

The Polish Society of Family Medicine
The Association of Friends of Family Medicine & Family Doctors

PL ISSN 1734-3402

Family Medicine & Primary Care Review

Quarterly

2009

April–June

Vol. 11, No. 2

WYDAWNICTWO
Continuo

Indexed in:
EMBASE/Excerpta Medica
Index Copernicus 5.72 pts
MNiSzW 4 pt

Komitet Naukowy

Prof. dr med. Dieter Adam (Monachium, Niemcy),
Prof. dr med. Jiří Beneš (Praga, Czechy),
Dr n. med. Luc van Berkestijn (Utrecht, Holandia),
Dr hab. Jerzy Błaszczuk (Wrocław),
Dr n. med. Stephan Böse-O'Reilly (Monachium, Niemcy),
Dr Nilzete Liberato Bresolin (Florianópolis, Brazylia),
Dr Walbia Salete Bittencourt Correa (Florianópolis, Brazylia),
Prof. dr hab. Jerzy Czernik (Wrocław),
Prof. dr med. George Freeman (Londyn, Wielka Brytania),
Prof. dr med. Suleyman Görpelioglu (Izmit, Turcja),
Prof. dr med. Hans-Joachim Hannich (Greifswald, Niemcy),
Prof. dr hab. Antonina Harłodzińska-Szmyrka (Wrocław),
Prof. dr hab. Wanda Horst-Sikorska (Poznań),
Prof. dr med. Steinar Hunskaar (Bergen, Norwegia),
Prof. dr hab. Andrzej Kiejna (Wrocław),
Prof. dr hab. Jerzy Kołodziej (Wrocław),
Prof. dr hab. Tadeusz Koziolec (Szczecin),
Prof. dr hab. Piotr Kuna (Łódź),
Dr n. med. Krzysztof Kuszewski (Warszawa),
Prof. dr hab. med. Andrzej Kübler (Wrocław),
Prof. dr med. Radoslav Kveder (Ljubljana, Słowenia),
Prof. dr hab. Witold Lukas (Katowice),
Prof. dr hab. Jerzy Łopatyński (Lublin),
Prof. dr hab. Andrzej Mackiewicz (Poznań),
Prof. dr med. Bengt Mattsson (Göteborg, Szwecja),
Prof. dr hab. Zuzanna Morawska (Wrocław),
Prof. dr med. John Noble (Boston, USA),
Prof. dr med. Marc Nyssen (Bruksela, Belgia),
Dr n. med. Patricia Owens (Liverpool, Wielka Brytania),
Prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław),
Sir Prof. Denis Pereira-Gray (Londyn, Wielka Brytania),
Prof. dr hab. Tadeusz Płusa (Warszawa),
Prof. dr hab. Andrzej Radzikowski (Warszawa),
Prof. dr hab. Andrzej Rajewski (Poznań),
Dr n. med. Lindsay Roberts (Balgowlah Heights, Australia),
Prof. dr hab. Zbigniew Rudkowski (Wrocław),
Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski (Gdańsk),
Dr n. med. Hogne Sandvik (Bergen, Norwegia),
Prof. dr hab. Janusz Siebert (Gdańsk),
Dr n. med. Jaime Correia de Sousa (Matosinhos, Portugalia),
Prof. dr hab. Andrzej Steciwko (Wrocław),
Dr n. med. Loreta Strumylaite (Kaunas, Litwa),
Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Kraków),
Prof. dr hab. Zenon Szewczyk (Wrocław),
Dr n. med. Andrzej Szpakow (Grodno, Białoruś),
Prof. dr hab. Piotr Szyber (Wrocław),
Prof. dr hab. Barbara Świątek (Wrocław),
Prof. dr med. Vytautas Usonis (Wilno, Litwa),
Prof. dr med. Irma Virjo (Tampere, Finlandia),
Prof. dr hab. Kazimierz Wardyn (Warszawa),
Dr n. med. Muharem Zildzic (Tuzla, Bośnia Hercegowina),
Prof. dr hab. Zygmunt Zdrojewicz (Wrocław),
Prof. dr hab. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

Komitet Redakcyjny

Redaktor Naczelny: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko
Zastępcy Redaktora Naczelnego: dr n. med. Andrzej Staniszewski,
dr n. med. Iwona Pirogowicz
Sekretarz Redakcji: dr n. med. Donata Kurpas
Członkowie Redakcji: dr n. med. Jarosław Drobnik, dr n. med. Bartosz J. Sapiłak,
dr n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, dr hab. n. med. Katarzyna Zycińska

Adres Redakcji

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław, tel. (071) 325-51-26, tel./fax (071) 325-43-41
e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl www.familymedreview.org
Osoba kontaktowa: dr n. med. Donata Kurpas
tel. (071) 326-68-75, e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl

Kwartalnik jest współfinansowany przez PTMR i SPMRiLR

Wydawca

WYDAWNICTWO
Continuo

Biurowisko i prenumerata: ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław
tel./fax (071) 791-20-30, 0 601 77-47-33
e-mail: biuro@continuo.wroclaw.pl www.continuo.wroclaw.pl
Osoba kontaktowa: Jan Kuźma – Redaktor Wydawnictwa
tel. (071) 791-20-30, e-mail: wydawnictwo@continuo.wroclaw.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden fragment tego wydania, ani w całości, ani w części, nie może być powielany lub zapisywany w formie odtwarzalnej bez uzyskania wcześniejszej pisemnej zgody Wydawcy.
Wydawca nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam i ogłoszeń

Projekt graficzny: Maciej Szłapka
Przygotowanie do druku: Pracownia Składu Komputerowego TYPO-GRAF
Druk: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.
Nakład: 1000 egz.

Spis treści

- 123 Słowo wstępne – Andrzej Steciwko

PRACE ORYGINALNE

- 127 Waldemar Andrzejewski, Krzysztof Kassolik, Katarzyna Cymer • Poziom korelacji między wrażliwością uciskową mierzoną na przyczepie kostnym i na przebiegu mięśni szkieletowych
- 134 Jarosław Drobnik, Robert Susło, Donata Kurpas, Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Iwona Pirogowicz • Analiza występowania otępienia oraz chorób powodujących zespoły otępienne w populacji Dolnego Śląska
- 139 Edyta Mądry, Magdalena Gibas, Radosław Mądry, Agnieszka Adamczak-Ratajczak • Znajomość terminu krwawienia miesięcznego w zależności od metody stosowanej antykoncepcji (w jęz. ang.)
- 145 Jolanta Późniak, Anna Sałacka, Urszula Cichecka, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Piotr Michoń, Grażyna Durska • Występowanie najczęstszych patogenów bakteryjnych dróg oddechowych i ich lekooporność na podstawie badań bakteriologicznych pacjentów poradni medycyny rodzinnej w Szczecinie
- 151 Agnieszka Serwan, Adam Buliński, Magdalena Kocierz, Agata Kujawa, Beata Czerwieńska, Jerzy Chudek, Andrzej Więcek • Ocena stanu niedożywienia i zapalenia u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami
- 157 Maria Zaleska-Kręcicka, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Aleksandra Skrzypek, Monika Morawska-Kochman, Katarzyna Gruna-Pelczar • Ocena audiologiczna pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy

PRACE POGLĄDOWE

- 163 Wojciech Guzikowski • Immersja wodna w czasie porodu i poród w wodzie
- 168 Grzegorz Kacprzak, Jerzy Kołodziej • Mechanizm tworzenia i diagnostyka chłonnokotoku do jamy opłucnej
- 173 Marcin Kałużny, Marek Bolanowski • Akromegalia – możliwa przyczyna pomyłek diagnostycznych w praktyce lekarza rodzinnego
- 179 Katarzyna Mrówka-Kata, Dariusz Kata, Paweł Namysłowski • Rynologiczne aspekty mukowiscydozy
- 183 Sylwia Płaczowska, Lilla Pawlik-Sobecka, Ewa Małolepsza • Jak powstaje wynik badania morfologii krwi obwodowej? Zasada działania analizatora hematologicznego
- 189 Hanna Zając-Pytrus, Agata Spera, Katarzyna Majewska, Marta Misiuk-Hojło • Podejście holistyczne w leczeniu pacjentów z wysiękowym AMD

PRACE KAZUISTYCZNE

- 195 Ewa Otto-Buczkowska, Jerzy Szczepański • Zanim zdarzy się nieszczęście – różne formy maltretowania dzieci. Część II
- 200 Magdalena Mazurak, Małgorzata Czyżewska, Marek Ussowicz • Zespół Nijmegen u dwóch noworodków – opis przypadku (w jęz. ang.)

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE

- 203** Aneta Nitsch-Osuch, Lidia Bernadeta Brydak • Oporność na inhibitory neuraminidazy – współczesny problem medyczny

SPRAWOZDANIA

- 211** 3. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy na temat Medycyny Rodzinnej, Łódź, 8–9 maja 2009 r. – Paweł Lewek

KOMUNIKATY

s. 126, 210

Contents

- 123 Słowo wstępne – Andrzej Steciwko

ORIGINAL PAPERS

- 127 Waldemar Andrzejewski, Krzysztof Kassolik, Katarzyna Cymer • The level of correlation between the sensitivity to pressure measured on bone attachment and in skeletal muscles
- 134 Jarosław Drobnik, Robert Susło, Donata Kurpas, Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Iwona Pirogowicz • Occurrence analysis of dementia and diseases causing dementia syndromes in Lower Silesia region population
- 139 Edyta Mądry, Magdalena Gibas, Radosław Mądry, Agnieszka Adamczak-Ratajczak • Association of knowledge about the date of menstrual bleeding with method of contraception
- 145 Jolanta Późniak, Anna Sałacka, Urszula Cichecka, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Piotr Michoń, Grażyna Durska • Incidence and drug-resistance of the most common respiratory tract bacterial pathogens on the basis of bacteriological investigation on the patients of family medicine outpatient clinic in Szczecin
- 151 Agnieszka Serwan, Adam Buliński, Magdalena Kocierz, Agata Kujawa, Beata Czerwieńska, Jerzy Chudek, Andrzej Więcek • Assessment of malnutrition and inflammation status of hemodialysis patients
- 157 Maria Zalesska-Kręcicka, Grażyna Bednarek-Tupikowska, Aleksandra Skrzypek, Monika Morawska-Kochman, Katarzyna Gruna-Pelczar • Audiological evaluation of patients with thyroid gland dysfunction

REVIEWS

- 163 Wojciech Guzikowski • Water immersion in labour and birth in water
- 168 Grzegorz Kacprzak, Jerzy Kołodziej • Mechanism of production and diagnostics of the chylothorax
- 173 Marcin Kałużny, Marek Bolanowski • Acromegaly – a possible cause of diagnostic errors in family doctor's practice
- 179 Katarzyna Mrówka-Kata, Dariusz Kata, Paweł Namysłowski • Rhinological aspects of cystic fibrosis
- 183 Sylwia Płaczowska, Lilla Pawlik-Sobecka, Ewa Małolepsza • How is the completely blood count result produced? Rule of function of automated hematology counter
- 189 Hanna Zając-Pytrus, Agata Spera, Katarzyna Majewska, Marta Misiuk-Hojło • Holistic treatment of patients with exudative AMD

CASE REPORTS

- 195 Ewa Otto-Buczowska, Jerzy Szczepański • Before disaster happens – multiple forms of childhood maltreatment. Part II
- 200 Magdalena Mazurak, Małgorzata Czyżewska, Marek Ussowicz • Nijmegen Breakage Syndrome in two neonates – case report

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

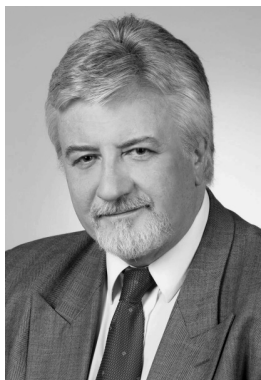
- 203** Aneta Nitsch-Osuch, Lidia Bernadeta Brydak • Neuraminidase inhibitors resistance in influenza viruses – a current medical problem

REPORTS

- 211** 3rd International Conference of Medical Students and Junior Doctors on Family Medicine, Lodz, 8–9 may 2009 – Paweł Lewek

ANNOUNCEMENTS

p. 126, 210



Słowo wstępne

Szanowni Państwo! Koleżanki, Koledzy!

Kolejny, drugi tegoroczny zeszyt naszego kwartalnika „Family Medicine & Primary Care Review” zawiera artykuły dotyczące epidemiologii zaburzeń otępiennych, kinezyterapii, etiopatogenezy tak powszechnych w praktyce lekarza rodzinnego infekcji dróg oddechowych, stanu niedożywienia u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami, oceny audiologicznej u pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy, trudności diagnostycznych akromegalii i AMD.

