during high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 166-80.
 106. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentra-

- tions and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8892-7.
107. Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubiquinone. *Lancet* 1994; 344: 1372.
 108. Landbo C, Almdal TP. Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 3226-7.
 109. Koumis T, Nathan JP, Rosenberg JM, Cicero LA. Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for ubiquinone supplementation?. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 515.
 110. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7 suppl 1: S168-74.
 111. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8931-4.
 112. Colquhoun DM, Jackson R, Walters M, Hicks BJ, Goldsmith J, Young P, et al. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q10 levels and left ventricular function in humans. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 251-8.
 113. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111-9.
 114. Bargossi AM, Battino M, Gaddi A, Fiorella PL, Grossi G, Barozzi G, et al. Exogenous CoQ10 preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 171-6.
 115. Watts GF, Castelluccio C, Rice-Evans C, Taub NA, Baum H, Quinn PJ. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1055-7.
 116. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 226-9.
 117. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-4.
 118. Laaksonen R, Ojala JP, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 313-7.
 119. Elmberger PG, Kalen A, Lund E, Reihner E, Eriksson M, Berglund L, et al. Effects of pravastatin and cholestyramine on products of the mevalonate pathway in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1991; 32: 935-40.
 120. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ, Land JM. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf* 2005; 28: 659-76.
 121. Kishi H, Kishi T, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine. III. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes by clinically used anti-hypertensive drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 533-40.
 122. Folkers K. Basic chemical research on coenzyme Q₁₀ and integrated clinical research on therapy of diseases. In: Lenaz G, editor. *Coenzyme Q*. New York: John Wiley and Sons, 1985.
 123. Kishi T, Makino K, Okamoto T. Inhibition of myocardial respiration by psychotherapeutic drugs and prevention by coenzyme Q. In: *International Symposium on Coenzyme Q. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. New York: Elsevier Publishing Co, 1980: 139-57.
 124. Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, Beal MF, Haas R, Plumb S. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1341-50.
 125. Hatcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 282-8.

REZULTATI TESTIRANJA NA OKUŽBO Z VIRUSOM HEPATITISA B IN C PRI OSEBAH, KI SO SE ODLOČILE ZA PROSTOVOLJNO TESTIRANJE NA OKUŽBO S HIV V OBDOBJU SEPTEMBER 2006 –JULIJ 2007

RESULTS OF HEPATITIS B AND C TESTS IN PERSONS WHO VOLUNTEERED FOR HIV TESTING DURING THE PERIOD FROM SEPTEMBER 2006 TO JULY 2007

Ludvik Vidmar¹, Mario Poljak²

Prispelo: 20. 2. 2008 – Sprejeto: 14. 3. 2008

Pismo uredništvu

Na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja Ljubljana deluje Ambulanta za prostovoljno svetovanje in testiranje na okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) že od jeseni 1985 dalje. Laboratorijsko diagnostiko vseskozi opravljajo v referenčnem Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisa in aidsa na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF Ljubljana.

Obisk v ambulanti z leti narašča. V zadnjem petletnem obdobju beležimo še naprej manjši vsakoletni porast obiskov, opravljenih pa je med 1500–1700 svetovanj in testiranj na okužbo s HIV letno. Delež novoodkritih oseb z okužbo HIV znaša med 0,3–0,5 %. Za obisk v posvetovalnici ni potrebna napotnica, pač pa zgolj potrjena zdravstvena kartica. Alternativna možnost je še anonimno brezplačno testiranje na okužbo s HIV, vendar je po številu omejeno na okoli 400 testiranj letno, kar znaša povprečno 20–25 % vseh testiranj. Na en ali drugi način lahko opravimo le testiranje na okužbo s HIV, ne pa tudi testiranja na okužbo z virusoma hepatitisa B in/ali C. To je možno opraviti le z veljavno napotnico, ki pa je večina oseb, ki obiščejo ambulanto, nima. Izjema so zaporniki, ki pa v večini primerov izhajajo iz skupine odvisnikov od i.v. drog, ter nekateri odvisniki, ki nameravajo oditi na zdravljenje v komuno. Po kategorijah izpostavljenosti pride v ambulanto največ (okrog 70 %) oseb, ki navajajo heteroseksualne nezaščitene spolne odnose, okoli 10 % je moških, ki imajo spolne stike z moškimi ali biseksualne spolne stike, okrog 10 % je odvisnikov od i.v. drog. Med preostalimi so še osebe, ki vzpostavljajo nove partnerske zveze in osebe, ki potrebujejo test zaradi potovanja oz. bivanja ali zaposlitve v tujih državah. Med obiskovalci ambulante je približno enak delež moških in žensk.