To nieliczne z poruszanych w tym zeszycie zagadnień dotyczących codziennej pracy lekarza rodzinnego oraz pracowników naukowo-dydaktycznych prowadzących kształcenie przed- i podyplomowe w zakresie medycyny rodzinnej.

W przekazywanym w Państwa ręce zeszycie kontynuujemy także prezentację członków Komitetu Naukowego, a w przyszłości planujemy przybliżenie naszym Czytelnikom sylwetek członków Komitetu Redakcyjnego.

Mam nadzieję, że i ten zeszyt kwartalnika spełni Państwa oczekiwania, a zawarte w nim artykuły przyczynią się do uzupełnienia wiedzy tak niezbędnej w praktyce lekarza rodzinnego.

Jednocześnie zapraszam wszystkich Państwa do udziału w VII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, który odbędzie się w dniach od 3 do 5 września 2009 r. w Poznaniu. Mam nadzieję, że spotkanie to stanie się po raz kolejny forum wymiany doświadczeń klinicznych i naukowych oraz niezapomnianym wydarzeniem w stolicy Wielkopolski.

Redaktor Naczelny
Prof. Andrzej Steciwko



Professor Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam

Professor Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam was born on October 25th, 1935 in Munich (Germany). He was educated in medicine and pharmacy, and received Doctor degrees in Medicine (Dr. med. = MD), Pharmacy and Organic Chemistry (Dr. rer. nat. = PhD). He specialized in medical microbiology, clinical pharmacology, infectious diseases and paediatrics.

Prof. Adam has been a Professor of Paediatrics title holder since 1978 and he has been working as a Head of Paediatric Infectious Diseases Unit of the Children's Hospital, University of Munich. He teaches paediatrics, chemotherapy and infectious diseases at the University of Munich.

His main fields of research include: infectious diseases in children; pharmacology and antimicrobial activity of antibiotics, antivirals, antimycotics, and antiparasitics. He is also interested in an influence of host defense mechanisms on antimicrobial activity, and has carried out special studies on tissue pharmacokinetics of newer antimicrobials.

Professor Dietrich Adam is the Past President of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (National Chemotherapy Society of Germany), Member of the American Society of Microbiology, European Society of Clinical Microbiology, and British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). He is also the Past Vice President of the International Society of Chemotherapy, the Past Member of the National Committee of the Government for the registration of new drugs and member of the National Committee on AIDS-Research.

Between 1993 and 1999 he was a Vice-rector of the University of München.

At present he is a Member of Drug Commission of German Physicians, and a Chairman of Ethical-Committee of the Bavarian Medical Association, as well as a Corresponding Fellow of the Infectious Diseases Society of America.

The author and co-author of nearly 1.000 publications in national and international scientific journals as well as printed lectures, and 100 contributions to several national and international books on infectious diseases, and clinical pharmacology of antibiotics and chemotherapeutics.



Prof. dr hab. Maciej Latański (1936–2008)

W dniu 12 października 2008 r. zmarł w Lublinie Prof. dr hab. Maciej Latański, współtwórca systemu medycyny rodzinnej w Polsce, uhonorowany w 2003 r. tytułem Doktora Honoris Causa Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za „całokształt dokonań w dziele rozwoju medycyny rodzinnej”.

Był rektorem Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie (1999–2005), konsultantem krajowym w dziedzinie medycyny rodzinnej (1994–1998), wieloletnim dyrektorem Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie (1974–1991), prezesem Polskiego Towarzystwa Medycyny Ogólnej i Rodzinnej, współzałożycielem, a później członkiem honorowym Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Był także członkiem Komitetu Naukowego naszego kwartalnika *Family Medicine & Primary Care Review* (d: *Polska Medycyna Rodzinna*) od początku jego istnienia.

Profesor Latański urodził się 9 lutego 1936 r. w Jeziorku (ówczesne woj. kieleckie) w rodzinie inteligenckiej. Ukończył II LO im. Joachima Chreptowicza w Ostrowcu Świętokrzyskim, a w 1959 r. – studia na Wydziale Lekarskim AM w Lublinie, z którą związał swoją karierę naukową, uzyskując kolejno: stopień doktora nauk medycznych (1961), doktora habilitowanego (1968), tytuł profesora nadzwyczajnego (1977) oraz tytuł profesora zwyczajnego (1988). Był specjalistą w dziedzinie histologii, medycyny społecznej, ochrony zdrowia oraz zdrowia publicznego.

Pracę w Akademii Medycznej w Lublinie rozpoczął w 1956 r. – jeszcze podczas studiów – w Zakładzie Histologii i Embriologii. W 1962 r. objął kierownictwo Samodzielnej Pracowni Mikroskopii Elektronowej. W 1974 r. został powołany na stanowisko dyrektora Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie, którą to funkcję sprawował nieprzerwanie do 1991 r., nie tracąc więzi z Uczelnią. W 1991 r. objął stanowisko kierownika Międzywydziałowej Katedry i Zakładu Zdrowia Publicznego AM w Lublinie, pozostając na nim aż do swojego przejścia na emeryturę.

Jego zainteresowania naukowe koncentrowały się wokół zagadnień profilaktyki chorób cywilizacyjnych, zachowań zdrowotnych dzieci i młodzieży oraz wypadków i urazów jako problemu medycznego i społecznego. Był autorem lub współautorem ponad 180 prac i kilku monografii oraz trzech podręczników poświęconych medycynie społecznej. Wypromował 26 doktorów.

W latach 1996–1999 Profesor Latański był Prorektorem ds. Nauki Akademii Medycznej w Lublinie, a następnie został wybrany na stanowisko jej Rektora, które piastował w ciągu kolejnych 2 kadencji, przyczyniając się do umocnienia pozycji tej uczelni w kraju. Jego zasługą była także rozbudowa akademickiej bazy dydaktycznej lubelskiej AM – w czasach, kiedy Profesor kierował tą uczelnią, wzbogaciła się ona o dwa nowoczesne obiekty gwarantujące jej rozwój: Collegium Universum (2003) i Collegium Maius (2005).

Członek Polskiej Akademii Nauk (Wydział VI – Nauk Medycznych), gdzie zasiadał w Komitecie Epidemiologii i Zdrowia Publicznego, członek Prezydium Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, a także członek Rad Naukowych: Głównej Biblioteki Lekarskiej w Warszawie oraz Instytutu Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu. Był także przewodniczącym lub członkiem zespołów redakcyjnych pięciu polskich czasopism naukowych i jednego zagranicznego.

Profesor Latański uczestniczył w pracach legislacyjnych nad ustawami regulującymi działalność ochrony zdrowia w okresie transformacji ustrojowej, m.in. przyczynił się do uchwalenia Ustawy o zakładach opieki zdrowotnej i Ustawy o służbie medycyny pracy. Jako przewodniczący Konferencji Rektorów Uczelni Medycznych w Polsce (w kadencji 2002–2005) aktywnie starał się o przywrócenie odpowiedniego statusu akademiom medycznym. To z Jego inicjatywy uczelnie medyczne odzyskały usamodzielnione szpitale kliniczne. W ostatnich latach Profesor Latański był przewodniczącym Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia (Z. Relidze) oraz przewodniczącym Zespołu ds. Kształtowania Polityki Zdrowotnej. Rada pracowała m.in. nad ustawą o sieci szpitali finansowanych z NFZ, zajmowała się ubezpieczeniami zdrowotnymi oraz ustawą o ratownictwie medycznym.

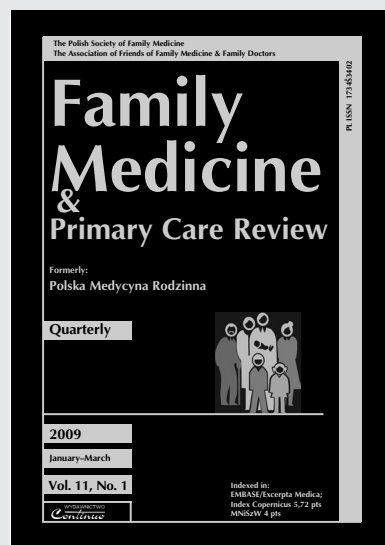
W 2004 r. Profesor został uhonorowany Krzyżem Komandorskim Orderu Odrodzenia Polski, wcześniej – Krzyżem Oficerskim i Krzyżem Kawalerskim tegoż Orderu, a ponadto Złotym Krzyżem Zasługi, Medalem Komisji Edukacji Narodowej, Odznaką Honorową „Za Wzorową Pracę w Służbie Zdrowia” i Odznaką „Za zasługi dla Lubelszczyzny”.

Profesor Latański pasjonował się sportem, sukcesami lubelskich piłkarek ręcznych oraz osiągnięciami Zielono-Czarnych – „Górnika Łęczna”. Pytany o receptę na sukces, mówił: warto wiedzieć co można zrobić, jak to zrobić i – zrobić to. Jego nazwisko wielokrotnie znajdowało się na liście rankingowej 100 najbardziej wpływowych osób polskiego systemu ochrony zdrowia. W naszej pamięci Profesor Latański zapisał się jako ceniony naukowiec i organizator, jeden z reformatorów opieki zdrowotnej w Polsce i twórców medycyny rodzinnej.

Zmarł w wieku 72 lat, po długich zmaganiach z ciężką chorobą. W uroczystościach pogrzebowych, które odbyły się na cmentarzu przy ul. Lipowej w Lublinie, wzięło udział kilkaset osób.

Zapraszamy do prenumeraty
kwartalnika

Family & Medicine & Primary Care Review



Członkowie PTMR otrzymują prenumeratę w ramach składki rocznej, która wynosi 60 zł
Nr konta Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej:
BISE BANK S.A. I O/Wrocław 47 1370 1356 0000 9540 3500 0110

Klienci indywidualni, instytucje, firmy mogą zamówić prenumeratę u Wydawcy:

- dokonując przedpłaty: kwotę 60 zł należy przesłać przekazem pocztowym lub przelewem bankowym z adnotacją „prenumerata FM&PCR 2009” na rachunek:
Wydawnictwo Continuo
PKO BP SA IV O/Wrocław 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019
(071) 791-20-30
- telefonicznie: (071) 791-20-30
- faxem: (071) 791-20-30
- e-mailem: biuro@continuo.wroclaw.pl
- stroną internetową: www.continuo.wroclaw.pl
- pocztą: Wydawnictwo „Continuo”
ul. Lelewela 4, pok. 325
53-505 Wrocław

Prenumerata będzie realizowana od momentu jej opłacenia.
W cenę prenumeraty wliczone są koszty przesyłki.

Klienci zagraniczni mogą zamówić prenumeratę w CHZ ARS POLONA S.A.
ul. Obrońców 25,
03-933 Warszawa
tel. +48 22 509-86-61, 509-86-63, fax: +48 22 509-86-40
e-mail: arspolona@arspolona.com.pl

Wszelkie informacje i zapytania prosimy kierować na adres biura Wydawnictwa:

WYDAWNICTWO
Continuo

ul. Lelewela 4, pok. 325
53-505 Wrocław
tel./fax (071) 791-20-30
e-mail: biuro@continuo.wroclaw.pl

Za prenumeratę przysługuje 5 punktów edukacyjnych

PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

Poziom korelacji między wrażliwością uciskową mierzoną na przyczepie kostnym i na przebiegu mięśni szkieletowych

The level of correlation between the sensitivity to pressure measured on bone attachment and in skeletal muscles

WALDEMAR ANDRZEJEWSKI^{A, B, D-F}, KRZYSZTOF KASSOLIK^{A, B, D-F}, KATARZYNA CYMERA^{A, B, C, F}

Wydział Fizjoterapii, Zakład Fizykoterapii i Masażu Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. inż. lek. med. Halina Podbielska

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** W ocenie stanu pacjenta, jak również efektywności stosowanych zabiegów terapeutycznych, szczególne znaczenie ma łatwość i przystępność stosowanej w tym celu oceny oraz dokładność i powtarzalność wykonanych pomiarów. Ocena wrażliwości uciskowej tkanek miękkich, a szczególnie mięśni szkieletowych, często wykonywana jest w tzw. punktach spustowych, ze względu na możliwość porównania uzyskanych wyników w badaniu poprzedzającym terapię, jak i po serii zabiegów. W praktyce jednak precyzyjna lokalizacja punktów spustowych jest dość trudna i wymaga dużego doświadczenia. Łatwiejszą dla terapeuty, a jednocześnie bardziej precyzyjną z punktu widzenia lokalizacji, może być metoda polegająca na ocenie wrażliwości uciskowej w miejscach przyczepów kostnych podlegających badaniu tkanek miękkich narządu ruchu.

Cel pracy. Przeprowadzone badania miały na celu odpowiedzieć na pytanie, czy występuje korelacja między wynikami wrażliwości uciskowej uzyskanymi w wymienionych miejscach i czy mogą one być porównywalne.

Materiał i metody. Grupę badanych stanowili studenci AWF we Wrocławiu w wieku od 20 do 26 lat (średnia wieku badanych wyniosła 22 lata) w liczbie 38 osób. Badanie polegało na ocenie wrażliwości uciskowej przy użyciu aparatu do oceny bólu – algometru, który jest urządzeniem skonstruowanym na Politechnice Wrocławskiej według pomysłu i projektu pracowników Zakładu Fizykoterapii i Masażu AWF we Wrocławiu.

Wyniki. Przeprowadzone badania wykazały wysoką i bardzo wysoką korelację między wartościami siły nacisku w przebiegu mięśni (na trigger points) i na przyczepie kostnym.

Wnioski. Występuje silna korelacja między wrażliwością uciskową przyczepu kostnego i punktu spustowego mięśni szkieletowych. Może to mieć istotne znaczenie dla możliwości wykorzystania oceny wrażliwości uciskowej na przyczepie kostnym mięśni w celu podniesienia dokładności oceny stanu pacjenta oraz monitoringu efektywności terapii.

Słowa kluczowe: wrażliwość uciskowa mięśni, punkty spustowe, algometr.

Summary **Background.** In the evaluation of patient's condition and the efficacy of performed therapeutic procedures, simple applicability, accessibility and repeatability of the evaluation method are of essence. The evaluation of soft tissue sensitivity to pressure, in particular sensitivity of skeletal muscles, is often performed on so called trigger points, which allows the researchers to compare findings derived before the commencement of therapy with findings derived after a series of procedures. Nevertheless, in practice, precise localisation of trigger points is difficult and requires experience. It may be easier for the therapist and more accurate to assess the sensitivity to pressure on the bone attachments of the examined soft tissue of the motor apparatus.

Objectives. The aim of the study was to determine if there was a correlation between the findings of assessments of sensitivity to pressure in mentioned localisations and if they were comparable.

Material and methods. The subjects of the study were students of Wrocław University School of Physical Education in the age ranging 20–26 years (mean age 22 years). There were 38 participants. In the study, sensations of pain produced by pressure were measured with algometer – a device constructed by Wrocław University of Technology in accord with the idea and design of the researchers from the Department of Physiotherapy and Massage at Wrocław University School of Physical Education.

Results. The findings show high and very high correlation between the values of pressure force in the muscles (trigger points) and on the bone attachments.

Conclusions. There is a strong correlation between sensitivity to pressure on the bone attachment and trigger point of the skeletal muscles. It may be significant, allowing to assess sensitivity to pressure on bone attachments of muscles in order to enhance the accuracy of evaluations of patient condition and improve monitoring of the efficacy of therapy.

Key words: muscle sensitivity to pressure, trigger points, algometer.

Wstęp

Wrażliwość uciskową tkanek miękkich definiuje się jako najmniejszą siłę nacisku wywołującą w badanej tkance ból [1]. Do czynników mających wpływ na drażliwość uciskową można zaliczyć: płeć, schorzenia narządu ruchu, dolegliwości bólowe, zaburzenia zdrowia psychicznego i inne [2, 3].

Wrażliwość uciskową można badać w wielu miejscach ciała położonych zarówno powierzchownie, jak i głęboko. Najczęściej wykonuje się tego typu pomiary na tkance mięśniowej (na części kurczliwej, jak i na przyczepach mięśni), powięziach, ścięgnach, więzadłach oraz na tkance kostnej. Bardzo często pomiarów dokonuje się w miejscach określanych jako trigger points, czyli w tzw. punktach spustowych tkanek miękkich, palpacyjnie przez terapeutę albo przy użyciu specjalnie do tego celu stworzonego aparatu – algometru [4–9].

Algometr to przyrząd pomiarowy wyposażony w głowicę o powierzchni 1 cm² oraz końcówkę z przyciskiem zatrzymującym pomiar (posługuje się nim badany), połączone przewodami z zasadniczą częścią urządzenia z wyświetlaczem i przyciskiem zerującym pomiar (fot. 1). Pomiar drażliwości tkanek odczytywany jest w jednostce siły kg/cm² z dokładnością do tysięcznej części kilograma. Terapeuta najpierw palpacyjnie wyczuwa oceniany punkt w przebiegu badanej tkanki, a następnie przykładą głowicę pod kątem 90° i stopniowo, z narastającą siłą, z prędkością 100 g/s dociska ją w głąb tkanki. Wartość pomiaru wywieranego na tkankę widoczna jest tylko dla terapeuty przez cały czas trwania badania na wyświetlaczu algometru. Pomiar zatrzymywany

jest przez naciśnięcie przycisku, którym posługuje się osoba badana, w momencie, w którym odczuwa ona pojawienie się wyraźnego bólu w miejscu ucisku głowicy, a po zapisaniu wyniku zeruje się go przyciskiem znajdującym się na górnej powierzchni głównej części aparatu.

Ocena drażliwości uciskowej jest łatwą i szybką metodą określania drażliwości uciskowej mięśni. Może mieć zastosowanie w pracy lekarzy i terapeutów. Badanie drażliwości za pomocą algometru ułatwia ocenę stanu pacjenta, ograniczając jego subiektywizm i niezdecydowanie w ocenie natężenia bólu. Natomiast badanie palpacyjne jest mniej obiektywne, ale łatwość, szybkość i dostępność tej metody powoduje, że jest często wykorzystywana w pracy terapeutów [10–12]. Oba sposoby oceny mogą być z powodzeniem wykorzystywane w gabinetach terapeutycznych, bez konieczności organizowania specjalnego stanowiska pomiarowego. Mają szczególne znaczenie w ustaleniu, które mięśnie wykazują wzmożoną drażliwość, i tym samym sygnalizują zaburzenie ich funkcji, oraz w planowaniu oraz monitoringu efektywności terapii.

W ocenie stanu pacjenta, jak również efektywności stosowanych zabiegów terapeutycznych, szczególne znaczenie ma łatwość i przystępność stosowanej w tym celu oceny oraz dokładność i powtarzalność wykonanych pomiarów. Ocena drażliwości uciskowej tkanek miękkich, a szczególnie mięśni szkieletowych, często wykonywana jest w tzw. punktach spustowych, ze względu na możliwość porównania uzyskanych wyników w badaniu poprzedzającym terapię, jak i po serii zabiegów. W praktyce jednak precyzyjna lokalizacja punktów spustowych jest dość trudna i wymaga dużego doświadczenia. Wynika to z braku dokładnego i precyzyjnego określenia ich występowania w przebiegu tkanek, odnoszącego się do stałych punktów odniesienia, np. elementów kostnych. Dlatego też łatwiejszą dla terapeuty, a jednocześnie bardziej precyzyjną z punktu widzenia lokalizacji, może być metoda polegająca na ocenie drażliwości uciskowej w miejscach przyczepów kostnych podlegających badaniu tkanek miękkich narządu ruchu. Miejsca te są bardzo dokładnie umiejscowione na kośćcu i przez to stosunkowo łatwe do zlokalizowania, przez co zwiększa się prawdopodobieństwo, że ocena wykonywana wielokrotnie w różnym czasie będzie dotyczyła tych samych punktów, a jej wyniki będą porównywalne z wynikami uzyskanymi podczas wielokrotnych badań kontrolnych.

Cel pracy

Mając na uwadze powyższe spostrzeżenia, autorzy pracy podjęli próbę oceny drażliwości



Fot. 1. Algometr

uciskowej mierzonej na przyczepach kostnych i przebiegu wybranych mięśni przy wykorzystaniu algometru. Przeprowadzone badania miały na celu odpowiedzieć na pytanie, czy występuje korelacja między wynikami wrażliwości uciskowej uzyskanymi w wymienionych miejscach i czy mogą one być porównywalne.

Materiał badań

Grupę badanych stanowili studenci AWF we Wrocławiu w wieku od 20 do 26 lat (średnia wieku badanych wyniosła 22 lata) w liczbie 38 osób. Badane osoby stanowiły grupę zdrową i sprawną z racji tego, że byli to studenci Akademii Wychowania Fizycznego, którzy są poddawani okresowym badaniom lekarskim. Badani nie zgłaszali żadnych dolegliwości bólowych w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających badanie i nie korzystali w tym czasie z żadnych zabiegów fizjoterapeutycznych, ani nie zażywali środków przeciwbólowych.

Metody badań

Badanie polegało na ocenie wrażliwości uciskowej z użyciem aparatu do oceny bólu – algometru, który jest urządzeniem skonstruowanym na Politechnice Wrocławskiej według pomysłu i projektu pracowników Zakładu Fizykoterapii i Masażu AWF we Wrocławiu.

Przed pomiarem wrażliwości uciskowej każdy badany został poinformowany, na czym polega badanie oraz dostał wskazówki dotyczące zachowania się podczas badania. Przed właściwym pomiarem wykonywano 3 próby, aby osoba odróż-

niła uczucie ucisku od uczucia bólu i potrafiła w odpowiednim momencie zatrzymać pomiar siły nacisku. Każda osoba otrzymała taki sam instruktaż słowny: „Podczas badania będą uciskane pewne punkty na Pana/i ciele, w momencie kiedy poczuje Pan/i pierwsze wrażenie bólu w miejscu badanym, a nie tylko ucisk bez wrażenia bólu, proszę jednocześnie powiedzieć „stop” i wcisnąć przycisk trzymany w rękę”. Terapeuta wykonywał kolejno nacisk na przyczepy kostne oraz punkty spustowe (tzw. trigger points) 15 wybranych mięśni wchodzących w skład 4 układów przenoszenia naprężeń: 1 – układu mięśnia najszerzego grzbietu, 2 – układu mięśnia piersiowego większego, 3 – układu mięśnia zębatego przedniego oraz 4 – układu więzadła krzyżowo-guzowego. Wymienione układy to zespoły tkanek mających ze sobą bezpośredni lub pośredni kontakt strukturalny i przez to pozostających w zależnościach strukturalno-funkcjonalnych zgodnie z prawem tensegracji [13]. Spośród mięśni wchodzących w skład wymienionych układów wybrano następujące tkanki: odpowiednio dla układu 1. – troczek górny mm. strzałkowych, m. najszerzy grzbietu, m. zginacz łokciowy nadgarstka oraz m. zginacz promieniowy nadgarstka, dla układu 2. – m. piersiowy większy, m. naprężacz powięzi szerokiej oraz m. strzałkowy długi, dla układu 3. – m. pośladkowy średni, m. podgrzebieniowy, m. dźwigacz łopatki oraz m. piersiowy mniejszy i dla układu 4. – m. przywodziciel wielki, m. dwugłowy uda, m. prostownik grzbietu oraz m. pośladkowy wielki (tab. 1). W tabeli 1 umieszczono miejsca przyczepów kostnych wymienionych mięśni, na których dokonano oceny wrażliwości uciskowej. Natomiast umiejscowienia punktów spustowych dokonano według Tra-

Tabela 1. Miejsca pomiaru wrażliwości uciskowej na wybranych mięśniach i ich podział na układy: 1. – układ mięśnia najszerzego grzbietu, 2. – mięśnia piersiowego większego, 3. – mięśnia zębatego przedniego i 4. – więzadła krzyżowo-guzowego

Nr układu	Nazwa mięśnia	Lokalizacja przyczepu
1	troczeł górny mięśni strzałkowych	powierzchnia tylna kostki bocznej
2	mięsień strzałkowy długi	podstawa I kości śródstopia
4	mięsień dwugłowy uda	kresa chropawa kości udowej
4	mięsień pośladkowy wielki	guzowatość pośladkowa kości udowej
3	mięsień pośladkowy średni	górna powierzchnia krętarza większego
2	mięsień naprężacz powięzi szerokiej	powierzchnia boczna kolca biodrowego przedniego górnego
1	mięsień najszerzy grzbietu	warga zewnętrzna kości biodrowej
4	mięsień prostownik grzbietu	kolec biodrowy tylny górny
3	mięsień podgrzebieniowy	guzek większy kości ramiennej
3	mięsień dźwigacz łopatki	kąt górny łopatki
2	mięsień piersiowy większy	grzebień guzka większego kości ramiennej
3	mięsień piersiowy mniejszy	wyrostek kruczy łopatki
1	mięsień zginacz łokciowy nadgarstka	kość grochowata
1	mięsień zginacz promieniowy nadgarstka	podstawa II kości śródreżca
4	mięsień przywodziciel wielki	kłykieć przyśrodkowy kości udowej

vell i Simons [14, 15]. Wymienione powyżej tkanki to najbardziej charakterystyczne (najbardziej wrażliwe) mięśnie dla oceny wrażliwości uciskowej dla poszczególnych układów.

Badaniu poddano mięśnie po obu stronach ciała. Osoby badane były w pozycji leżącej na boku, z zachowaniem zasad ułożenia w rozluźnieniu. Podczas leżenia na lewym boku badana była strona prawa, której kończyny ułożone były na wałkach, a w lewej ręce osoba trzymała końcówkę z przyciskiem zatrzymującym pomiar, natomiast leżąc na prawym boku badano lewą stronę ciała.