V zadnjem času v Ambulanti za svetovanje in testiranje na HIV okužbo vse več obiskovalcev sprašuje in prosi tudi za testiranje na hepatitis B in C. To je možno opraviti le, če imajo osebe napotnico, te pa v večini primerov nimajo.

V obdobju od 1. 6. 2006 do 3. 7. 2007 smo imeli možnost, da smo vsem osebam, ki so prišle na testiranje na okužbo HIV, opravili tudi preiskavo na hepatitis B, in sicer HBsAg, ter presejalni test na okužbo z virusom hepatitisa C (HCV). Testiranih je bilo 821 oseb. Moških je bilo 36 %, žensk pa 64 %.

Povprečna starost testiranih oseb je bila 32,5 let. Največ preiskovancev je bilo iz starostne skupine med 20 in 30 let (34 %), sledi skupina 31–40 let (24 %) in 41–50 let (18 %).

Glede dejavnikov tveganja so osebe najpogosteje navedle tvegani (nezaščiten) spolni odnos (25 %), tetoviranje, prebadanje, naključen vbod z iglo v 20 %, njuhanje droge v 8 %, i.v. uporabo igle za drogiranje v 5 %, transfuzijo krvi v anamnezi 4 %, stik z okuženo osebo v družini 3 %, spolni stik z osebo, okuženo s HCV, v 1,5 %.

Rezultati testiranja

Skupno število oseb z ugotovljenim pozitivnim testom (bodisi anti HCV, bodisi pozitivnim kvalitativnim PCR HCV testom ali obema) je bilo 12 (1,5 %), od tega je bil eden hkrati pozitiven tudi na HBsAg. Med 12 osebami so bile 4 ženske in 8 moških. 2 osebi sta bila azilanta iz Gruzije, ki so ju neposredno za tem vrnili v domovino. Povprečna starost obravnavanih 12 oseb znaša 29 let. Glede na kategorijo izpostavljenosti je 10 oseb

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

²Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana
Kontaktne naslov: e-pošta: ludvik.vidmar@kclj.si

odvisnikov od i.v. drog, 2 pa sta navedla le heteroseksualne spolne odnose. Večina oseb z ugotovljeno okužbo s HCV je že opravila dodatno diagnostiko, 3 pa se na nadaljnjo obravnavo niso ali pa še niso odzvali. 6 oseb se že zdravi z ribavirinom in pegiliranim interferonom. Pri eni osebi gre le za pozitivni anti HCV test, kvalitativni test na PCR pa je negativen. Med 12 osebami z ugotovljeno okužbo s HCV sta dve osebi, ki sta imeli presejalni anti HCV test negativen, a smo ugotovili okužbo s HCV s testom polimerazne verižne reakcije (PCR) na HCV. Pri enem smo ugotovili akutni virusni hepatitis, pri drugem pa je očitno šlo tudi za svežo okužbo, a žal ni bil več dosegljiv za nadaljnjo diagnostiko.

Kako smo odkrili ti dve osebi, ki sta imeli presejalni HCV test sicer negativen?

V Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa in hepatitisov so se odločili posodobiti presejalno testiranje na okužbo z virusom hepatitisa C (HCV). Zaradi sorazmerno dolgega obdobja serokonverzije presejalni test na hepatitis C, ki temelji samo na odkrivanju protiteles anti HCV, ne zadostuje

več za zanesljivo izključevanje okužbe s HCV. Pri vseh anti HCV negativnih vzorcih dodatno določajo prisotnost HCV RNA s kvalitativnim PCR po strategiji združevanja 24 vzorcev v »mini-pool«. Na ta način smo v omenjeni skupini kljub negativnemu anti HCV statusu pri dveh osebah odkrili prisotnost HCV RNA, kar kaže na veliko možnost zgodnjega obdobja akutne okužbe s HCV.