Ocena polegała na punktowym odkształceniu (nacisku głowicą algometru) przyczepów oraz punktów spustowych ocenianych mięśni głowicą aparatu, która była jednostajnie z narastającą siłą i stałą prędkością (100 g/s) dociskana w głąb badanego mięśnia do momentu, w którym pacjent odczuł pierwszy ból, jednocześnie wypowiedział słowo „stop” i nacisnął przycisk, zatrzymując w ten sposób pomiar siły nacisku.

Każdy punkt badany był po obu stronach ciała, a maksymalny nacisk nie przekraczał 10 kg/cm² (ze względu na ryzyko uszkodzenia tkanki przy większej sile nacisku). Wyniki zapisywane były w specjalnie przygotowanej na potrzeby badania karcie (tab. 2). Wszystkie osoby zostały przebadane przez tego samego terapeutę i za pomocą tego samego aparatu. Wszystkie osoby wyraziły zgodę na uczestnictwo w badaniach.

Wyniki badań i ich omówienie

Wyniki wrażliwości uciskowej wykonane w każdym punkcie pomiaru dla danej strony ciała sumowano i następnie obliczano średnią populacyjną wartości siły nacisku dla każdego mięśnia. Na podstawie uzyskanych danych obliczony został współczynnik *r*-Pearsona między wynikami uzyskanymi na przyczepach kostnych i w punktach spustowych. Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione w tabelach i na rycinach.

Tabela 3 przedstawia średnie wartości wrażliwości uciskowej uzyskane na przyczepach mięśniowych i w punktach spustowych oraz korelację tych wartości po lewej stronie ciała. Na rycinie 1 przedstawiono korelację między wynikami uzyskanymi na przyczepach i w punktach spustowych lewej strony ciała. Wyniki wrażliwości aż w 11 tkankach tworzą bardzo silną korelację między trigger points a przyczepami kostnymi mięśni ($r > 0,7$), a tylko wyniki uzyskane na 4 mięśniach wskazują na silną korelację mieszczącą się w granicach $0,5 < r < 0,7$.

Tabela 4 przedstawia średnie wartości wrażliwości uciskowej uzyskane na przyczepach mięśniowych i w punktach spustowych oraz korelację tych wartości po prawej stronie ciała. Na rycinie 2 przedstawiono korelację między wynikami uzyskanymi na przyczepach i w punktach spustowych prawej strony ciała. Wyniki wrażliwości aż w 13 tkankach tworzą bardzo mocną korelację

Tabela 2. Karta badania wrażliwości uciskowej mięśni

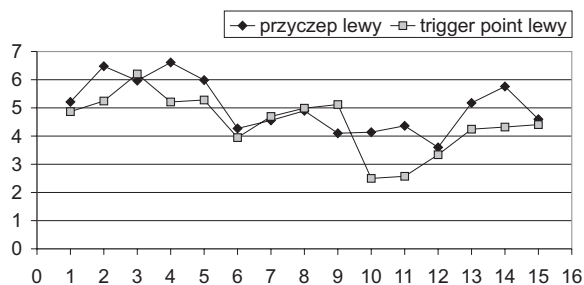
Badany mięsień	Przyczep		Trigger point	
	lewy	prawy	lewy	prawy
Troczek górny mięśni strzałkowych				
Mięsień strzałkowy długi				
Mięsień dwugłowy uda				
Mięsień pośladkowy wielki				
Mięsień pośladkowy średni				
Mięsień naprężacz powięzi szerokiej				
Mięsień najszerszy grzbietu				
Mięsień prostownik grzbietu				
Mięsień podgrzebieniowy				
Mięsień dźwigacz łopatki				
Mięsień piersiowy większy				
Mięsień piersiowy mniejszy				
Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka				
Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka				
Mięsień przywodziciel wielki				

Tabela 3. Średnie wartości wrażliwości uciskowej uzyskane na przyczepach i w punktach spustowych tkanek miękkich lewej strony ciała oraz korelacja pomiędzy nimi

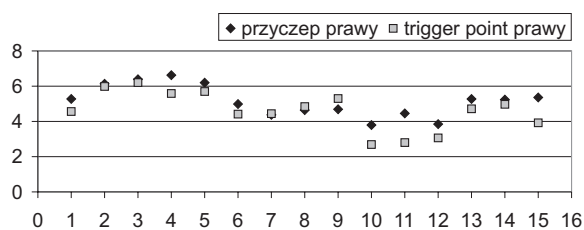
Nazwa tkanki	Lewa strona ciała		
	przyczep	trigger point	r
1. Troczek górny mięśni strzałkowych	5,212	4,867	0,74
2. Mięsień strzałkowy długi	6,479	5,244	0,73
3. Mięsień dwugłowy uda	5,967	6,204	0,88
4. Mięsień pośladkowy wielki	6,611	5,211	0,80
5. Mięsień pośladkowy średni	5,986	5,280	0,85
6. Mięsień naprężacz powięzi szerokiej	4,271	3,946	0,66
7. Mięsień najszerszy grzbietu	4,557	4,696	0,74
8. Mięsień prostownik grzbietu	4,897	4,990	0,79
9. Mięsień podgrzebieniowy	4,100	5,119	0,70
10. Mięsień dźwigacz łopatki	4,138	2,499	0,61
11. Mięsień piersiowy większy	4,364	2,574	0,75
12. Mięsień piersiowy mniejszy	3,600	3,339	0,85
13. Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka	5,177	4,245	0,86
14. Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka	5,760	4,321	0,66
15. Mięsień przywodziciel wielki	4,599	4,407	0,58

Tabela 4. Średnie wartości wrażliwości uciskowej uzyskane na przyczepach i w punktach spustowych tkanek miękkich prawej strony ciała oraz korelacja pomiędzy nimi

Nazwa tkanki	Prawa strona ciała		
	przyczep	trigger point	r
1. Troczek górny mięśni strzałkowych	5,275	4,564	0,71
2. Mięsień strzałkowy długi	6,136	5,983	0,81
3. Mięsień dwugłowy uda	6,392	6,204	0,86
4. Mięsień pośladkowy wielki	6,626	5,585	0,84
5. Mięsień pośladkowy średni	6,198	5,698	0,85
6. Mięsień naprężacz powięzi szerokiej	4,986	4,415	0,56
7. Mięsień najszerszy grzbietu	4,372	4,442	0,86
8. Mięsień prostownik grzbietu	4,642	4,844	0,87
9. Mięsień podgrzebieniowy	4,690	5,300	0,81
10. Mięsień dźwigacz łopatki	3,795	2,690	0,72
11. Mięsień piersiowy większy	4,455	2,801	0,74
12. Mięsień piersiowy mniejszy	3,848	3,065	0,83
13. Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka	5,274	4,717	0,85
14. Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka	5,239	4,970	0,76
15. Mięsień przywodziciel wielki	5,359	3,921	0,59



Rycina 1. Korelacja między wartościami wrażliwości uciskowej na przyczepach i w punktach spustowych tkanek miękkich lewej strony ciała



Rycina 2. Korelacja między wartościami wrażliwości uciskowej na przyczepach i w punktach spustowych tkanek miękkich prawej strony ciała

między trigger points a przyczepami kostnymi mięśni ($r > 0,7$), a wyniki uzyskane tylko na 2 mięśniach wskazują na mocną korelację mierzającą się w granicach $0,5 < r < 0,7$.

Dyskusja

Prekursorem badań dotyczących oceny wrażliwości uciskowej jest Andrew Fischer, który badał wrażliwość uciskową oraz maksymalną tolerancję uciskową mięśni szkieletowych za pomocą algometru i stwierdził między innymi wyższą wrażliwość bólową w mięśniach w grupie mężczyzn w porównaniu z grupą kobiet, jak również różną wrażliwość poszczególnych mięśni [16]. Na podstawie wyników swoich badań, Fischer ustalił, że ból wywołany naciskiem o sile do 3 kg/cm^2 jest charakterystyczny dla tkanki zmienionej chorobowo. Badacz doszedł również do wniosku, iż różnica wrażliwości między badanymi tkankami po obu stronach ciała, większa niż 2 kg/cm^2 , jest dowodem na stan chorobowy toczący się w ich obrębie [17]. Takie porównanie wyników wrażliwości uciskowej tkanek po obu stronach ciała wydaje się bardziej miarodajne dla celów diagnostycznych, niż porównywanie ich do norm populacyjnych, które są indywidualnie zmienne. W przypadku obustronnej patologicznej wrażliwości Fischer proponuje, aby za kryterium porównania posłużyły wyniki uzyskane na sąsiadującej tkance lub górne granice wyznaczonych norm dla zdrowych tkanek. Fischer porów-

nywał również wrażliwość uciskową na mięśniach oraz kościach i doszedł do wniosku, że wyższą tolerancję na ucisk mają mięśnie [18]. Spostrzeżenia te nie są jednak spójne z wynikami badań uzyskanymi przez autorów prezentowanej pracy w większości badanych mięśni i ich przyczepów kostnych. Być może jest to spowodowane tym, że podczas oceny dokonywanej na przyczepie kostnym nacisk głowicą algometru był wywierany nie bezpośrednio na tkankę kostną, ale pośrednio przez przyczep mięśnia. Nie zmienia to jednak faktu, że przeprowadzone badania wykazały wysoką i bardzo wysoką korelację między wartościami siły nacisku w przebiegu mięśni (na trigger points) i na przyczepie kostnym. Może to mieć istotne znaczenie dla możliwości wykorzystania oceny wrażliwości uciskowej na przyczepie kostnym mięśni w celu podniesienia dokładności oceny stanu pacjenta oraz monitoringu efektywności terapii. Metoda ta może stanowić znaczne ułatwienie w ocenie stanu pacjenta wykonywanej przez terapeutów w celu ustalenia ewentualnych zaburzeń występujących w tkankach miękkich narządu ruchu i być podstawą do planowania zabiegów fizjoterapeutycznych.

Wnioski

Występuje duża korelacja między wrażliwością uciskową przyczepu kostnego a punktu spustowego mięśni szkieletowych.

Piśmiennictwo

1. Fischer AA. Documentation of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 286–291.
2. Mikkelsen M, Latikka P, Kautiainen H et al. Muscle and bone pressure pain threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 814–818.
3. Offenbacher M, Stucki G. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(Suppl.113): 78–85.
4. Andrzejewski W, Kassolik K, Czaplicka A i wsp. Algometryczna ocena efektywności fizjoterapii w zespołach bólowych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. *Kwart Ortoped* 2007; 2: 152–161.
5. Andrzejewski W, Kassolik K, Stodółka J i wsp. Ocena dolegliwości bólowych narządu ruchu występujących u studentów Akademii Wychowania Fizycznego. *Med Sport* 2005; 21(5): 358–365.
6. Fischer AA. Diagnosis and management of chronic pain in physical medicine and rehabilitation. In: Ruskin AP editor. *Current therapy in psychiatry*. Philadelphia: Saunders; 1984.
7. Fischer AA. Tissue compliance meter for objective, quantitative documentation of soft tissue consistency and pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 122–125.
8. Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford S. Reliability of the pressure algometer as measure of myofascial trigger points sensitivity. *Pain* 1986; 24: 313–320.
9. Ronat A, Defrin R, Ravid A, Peretz C. Spatial summation of pressure pain: effect of body region. *Pain* 2003; 106: 471–480.
10. Andrzejewski W, Kassolik K, Steciwko A, Rakus J. Skuteczność masażu medycznego w bólach kręgosłupa u osób w wieku starszym. *Fam Med Prim Care Rev* 2007; 9(2): 195–203.
11. Andrzejewski W, Kassolik K, Karaś A i wsp. Ocena efektywności masażu medycznego u osób z bólami dolnego odcinka kręgosłupa. *Fizjoter Pol* 2006; 6(4): 150–156.
12. Kassolik K, Andrzejewski W, Trzęsicka E, Ostrowska B. Ocena skuteczności masażu medycznego w zespole bolesnego barku. *Fizjoter Pol* 2005; 5(2): 201–206.

13. Kassolik K, Andrzejewski W, Trzęsicka E, Charlton G. Anatomiczne uzasadnienie wykorzystania zasady tensegracji w masażu. *Fizjoter Pol* 2007; 3(4): 332–343.
14. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction the trigger point manual. The lower extremities (volume 2). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993.
15. Travell JG, Simons DG, Siomons LS. Myofascial pain and dysfunction the trigger point manual. Upper half of body (second edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
16. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 1987; 30: 115–126.
17. Fischer AA. Pressure threshold meter: Its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 836–838.
18. Fischer AA. Pressure tolerance over muscles and bones in normal subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 406–409.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Waldemar Andrzejewski

Zakład Fizykoterapii i Masażu

Akademia Wychowania Fizycznego

al. I. Paderewskiego 35

51-612 Wrocław

Tel.: (071) 347-30-89

E-mail: waldemar.andrzejewski@awf.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.03.2009 r.