Zaključek

Rezultati poskusnega testiranja na okužbo z virusoma hepatitisa B in C pri osebah, ki se odločijo za prostovoljno testiranje na okužbo s HIV, so zanesljivo koristni, zlasti kar zadeva okužbo s HCV. Delež oseb z novoodkrita okužbo je skoraj 4-krat višji kot delež okuženih s HIV (1,5 % : 0,4 %). Smiselnost tovrstnega presejalnega testiranja tudi na HCV je pomembna tako epidemiološko zaradi preprečevanja širjenja okužbe kot tudi zaradi pravočasnega zdravljenja in posledičnega znižanja obolevnosti in smrtnosti zaradi okužbe s HCV. Predlagamo, da se testiranje na okužbo s HCV čimprej vključi v obstoječi model testiranja na okužbo HIV.

NAVODILA SODELAVCEM REVIEJE ZDRAVSTVENO VARSTVO

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

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

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

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

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: **Inštitut za varovanje zdravja, Zdravstveno varstvo, Trubarjeva 2, SI 1000 Ljubljana**. Pošljite 3 kopije tipkanega besedila z različico na disketi (CD) in originalne slike. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows. Prispevek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju z dvojnimi razmikom. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm. Znanstveni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov in pregledni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov. Poglavja in podpoglavja naj bodo številčena dekadno po standardu SIST ISO 2145 in SIST ISO 690 (npr. 1, 1.1, 1.1.1 itd.).

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

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

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

Reference

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

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

Primeri za citiranje literature:

primer za knjigo:

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

primer za poglavje iz knjige:

3. Urlep F. Razvoj osnovnega zdravstva v Sloveniji zadnjih 130 let. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, editors. Drušinska medicina, Ljubljana, Združenje zdravnikov drušinske medicine, 2002: 18-27.

4. Goldberg BW. Population-based health care. In: Taylor RB, editor. Family medicine. 5th ed. New York: Springer, 1999: 32-6.

primer za članek iz revije:

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

primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

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

primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

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

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

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

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

primer za članek iz zbornika referatov:

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

primer za magistrske naloge, doktorske disertacije in Prešernove nagrade:

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

primer za elektronske vire:

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

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

Merske enote

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

Kraticam in okrajšavam

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

Uredniško delo

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

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

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

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS OF THE SLOVENIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

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

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

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

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

Manuscript

Send the manuscripts to the editorial address: **Zdravstveno varstvo, Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 2, SI 1000 Ljubljana**. Send 3 copies of typed or printed text with a copy in electronic form (on a disk) and original illustrations.

Manuscripts should be written in Word for Windows word processor.

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

Title page

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

Abstract and Key Words

The second page should carry the abstract in Slovene and English. The abstract of the scientific article should be structured and of no more than 250 words, the abstracts of other articles should be unstructured and of no more than 150 words. The abstract should summarize the content and not only enumerate the essential parts of the work. Avoid abbreviations. Abstract should be written in third person. When the paper is written in English language, the abstract will be published in Slovene. The abstract of a scientific article should state the purpose of the investigation, basic procedures, main findings together with their statistical significance, and principal conclusions. 3 - 10 key words should be cited for the purpose of indexing. Terms from the MeSH - Medical Subject Headings listed in Index Medicus should be used. The abstract should normally be written in one paragraph, only exceptionally in several. The author should propose the category of the article, but the final decision is adopted by the editor on the base of the suggestion of the professional reviewer.

References

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

Examples for literature citation:

example for a book:

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

example for the chapter in a book:

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

example for the article in a journal:

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

example for the article in journal with no author given:

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

example for the article in journal with organization as author:

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

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

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

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

example for the article from collection of scientific papers:

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

example for master theses, doctor theses and Prešeren awards:

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

example for electronic sources:

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

Tables

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

Illustrations

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

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

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

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

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

Units of Measurement

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

Abbreviations

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

Editorial work

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

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

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