Po recenzji: 10.04.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

Analiza występowania otępienia oraz chorób powodujących zespoły otępienne w populacji Dolnego Śląska

Occurrence analysis of dementia and diseases causing dementia syndromes in Lower Silesia region population

JAROSŁAW DROBNIK^{2, 3, A, B, D}, ROBERT SUSŁO^{1, B, D-F}, DONATA KURPAS^{2, 3, D},
AGNIESZKA MUSZYŃSKA^{2, D}, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS^{2, 3, D}, IWONA PIROGOWICZ^{2, D}

¹ Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

³ Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu
Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Otępienie to postępujące upośledzenie funkcji intelektualnych mających zasadniczy wpływ na zdolność człowieka do działania, w tym pracy, oraz odpowiednich zachowań społecznych i należy do zespołów organicznych.

Materiał i metody. Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego we Wrocławiu gromadzi i przetwarza dane dotyczące przyczyn leczenia oraz zgonów ludności Dolnego Śląska. Dokonano przeglądu dostępnej literatury przedmiotu w celu określenia problemów zdrowotnych mogących powodować wystąpienie otępienia, a następnie analizowano zgromadzone dane dotyczące przyczyn hospitalizacji w latach 2002–2006, aby określić najważniejsze zagrożenia zdrowotne prowadzące do otępienia występujące w regionie.

Wyniki. Schorzenia związane z wystąpieniem pierwotnego otępienia, np. choroba Alzheimera, są w populacji Dolnego Śląska stosunkowo rzadkie, natomiast z dużą częstością występują jednostki chorobowe prowadzące do wtórnych zespołów otępiennych, jak nadciśnienie tętnicze oraz miażdżyca wraz z ich powikłaniami mózgowymi, nerkowymi i niewydolnością serca prowadzącą do niedotlenienia mózgu, podobnie jak choroby zaporowe oraz nowotwory płuc. Często są także choroby przebiegające z niewydolnością wątroby oraz urazy i nowotwory mózgu.

Wnioski. Zgodnie z danymi dotyczącymi populacji Polski, wśród ludności Dolnego Śląska częściej w badanych latach podstawą hospitalizacji było otępienie naczyniowe niż spowodowane chorobą Alzheimera, jednakże ogólna liczba pacjentów z rozpoznaniem otępienia jest bardzo niewielka, co sugeruje, iż znaczna liczba z nich nie została prawidłowo zdiagnozowana. Duża liczba pacjentów hospitalizowanych w regionie z powodu poddających się modyfikacji czynników ryzyka wystąpienia zespołów otępiennych z jednej strony wskazuje na duże prawdopodobieństwo wzrostu w kolejnych latach liczby chorych, z drugiej zaś powinna stanowić podstawę do intensyfikacji leczenia podstawowych jednostek chorobowych, jak nadciśnienie tętnicze i miażdżyca, oraz działań profilaktycznych, zwłaszcza ograniczających rozpowszechnienie palenia tytoniu.

Słowa kluczowe: otępienie, epidemiologia, zdrowie publiczne.

Summary **Background.** Dementia is a gradually developing mentally deteriorating illness. The intellectual structures involved affect the human ability to act, work and properly interact in the society. It is an organic illness.

Material and methods. Lower Silesia Public Health Center in Wrocław is responsible for collecting and analyzing data on causes of therapy and death in Lower Silesia population. A literature search was performed to determine the main conditions and illnesses leading to dementia, then the collected data on hospital treatment in 2002–2006 were analyzed to find most important region's population health threats that may lead to dementia.

Results. The illnesses causing primary dementia, like Alzheimer disease, are rarely encountered in the Lower Silesia population, but there are many illnesses common that lead to secondary dementia, like hypertension and atherosclerosis, with their brain and renal complications, as well as chronic heart insufficiency causing brain ischaemia, that is caused also by pulmonary obturative diseases and lung neoplasms. The hepatic failure and brain tumors and neoplasms are also quite common.

Conclusions. The results of the study confirmed that in the Polish, as well as the Lower Silesia, population, there are more vascular dementia causes than caused by Alzheimer disease. The number of the patients that received

a diagnosis of dementia is very low in the region and it suggests that many patients could be not diagnosed properly. There is a big number of patients in the Lower Silesia region that were treated in hospitals because of dementia risk factors that could be modified. On one hand it indicates high risk of increase in the number of dementia patients in forthcoming years, on the second hand it shows that the basic illnesses, such as hypertension and atheromatosis, should be treated more intensively and the prevention of risk factors, especially smoking, should be stressed.

Key words: dementia, epidemiology, public health.

Wstęp

Neurologia i psychiatria wykształciły, wiążąc trwale i rozległe zmiany morfologiczne występujące w mózgu z objawami prezentowanymi przez chorych, pojęcie zespołu psychoorganicznego, obejmującego stany chorobowe, niekiedy krańcowo różniące się etiologią oraz stopniem odwracalności, prowokując do jednakowego ich traktowania, stąd obecnie odchodzi się od jego stosowania [2]. Otępienie definiowane jest w różny sposób, np. jako postępujące upośledzenie funkcji intelektualnych mających zasadniczy wpływ na zdolność człowieka do działania, w tym pracy, oraz odpowiednich zachowań społecznych [11]. Należy ono do zaburzeń organicznych, uwarunkowanych dysfunkcją mózgu wywołaną jego chorobami, uszkodzeniami lub urazami. Może być pierwotne, spowodowane bezpośrednimi uszkodzeniami mózgu, lub wtórne, wywołane chorobą zajmującą także inne, oprócz mózgu, narządy. Wśród pierwotnych zespołów otępiennych wymienia się otępienie w chorobie Alzheimera oraz w chorobie rozsianych ciał Levego, otępienie czołowo-skroniowe, otępienie w przebiegu choroby Picka, płasawicy Huntingtona, choroby Parkinsona, choroby Wilsona, postępującego porażenia nadjądrowego, czyli zespołu Steela-Richardsona-Olszewskiego, a także zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego. Do wtórnych zespołów otępiennych należą otępienie naczyniopochodne [2], zwłaszcza miażdżycowe [10], otępienie w przebiegu niedotlenienia mózgu, urazowe, toksyczne, w przebiegu zaburzeń niedoborowych, w tym niedoboru witaminy B₁₂, kwasu foliowego, tiaminy oraz w zespole Wernickego, otępienie w przebiegu zaburzeń metabolicznych, w tym niedoczynności i nadczynności tarczycy oraz hiperkalcemii, wtórne do guzów mózgu oraz krwiaków śródczaszkowych, otępienie będące następstwem neuroinfekcji o etiologii wirusowej, bakteryjnej, grzybiczej i pasożytniczej, ropni mózgu, kiły ośrodkowego układu nerwowego i chorób spowodowanych przez priony, a także inne przyczyny otępienia, w tym wodogłowie normotensyjne, stwardnienie rozsiane oraz choroby autoimmunizacyjne [2].

Materiał i metody

Dokonano przeglądu literatury i piśmiennictwa oraz danych Dolnośląskiego Centrum Zdrowia Publicznego we Wrocławiu dotyczących przyczyn hospitalizacji w szpitalach Dolnego Śląska w latach 2002–2006 w celu określenia problemów zdrowotnych mogących prowadzić do wystąpienia otępienia [4–9].

Wyniki

Według klasyfikacji ICD-10, otępienie to zespół spowodowany chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są wyższe funkcje korowe, w tym pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język oraz ocena, przy czym nie muszą im towarzyszyć zaburzenia świadomości, natomiast często występuje obniżenie kontroli nad reakcjami emocjonalnymi, społecznymi, zachowaniem oraz motywacją. ICD-10 wyróżnia w rozdziałach F00–F03 otępienie w chorobie Alzheimera (F00), naczyniowe (F01), w chorobach klasyfikowanych gdzie indziej (F02) oraz otępienie bliżej nieokreślone (F03). W grupie otępień naczyniowych wymienia się otępienie naczyniowe o ostrym początku, wielozawałowe, naczyniowe podkorowe, naczyniowe korowe i podkorowe oraz inne rodzaje otępienia naczyniowego. Natomiast w grupie otępień występujących w innych chorobach klasyfikowanych gdzie indziej wyszczególniono otępienie w chorobie Picka, w chorobie Creutzfeldta-Jakoba, w chorobie Parkinsona, w chorobie wywołanej HIV oraz otępienie w innych chorobach klasyfikowanych gdzie indziej [2, 3, 11].

W populacji województwa dolnośląskiego schorzenia stanowiące nieodwracalne przyczyny otępienia leczono w ostatnich latach rzadko. Choroba Alzheimera była w latach 2002–2006 przyczyną nielicznych hospitalizacji, których częstość wydaje się maleć: najwięcej leczonych z tego powodu (G30 wg ICD-10) zarejestrowano w roku 2002 (93), najmniej – w roku 2006 (46). Podobnie wygląda sytuacja w przypadku choroby Huntingtona (G10 wg ICD-10): najliczniejsze zgłoszenia zanotowano w roku 2003 (17), naj-

mniej zaś było ich w roku 2006 (4) oraz choroby Parkinsona (G20 wg ICD-10) – odpowiednio 170 oraz 106 hospitalizacji. Zwraca uwagę wzrost częstości występowania choroby Alzheimera z wiekiem: w roku 2006 zgłoszono zaledwie pojedynczą hospitalizację z tego powodu osoby w wieku do 59 lat, natomiast najwięcej było ich w przedziałach wiekowych 70–74 lata oraz powyżej 75 lat: odpowiednio 14 oraz 24 hospitalizacje, podobnie jak w przypadku choroby Parkinsona, gdzie 74 przypadki dotyczyły grupy wiekowej powyżej 65. roku życia. Najliczniejsze natomiast zachorowania na chorobę Huntingtona (3) zgłoszono wśród osób znajdujących się w przedziale wiekowym 19–59 lat. Częstość hospitalizacji z powodu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera (F00 wg ICD-10) także się zmniejszyła w badanych latach: od 29 zgłoszonych w roku 2002 do 9 w roku 2006.

Znacznie częściej na Dolnym Śląsku hospitalizowano chorych z powodu otępienia naczyniowego (F01 wg ICD-10), choć liczba hospitalizacji z tego powodu również zmalała: z 65 zanotowanych w roku 2002 do zaledwie 24 w roku 2006. Otępienie z innych przyczyn niż naczyniowe oraz choroba Alzheimera (F02–F04 wg ICD-10) było w badanych latach przyczyną znaczącej liczby hospitalizacji, aczkolwiek także zaznaczył się duży spadek: ze 116 przypadków w roku 2002 do 24 w roku 2006. Przeważająca większość z zarejestrowanych przypadków hospitalizacji z tej przyczyny w roku 2006 dotyczyła chorych w wieku powyżej 75 lat (17) oraz w przedziale wiekowym 70–74 lata (4). Podobnie jest w przypadku hospitalizacji otępieniem z innych przyczyn, z których 19 dotyczyło osób w wieku powyżej 75 lat.

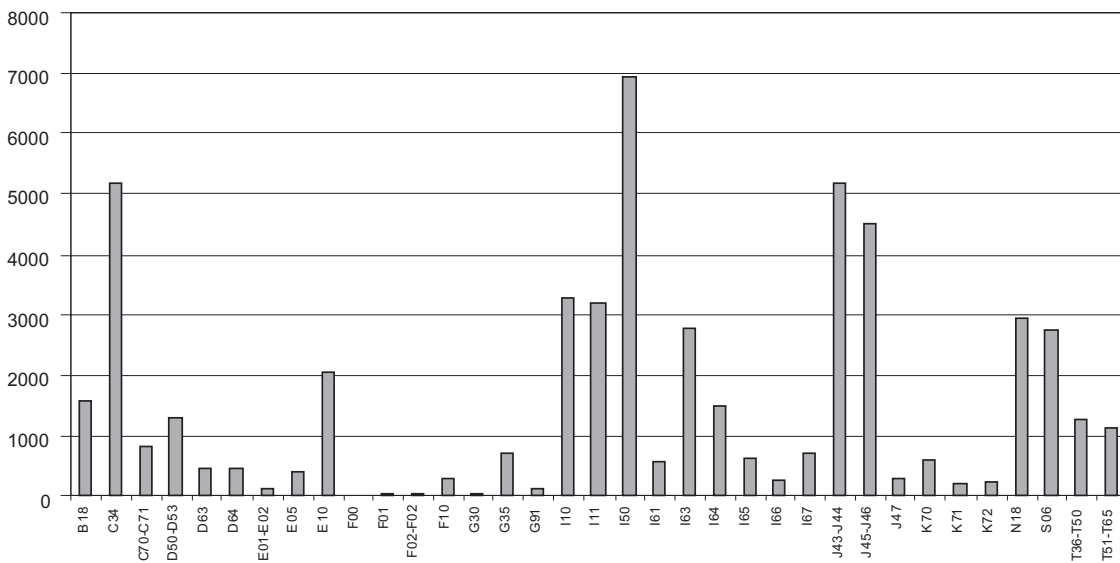
Bardziej niż stosunkowo niewielka liczba hospitalizacji powodowanych obecnie otępieniem niepokoi duża ich liczba w związku z chorobami, w których przebiegu często występuje otępienie.

W badanym okresie liczne były hospitalizacje spowodowane chorobami prowadzącymi do niedotlenienia mózgu, głównie przewlekłą niewydolnością serca (I50 wg ICD-10), która była w roku 2006 przyczyną aż 6922 hospitalizacji. Nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34 wg ICD-10) spowodowały konieczność leczenia szpitalnego aż 5194 osób, a rozedma oraz inne przewlekłe zaporowe choroby płuc (J43–J44 wg ICD-10), dychawica oskrzelowa i stany astmatyczne (J45–J46 wg ICD-10) oraz rozstrzenie oskrzeli (J47) odpowiadały odpowiednio za 5163, 4517 oraz 305 hospitalizacji, a przyczyny płucne łącznie – za 10 015. Niedokrwistości spowodowane niedoborami pokarmowymi (D50–D53 wg ICD-10) stanowiły podstawę 1351 hospitalizacji, a w połączeniu z niedokrwistościami w przebiegu chorób przewlekłych (D63

wg ICD-10) oraz innych (D64), odpowiadającymi za odpowiednio 455 oraz 472 hospitalizacji, były przyczyną 2278 pobytów szpitalnych, większość po 60. roku życia.

Do częstych należały w roku 2006 hospitalizacje spowodowane nadciśnieniem tętniczym (I10 wg ICD-10) oraz nadciśnieniem tętniczym z zajęciem serca (I11 wg ICD-10), odpowiadające odpowiednio za 3273 oraz 3190 pobytów szpitalnych, łącznie zaś różne postaci chorób nadciśnieniowych – 6813. Nadciśnienie tętnicze wraz z miażdżycą, z której powodu hospitalizowano 2941 osób, prowadzi do wielu chorób naczyń mózgowych, w tym otępienia wielozawałowego. Zawały mózgu (I63 wg ICD-10), udary mózgu (I64 wg ICD-10) oraz krwotoki mózgowo (I61 wg ICD-10) spowodowały konieczność hospitalizacji odpowiednio – 2791, 1500 oraz 569 osób. Przyjęto również do szpitala 618 osób z niedrożnością lub zwężeniem dotyczącym tętnic przedmózgowych oraz 268 z zajęciem tętnic mózgowych (odpowiednio I65 oraz I66 wg ICD-10), a także 693 osoby z innymi chorobami naczyń mózgowych (I67 wg ICD-10) oraz 1032 osoby z następstwami chorób naczyń mózgowych. Łącznie wszystkie zgłaszane choroby naczyń mózgowych i ich następstwa spowodowały konieczność hospitalizacji 7769 osób. Przewlekła niewydolność nerek (N18 wg ICD-10), także w znacznej części będąca powikłaniem nadciśnienia tętniczego, była podstawą hospitalizacji 2938 osób.

Zatrucia mogące powodować otępienie substancjami używanymi w lecznictwie (T36–T50 wg ICD-10), jak i innymi substancjami toksycznymi (T51–T65 wg ICD-10) odpowiadały za hospitalizację odpowiednio – 1255 oraz 1118 osób. W 1. grupie najliczniejsze były zatrucia lekami psychotropowymi wraz ze środkami narkotycznymi i psychodysleptycznymi (T40 oraz T43 wg ICD-10) oraz lekami przeciwpadaczkowymi, uspokajająco-nasennymi przeciwparkinsonowskimi (T42 wg ICD-10) – odpowiednio 488 oraz 467 przypadków. Wśród pacjentów 2. grupy przeważały przypadki zatrucia alkoholem (T51 wg ICD-10) oraz tlenkiem węgla (T58 wg ICD-10) – odpowiednio 418 oraz 244 przypadki. Zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane użyciem alkoholu (F10 wg ICD-10) były przyczyną 285 hospitalizacji, a uszkodzenie wątroby w wyniku choroby alkoholowej (K70 wg ICD-10) było podstawą 606 hospitalizacji, toksyczna choroba wątroby (K71 wg ICD-10) – 200 pobytów szpitalnych, niewydolność wątroby z różnych przyczyn (K72 wg ICD-10) – 228 hospitalizacji, zaś zwłóknienie i marskość wątroby – 932 przypadków leczenia szpitalnego. Ogółem zapalne i niezapalne choroby wątroby (K70–K77 wg ICD-10) wywołały konieczność 2622 hospitalizacji,



Rycina 1. Liczba hospitalizacji schorzeń mogących powodować wystąpienie otępienia w populacji ogólnej województwa dolnośląskiego w roku 2006

natomiast wirusowe przewlekłe zapalenia wątroby (B18 wg ICD-10), w których przebiegu często rozwija się niewydolność wątroby, spowodowały w 2006 roku konieczność 1548 hospitalizacji.

Spośród zaburzeń endokrynologicznych, mogących powodować występowanie otępienia, najczęściej notowano hospitalizacje pacjentów z cukrzycą insulinozależną (E10 wg ICD-10) – 2069 przypadków oraz nadczynnością i niedoczynnością tarczycy (odpowiednio E01–E02 oraz E05 wg ICD-10) – odpowiednio 384 oraz 119 przypadków.

Osoby z urazami głowy z obrażeniami śródczaszkowymi (S06 wg ICD-10) hospitalizowane były w roku 2006 na terenie województwa dolnośląskiego 2751 razy, następstwa zaś takich urazów stanowiły podstawę do hospitalizacji kolejnych 193.

Nowotwory złośliwe opon i mózgu (C70–C71 wg ICD-10) spowodowały w roku 2006 konieczność hospitalizacji 830 osób. Zanotowano także 702 pobyty szpitalne związane ze stwardnieniem rozsianym (G35 wg ICD-10), a wodogłowiem (G91 wg ICD-10) wymagało hospitalizacji w 142 przypadkach.

Na Dolnym Śląsku w roku 2005 udział w populacji ogólnej ludności w wieku produkcyjnym wynosił 66%, w wieku przedprodukcyjnym – 15%, a poprodukcyjnym – 19%, a w ostatnich latach zachodzi niekorzystna przebudowa struktury populacji województwa dolnośląskiego ze zwiększaniem się udziału osób starszych [4–9].

Wnioski

Z danych epidemiologicznych wynika, iż z wiekiem liczba osób z otępieniem zwiększa się.

W populacji powyżej 65 lat odsetek osób dotkniętych otępieniem wynosi średnio około 5–10%, przy czym w kolejnych 10-letnich grupach wiekowych udział osób z otępieniem podwaja się [2]. Według amerykańskich danych, otępienie dotyka jedynie 1% osób w grupie wiekowej 60–64 lata, ale częstość jej występowania podwaja się co 5 lat aż do wieku 90 lat [1]. Główne przyczyny występowania otępienia są różne w zależności od populacji, przy czym w większości krajów świata ponad połowa przypadków związana jest z chorobą Alzheimera, czyste otępienie naczyniowe odpowiada za około 25% przypadków, natomiast udział postaci mieszanych otępień, gdzie na zmiany pierwotnie zwyrodnieniowe nakładają się zmiany naczyniowe, wynosi około 20%. W Polsce i niektórych innych krajach, np. Japonii, dominującą przyczyną występowania zespołów otępiennych są zmiany naczyniowe [2]. Znalazło to potwierdzenie w wyniku przeprowadzonego badania, jednakże ogólna liczba pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem otępienia jest bardzo niewielka, co sugeruje, iż znaczna liczba z nich nie została dotąd prawidłowo zdiagnozowana.

Przewaga w populacji form otępienia zależnych od poddających się modyfikacji czynników ryzyka wyznacza istotny cel działań w zakresie zdrowia publicznego, ponieważ występowaniu zmian naczyniowych, zwłaszcza wtórnych do nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń lipidowych, można efektywnie zapobiegać. Także inne powszechnie występujące w populacji czynniki ryzyka chorób prowadzących potencjalnie do wystąpienia otępienia, a zwłaszcza palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu oraz urazy, mogą być obiektem skutecznych działań zapobiegaw-

czych. Jednocześnie jednak duża liczba chorych ze schorzeniami stanowiącymi czynnik ryzyka rozwoju wtórnego otępienia oraz znaczny udział zmian pierwotnie zwyrodnieniowych niepodatnych na modyfikacje wśród przyczyn występowania otępienia, zwłaszcza choroby Alzheimera,

w połączeniu z postępującym starzeniem się populacji Polski, stwarzają konieczność rozwoju instytucji oraz infrastruktury służących zapewnieniu opieki znacznej i rosnącej z upływem czasu liczbie chorych o znacznie ograniczonej lub zniesionej samodzielności.

Piśmiennictwo

1. Beers MH. *The Merck Manual of Geriatrics*. Wyd. 3. //http://www.merck.com/mkgr/mmg//
2. Bilikiewicz A, Barcikowska M. *Zespoły otępienne*. W: Mazur R, Kozubski W, Prusiński A (red.). *Podstawy kliniczne neurologii dla studentów medycyny*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999: 269–282.
3. Brocklehurst JC, Allen SC. *Zarys medycyny geriatrycznej – podręcznik dla studentów medycyny*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1991: 29–84.
4. Drobnik J, Kollbek P. *Analiza wybranych parametrów zdrowotnych mieszkańców Dolnego Śląska w latach 1999–2003*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2005.
5. Drobnik J, Kollbek P. *Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa dolnośląskiego 2003*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2004.
6. Drobnik J, Kollbek P. *Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa dolnośląskiego 2004*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2005.
7. Drobnik J, Kollbek P. *Ocena wybranych wskaźników demograficznych populacji województwa dolnośląskiego w latach 1999–2004*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2006.
8. Kollbek P. *Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa dolnośląskiego 2005*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2006.
9. Kollbek P. *Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa dolnośląskiego 2006*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Zdrowia Publicznego; 2007.
10. Prusiński A. *Podstawy neurologii klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1983: 168–171.
11. Weiner HL, Levitt LP. *Neurologia*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1997: 58–66, 154–158.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosław Drobnik
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
Tel.: (071) 32-66-877
E-mail: jardrob@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.01.2009 r.

Po recenzji: 10.03.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

ORIGINAL PAPERS • PRACE ORYGINALNE

Association of knowledge about the date of menstrual bleeding with method of contraception

Znajomość terminu krwawienia miesięcznego w zależności od metody stosowanej antykoncepcji

EDYTA MĄDRY^{1, A-F}, MAGDALENA GIBAS^{1, B-F}, RADOSŁAW MĄDRY^{2, A-D, F},
AGNIESZKA ADAMCZAK-RATAJCZAK^{1, B, D}

¹ Department of Physiology, Poznań University of Medical Sciences, Poland
Head: Prof. Teresa Torlińska, MD, PhD

² Chair of Oncology, Poznań University of Medical Sciences, Poland
Head: Prof. Janina Markowska, MD, PhD

A – Study Design, **B** – Data Collection, **C** – Statistical Analysis, **D** – Data Interpretation,
E – Manuscript Preparation, **F** – Literature Search, **G** – Funds Collection

Summary Objectives. We evaluated an association of knowledge about the date of last and expected period with the method of used contraception.

Material and methods. The study enrolled 359 sexually active women (mean age 26). An anonymous questionnaire was used as a testing device.

Results. Among respondents: 108 (39.08%) practiced oral hormonal contraception, 29 (8.08%) had intrauterine device, 66 (18.38%) used fertility awareness methods, 68 (18.94%) barrier methods, 32 (8.91%) withdrawal, 56 (15.60%) did not use any contraception. We noticed statistically significant differences in the level of knowledge about date of the last and expected period with reference to the method of contraception and data registration (Chi-square test). 95% of respondents using fertility awareness and 63% on hormonal pills reported knowledge about date of last menstruation. Only 25% of women using hormonal contraception correctly estimated date of the last menstruation without using blister for calculation. 90.91% of women practising natural methods and 67.86% with no contraception in anamnesis estimated term of expected period. Precise data registration concerning menstrual bleeding reported 100% of women using natural methods and 67.86% without contraception.

Conclusions. There is an association between data registration concerning menstrual bleeding and method of used contraception. Women practicing natural methods of family planning demonstrate the most precise data registration concerning menstrual bleeding.

Key words: menstrual cycle, contraception, term of menstruation.

Streszczenie Cel pracy. W przedstawionej pracy ocenialiśmy związek między znajomością terminu ostatniej i spodziewanej miesiączki a metodą antykoncepcji stosowaną przez badane kobiety.

Materiał i metody. Badaniem ankietowym objęto 359 kobiet aktywnych płciowo w wieku rozrodczym (średnia wieku 26 lat).

Wyniki. Wśród badanych kobiet: 108 (39,08%) korzystało z antykoncepcji doustnej hormonalnej, 29 (8,08%) miało założoną wkładkę wewnątrzmaciczną, 66 (18,38%) stosowało metody naturalne, 68 (18,94) używało mechanicznych środków antykoncepcyjnych, 32 (8,91%) kobiety stosowały stosunek przerywany, 56 (15,60%) badanych nie korzystało z antykoncepcji. Zaobserwowano różnice istotne statystycznie w precyzji określania terminu ostatniej i spodziewanej miesiączki w zależności od metody używanej antykoncepcji i rejestracji przebiegu cyklu miesięcznego (test Chi-square). 95% ankietowanych stosujących metody naturalne oraz 63% kobiet korzystających z antykoncepcji doustnej hormonalnej precyzyjnie określało datę ostatniego krwawienia miesięcznego. Tylko 25% kobiet stosujących doustne środki hormonalne oceniało termin miesiączki bez pomocy blistra z tabletkami. 90,91% kobiet korzystających z metod naturalnych i 67,86% kobiet nieużywających antykoncepcji określiło termin spodziewanej miesiączki. Rejestrację przebiegu cyklu miesięcznego zgłosiło 100% kobiet stosujących metody naturalne oraz 67,86% kobiet niekorzystających z antykoncepcji.

Wnioski. Istnieje związek między rejestracją przebiegu cyklu miesięcznego a metodą używanej antykoncepcji. Kobiety stosujące metody naturalne prowadzą najbardziej precyzyjną archiwizację przebiegu cyklu.

Słowa kluczowe: cykl miesięczny, antykoncepcja, termin miesiączki.

Background

One of the basic questions that gynaecologists usually ask is the question about term of the last period. Such information seems to be of great importance also for other medical specialities. Our preliminary results suggested a relationship between the method used for contraception and the level of knowledge about date of last and expected menstruation. We have searched in the Medline data base any current observations on the presented subject, according to the following key words: contraception, menses, menstruation, period, knowledge. Considering Medline database for years 1966–2004, a word “contraception” occurred in 34 661 titles and in the text of 5613 publications. “Menses” and “menstruation” were evidenced in 162 and 856 titles, and as “words anywhere” in 2626 and 19 363 studies respectively. For the word “knowledge” we have found 16 200 titles and 163 878 texts.

So far, however, there are no available publications indicating any relationship between knowledge about the term of menstrual bleeding and the method of contraception. Linking words “knowledge” and “menstruation” we have found publications about the attitude, practices, convictions and knowledge concerning menstrual bleeding among students [1, 2] or teenagers [3, 4] in Nigeria [1], Egypt [2], India [3], and Australia [4].

Therefore, we decided to evaluate an association of knowledge about the date of last and expected period with the method used for contraception.

Methods

We performed our questionnaire investigation between June of 2004 and March 2005. The study enrolled 400 women, who were sexually active, with a mean age 26 years (ranging 18 to 35 years). Women, who arrived at the physician’s office only for the purpose of receiving prescription for contraceptive drugs did not meet inclusion criteria. We also excluded women, who started, changed or stopped using any of the contraceptive methods within past 6 months, and those, who tried to conceive and were sexually active during their fertile days. For presented reasons 41 women (10.25%) were eliminated from our investigation. Among 359 included women, 125 visited their gynaecologist, 97 accompanied their children arriving at paediatrician office. Respectively, 82 and 55 were taking an internist’s and surgeon’s advice.

Questionnaire paper was divided into 4 parts (A, B, C, D) concerning the questions about: age and exclusion criteria (part A), term of menstua-

tion (part B), method of used contraception (part C), and registration of menstrual bleeding (part D). Respondents were asked to answer a questionnaire without any help of attending doctor. The time allowed to answer the questions could not exceed 5 minutes. Each time respondents have filled in their form, the questionnaire paper was carefully analysed in terms of legibility.

Results

Usage of contraception

The methods of contraception used by respondents are presented in Table 1.

Among 29 women with intrauterine device (IUD), six had IUD releasing gestagens (Mirena).

Women ($n = 66$) who reported fertility awareness practiced: daily monitoring of basal body temperature (thermal method), monitoring the consistency of cervical mucus plus basal body temperature (sympto-thermal method), and monitoring the menstrual cycle and length of menstruation for at least six months (calendar method).

56 respondents declared they did not use any of the contraceptive method. Among them more than 50% intended to get pregnant (29 women), or claimed that unexpected optional pregnancy would meet their approval (27 women).

The date of last menstruation

The association of knowledge about the date of last menstruation with the method of used contraception is presented in Table 2. The associations presented in Table 2 are statistically significant (Chi-square test, $p < 0.001$). All disproportions are not random but indicate that women practicing oral hormonal contraception and those with intrauterine device recall the date of last menstruation much less precisely as compared with women preferring natural methods.

Among 108 respondents practicing oral hormonal contraception, 56 women (51.85%) estima-

Table 1. The method of contraception used by respondents

Method of contraception	<i>n</i>	%
Oral hormonal contraception	108	30.08
Condoms	68	18.94
Natural methods	66	18.38
Lack of contraception	56	15.60
Interrupted intercourse	32	8.91
Intrauterine device (IUD)	29	8.08
Summary	359	100.00

Table 2. Association of knowledge about the date of last menstruation with the method of used contraception

Do you know the date of last menstruation?					
Method of contraception	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)
Oral hormonal contraception	108	69	63.89	39	36.11
Condom	68	53	77.94	15	22.06
Natural methods	66	63	95.45	3	4.55
Lack of contraception	56	40	71.43	16	28.57
Interrupted intercourse	32	26	81.25	6	18.75
Intrauterine device	29	20	68.97	9	31.03
Summary	359	271	75.49	88	24.51

The associations presented above are statistically significant (Chi-square test, $p < 0.001$) for all groups of subjects.

ted correct date of the last period via calculating the number of contraceptive pills remained to take. This, in turn, allowed them to predict the date of expected withdrawal bleeding and after counting 28 days out, they were able to give the term of the last bleeding. For these women one pack of 21 tablets (blister) served as a kind of menstrual cycle diary. Considering the rest of patients from this group ($108 - 56 = 52$), only 13 women correctly estimated the date of last withdrawal bleeding without using blister for calculation. Among women on oral hormonal contraception those, who did not use pack of contraceptive pills as a menstrual cycle diary, estimated last menstruation less accurately (Chi-square test, $p < 0.001$).

Analyzing the group of respondents with intrauterine device, we observed that mostly women with IUD releasing gestagens (Mirena type) had problems with precise date of last period. Among women with intrauterine device (IUD) those, who used other than Mirena type of IUD more frequently precisely estimated the date of last bleeding (Chi-square test, $p = 0.009$). See Table 3.

Date of expected menstrual bleeding

The association of knowledge about the date of expected menstruation with the method of used contraception is presented in Table 4. There is a statistically significant relationship between the term of expected menstruation with the method of used contraception (Chi-square test, $p = 0.022$). However, the differences are not as evident as those observed when the term of last menstruation was investigated.

Comparing respondents practicing oral hormonal contraception with those, who used IUD, we noted marked differences of knowledge about expected menstruation. Women, who did not use pack of contraceptive pills as a menstrual cycle diary, demonstrated low level of knowledge. Considering women on oral hormonal contraception the difference of frequency is highly significant (Chi-square test, $p < 0.001$). The differences were also observed within a group using intrauterine device (comparing Mirena with other than Mirena type of IUD). Among women using intrauterine

Table 3. Knowledge about the date of last menstruation in group of women, who did not use pack of contraceptive pills as a menstrual cycle calendar and in group of women, who used different intrauterine devices

Do you know the date of last menstruation?						
Method of contraception	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)	<i>p value</i>
Oral hormonal contraception	108	69	63.89	39	38.61	$p < 0.001$
Women, who did not used blister as a calendar (108 – 56)	52	13	25	39	75	
Intrauterine device	29	20	68.97	9	42.86	$p = 0.009$
Mirena type	6	1	16.67	5	83.33	
Other than Mirena	23	19	82.61	4	17.39	

p value Chi-square test for proportions across the two groups.

Table 4. Association of knowledge about the date of expected menstruation with the method of used contraception

Do you know the date of expected menstruation?					
Method of contraception	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)
Oral hormonal contraception	108	89	82.41	19	17.59
Condom	68	59	86.76	9	13.24
Natural methods	66	60	90.91	6	9.09
Lack of contraception	56	38	67.86	18	32.14
Interrupted intercourse	32	27	84.38	5	15.63
Intrauterine device	29	22	75.86	7	24.14
Summary	359	295	82.17	64	17.83

The associations presented above are statistically significant (Chi-square test, $p = 0.022$) for all groups of subjects.

device p for difference of frequency equals 0.028 (Chi-square test). See Table 5.

Most of the respondents on oral hormonal contraception correctly estimated the date of expected bleeding (82 women – 75.93%). Their calculation was based on the number of contraceptive tablets remained to take.

Data registration

The association of data registration concerning menstrual bleeding with the method of used contraception is presented in Table 6.

Data recording appeared to be the most differential element of the questionnaire as compared women using fertility awareness with those on hormonal contraception. All of the respondents on fertility awareness reported data recording, while only 18% from the group using hormonal contraception registered their withdrawal bleedings. Data recording appeared to be the most differential element of the questionnaire and significantly related to the method of contraceptive behaviour (Chi-square test, $p < 0.001$) as compared women

using fertility awareness with those on hormonal contraception. All of the respondents on fertility awareness reported data recording, while only 18% from the group using hormonal contraception registered their withdrawal bleedings.

Most of women using oral hormonal contraception kept the blister of contraceptive pills for the control of menstruation, and did not use any other method of registration. Such a type of data recording could concern then the current month only. It means that more than 80% of these women were able to estimate their expected bleeding via mathematical calculation, which was based on the assumption that their menstrual cycle is regular.

We noticed that in the group using IUD, data registration depended on type of intrauterine device (Mirena vs other than Mirena type; Chi-square test, $p < 0.001$). Most of women using IUD releasing gestagens (Mirena type) did not care about the term of last and expected menstruation. The association of data registration concerning menstrual bleeding with the type of used IUD is presented in Table 7.

Table 5. Knowledge about the date of expected menstruation in the group of women, who did not use pack of contraceptive pills as a menstrual cycle calendar and in group of women, who used different intrauterine devices

Do you know the date of expected menstruation?						
Method of contraception	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)	<i>p value</i>
Oral hormonal contraception	108	89	82.41	1	17.59	$p < 0.001$
Women, who did not used blister as a calendar (108–56)	52	33	63.46	19	36.54	
Intrauterine device	29	22	75.86	7	24.14	$p = 0.028$
Mirena type	6	2	33.33	4	66.67	
Other than Mirena	23	20	86.96	3	13.04	

p value Chi-square test for proportions across the two groups.

Table 6. Association of data registration concerning menstrual bleeding with the method of used contraception

Do you record the dates of menstruation?					
Method of contraception	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)
Oral hormonal contraception	108	18	16.67	90	83.33
Condom	68	54	79.41	14	20.59
Natural methods	66	66	100.00	0	0.00
Lack of contraception	56	38	67.86	18	32.14
Interrupted intercourse	32	27	84.38	5	15.63
Intrauterine device	29	26	89.66	3	10.34
Summary	359	289	80.50	70	19.50

The associations presented above are statistically significant (Chi-square test, $p < 0.001$) for all groups of subjects.

Table 7. Association of data registration concerning menstrual bleeding with the type of used IUD

Do you record the dates of menstruation?					
Type of IUD	<i>n</i>	Yes	Yes (%)	No	No (%)
Intrauterine device (IUD)	29	22	75.86	7	33.33
Mirena	6	1	16.67	5	83.33
Other than Mirena	23	21	91.30	2	8.70

The associations presented above are statistically significant (Chi-square test, $p < 0.001$) for all groups of subjects.

Discussion

This study evaluates differences in the level of knowledge about the date of last and expected period with reference to the method of used contraception. Women on hormonal contraception, as compared with other tested groups, often did not remember the date of last withdrawal bleeding. Their ability to estimate the term of expected bleeding depended mostly on calculation based on the number of contraceptive pills remaining. Interestingly, in these cases the pack of pills served as a kind of diary and the only source of knowledge about the course of menstrual cycle. Answering the question about date of last menstrual bleeding women usually reported how many pills are still to be taken. From the date of expected bleeding they counted 28 days back to obtain the term of last menstruation. Simultaneously, a large part of women on hormonal contraception were not able to define the time of last menstrual bleeding. The opposite situation existed in the group of women who considered the date of last period as a base for determining expected menstruation.

Regularity and predictability of menstrual cycle course, in women practicing hormonal contraception, results in little necessity of data registra-

tion. We noticed that only 16% of them recorded the terms of withdrawal bleeding, which is the lowest percentage as compared with other groups from of our study population.

We suggest that in the group using IUD, the differences in the level of knowledge about menstruation are due to the type of intrauterine device, which in turn may depend on mechanism of action of IUD. Women with standard intrauterine device were able to estimate precise terms of menstrual bleeding. This is probably related to the course of menstruation (in these cases bleeding is often prolonged, abundant and not regular). Women with standard IUD reported that bleeding influences their daily life plans and for that reason they were interested in prediction of expected menstruation. Women using Mirena type of IUD described their menstruation as spotting or minimal bleeding. Unlike women with minimal bleeding, those who declared spotting days did not record any menstrual diary.

In summary, we would like to emphasise the advantages of encouraging women to record a menstrual diary, even if it is not considered a birth control.

This may be beneficial for gynaecologists and other specialists and may improve their everyday practice by facilitating some medical procedures

(e.g. making decisions about X-ray diagnostics, treatment with some teratogenic drugs, or planning a surgery). A special attention requires education of women for better understanding and getting used to menstrual data recording (especially those women on oral hormonal contraception).

Conclusions

1. A marked association exists between method of used contraception and ability to correctly estimate the date of last and expected menstruation.
2. Women on hormonal contraception using the pack of contraceptive pills as a menstrual cycle calendar, determine the term of expected menstrual bleeding with high precision.
3. Among hormonal contraception users only 25% of women are able to estimate the term of expected period without calculation based on the number of contraceptive pills.
4. There is an association exists between data registration concerning menstrual bleeding and method of used contraception. Data recording appeared to be the most differential element of the questionnaire and significantly related to the method of contraceptive behaviour.
5. More than 50% of women on hormonal contraception regard the pack of contraceptive pills as a menstrual cycle diary and does not use any other registration.
6. There is an association between type of used intrauterine device and the level of knowledge about menstrual bleeding, which may result from the mechanism of action of IUD.
7. Women practicing fertility awareness demonstrate the most precise data registration concerning menstrual bleeding, and are able to estimate the date of last and expected menstruation properly.

References

1. Irinoye OO, Ogungbemi A, Ojo AO. Menstruation: knowledge, attitude and practices of students in Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Med* 2003; 12(1): 43–51.
2. el-Shazly MK, Hassanein MH, Ibrahim AG et al. Knowledge about menstruation and practices of nursing students affiliated to University of Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc* 1990; 65(5–6): 509–523.
3. Korah L. Knowledge and perceptions regarding menstruation among adolescent girls: a research study. *Nurs J India* 1991; 82(7): 205–209.
4. Abraham S, Fraser I, Gebiski V et al. Menstruation, menstrual protection and menstrual cycle problems. The knowledge, attitudes and practices of young Australian women. *Med J Aust* 1985; 142(4): 247–251.

Address for correspondence:

Edyta Mądry MD, PhD

Department of Physiology

Poznań University of Medical Sciences

Święcickiego 6 Street

60-781 Poznań, Poland

Tel.: (+48 61) 854-65-28

E-mail: edytamdry@poczta.onet.pl

Received: 4.02.2008

Revised: 10.01.2009

Accepted: 15.05.2009

ORIGINAL PAPERS • PRACE ORYGINALNE

Występowanie najczęstszych patogenów bakteryjnych dróg oddechowych i ich lekooporność na podstawie badań bakteriologicznych pacjentów poradni medycyny rodzinnej w Szczecinie

Incidence and drug-resistance of the most common respiratory tract bacterial pathogens on the basis of bacteriological investigation on the patients of family medicine outpatient clinic in Szczecin

JOLANTA PÓŹNIAK^{1, A-F}, ANNA SAŁACKA^{1, A, B, D, E}, URSZULA CICHECKA^{2, B, D}, IWONA HORNOWSKA^{1, B, D}, LILIA KOTKOWIAK^{1, B, F}, PIOTR MICHON^{1, B, D}, GRAŻYNA DURSKA^{1, B, D}

¹ Zakład Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
p.o. Kierownik: dr n. med. Anna Sałacka

² Laboratorium Bakteriologiczne „Mikromedica” w Szczecinie
Kierownik: mgr Urszula Cichecka

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Celem pracy była ocena częstości występowania i lekooporności bakterii występujących w górnych drogach oddechowych na podstawie badań bakteriologicznych przeprowadzanych u pacjentów ambulatoryjnych w Szczecinie w latach 2005–2008.

Materiał i metody. Grupa badana to pacjenci ambulatoryjni ze wskazaniami do badań bakteriologicznych. Mechanizmy oporności szczepów bakteryjnych oceniano zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego do spraw Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Oceniano częstość występowania opornych szczepów *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus* β -hemolizującego grupy A. Wyniki badań bakteriologicznych zostały opracowane statystycznie. Posłużono się testem χ^2 z poprawką Yatesa i testem Fishera.

Wyniki. Wykonano 437 badań bakteriologicznych wymazów z nosa i 333 badania bakteriologiczne wymazów z gardła. Spośród 126 szczepów *Streptococcus pneumoniae* 56,4% to szczepy bez wytworzonych mechanizmów oporności, 43,6% to szczepy oporne. Szczepy z obniżoną wrażliwością na penicylinę stanowiły 13,5%, z wytworzonym mechanizmem oporności typu MLSB – 29,4%, oporne na leczenie kotrimoksazolem to 18,3% wszystkich szczepów *Streptococcus pneumoniae*. W 7,9% szczepów *Streptococcus pneumoniae* stwierdzono wielooporność (SPPI, MLSB, Sxt). Spośród szczepów *Haemophilus influenzae* stwierdzono 74% szczepów bez wytworzonych mechanizmów oporności, 7,3% szczepów wytwarzających beta-laktamazę i 18,7% szczepów z opornością na leczenie kotrimoksazolem. Zmiany występowania szczepów opornych *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* w poszczególnych latach nie wykazywały różnic istotnych statystycznie przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Nie stwierdzono występowania szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę. Szczepy *Moraxella catarrhalis* w 95,3% wykazywały obecność beta-laktamazy.

Wnioski. Występowanie wysokiego odsetka *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę i z wytworzonym mechanizmem oporności typu MLSB należy brać pod uwagę w podejmowaniu decyzji o empirycznej antybiotykoterapii zakażeń o prawdopodobnej etiologii pneumokokowej. Fakt, że nie obserwowano istotnych różnic w występowaniu szczepów *Haemophilus influenzae* produkujących beta-laktamazę i opornych na kotrimoksazol w poszczególnych latach (2005–2008) może świadczyć o korzystnym wpływie stosowania racjonalnej antybiotykoterapii i wdrażania szczepień ochronnych.

Słowa kluczowe: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, lekooporność.

Summary **Background.** The aim of this study was to assess the incidence and drug-resistance of bacteria found in the upper respiratory tract. The study was based on bacteriological investigation performed on the patients of family medicine outpatient clinic in Szczecin.

Material and methods. The material was collected and analysed by standard methods between September 2005 and June 2008 in one of the bacteriological laboratories. We did 437 bacteriological tests of the nasal and 333 of pharyngeal flora.

Results: On average, 13,5% of 126 *Streptococcus pneumoniae* isolates were strains with decreased penicillin sensitivity (SPPI). The most numerous group of resistant pneumococci was this consisting of the strains with the MLSB phenotype i.e. resistant to macrolides, lincosamides and streptogramin B – 29,4% of all *Streptococcus pneumoniae* strains on average. In 7,9% of *Streptococcus pneumoniae* strains, we noted multiresistance, or in other words, carrying three above mentioned resistance genes (SPPI, MLSB, Sxt). In the nasopharynx of 96 persons, the presence of *Haemophilus influenzae* was detected, including 74% of strains without resistance mechanisms, 7,3% of strains producing beta-lactamase, and 18,7% of strains resistant to kotrimoksazol. The presence of *Moraxella catarrhalis* in nasopharynx was observed in 64 cases. Beta-lactamase was found in 95,3% of strains.

Conclusions. On the ground research one ascertained the occurrence of the high percentage of contagions caused by *Streptococcus pneumoniae* which this have a lowered sensibility on the penicillin and possess produced mechanism of the resistance of the type MLSB. Thus in the treat of the decision about empirical antibioticotherapy of contagions one ought to make allowance for the pneumococcal etiology. The fact that one did not observe essential differences in the occurrence of types *Haemophilus influenzae* generative beta-lactamase and refractory on kotrimoksazol in each years (2005–2008) can be considered with positive influence of the usage of rational antibioticotherapy and initiations of preventive vaccinations.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, drug-resistance.

Wstęp

Nosogardziel człowieka to miejsce występowania drobnoustrojów niepatogennych i patogennych. Gatunki potencjalnie patogenne mogą bezobjawowo bytować i kolonizować nosogardło, jak również wywoływać schorzenia, niezadko o ciężkim przebiegu. Istnieją badania wskazujące, że kolonizacja wyraźnie koreluje z częstością zachorowań [1].

Narastająca lekooporność drobnoustrojów stanowi problem o wymiarze globalnym. Narodowe i europejskie programy badań opracowują strategię działań zapobiegających narastaniu lekooporności [2–4]. Badania prowadzone w mniejszych regionach informują o różnicach i odmienności występowania oraz lekooporności poszczególnych bakterii [5, 6]. Lekooporność stanowi od kilku lat poważny problem w leczeniu otwartym, wcześniej problem dotyczył głównie leczenia zamkniętego [7]. Infekcje górnych dróg oddechowych są uznawane za najczęstszą przyczynę zgłaszania się pacjentów do lekarza. Badanie podmiotowe, przedmiotowe, wiedza lekarza i jego doświadczenie zwykle wystarczają do doboru właściwego sposobu leczenia. Niewłaściwe stosowanie antybiotyków (zalecanie przy braku wskazań, zbyt krótkie leczenie, zbyt mała dawka, zastosowanie nieodpowiedniego antybiotyku dla miejsca i rodzaju zakażenia) są przyczyną narastania oporności bakterii. Badania bakteriologiczne są podstawowym narzędziem modyfikującym działania lecznicze w przypadkach trudnych lub wątpliwych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania i oporności na leki bakterii występujących w górnych drogach oddechowych własnej popu-

lacji pacjentów, co może dostarczać dodatkowych wskazówek dotyczących terapii. Celem pracy było też porównanie wyników własnych z wynikami badań autorów krajowych, wykonanych wcześniej na podobnym materiale, jak też wyników badań wykonanych w Europie [3–5]. Analiza ta mogłaby przyczynić się do zaobserwowania kierunku zmian w lekooporności poszczególnych bakterii.

Materiał i metody

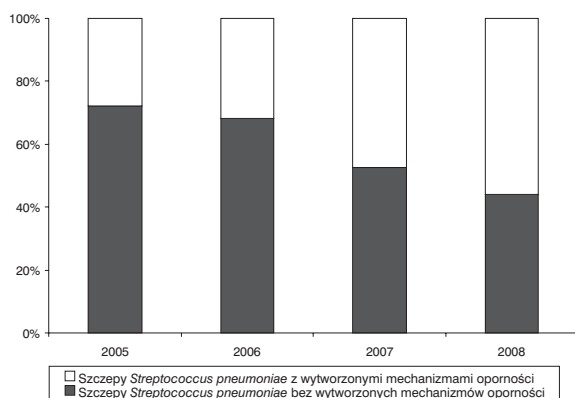
Badania zostały przeprowadzone u pacjentów ambulatoryjnych należących do około 10 000 populacji pacjentów lekarzy rodzinnych pracujących w centrum Szczecina. Badania bakteriologiczne wymazów z nosa i gardła objęte analizą wykonywane były od września 2005 do czerwca 2008 r. w jednym z laboratoriów bakteriologicznych Szczecina, współpracującym z tutejszym NZOZ od ponad 10 lat, odpowiadającym standardom określonym przez NFZ. Grupa badana to pacjenci ze wskazaniami do badań bakteriologicznych – ze zwiększoną częstością infekcji, nawrotami infekcji górnych dróg oddechowych, infekcjami opornymi na leczenie, nie charakterystycznym obrazem klinicznym oraz pacjenci stanowiący potencjalne źródło czynników infekcyjnych górnych dróg oddechowych dla otoczenia.

Badania przeprowadzane były za pomocą obowiązujących, standardowych metod i zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego do spraw Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Wrażliwość szczepów bakteryjnych na leki przeciwbakteryjne oceniano metodą dyfuzyjno-krążkową z użyciem podłoży i krążków antybiogramowych firmy Oxoid oraz oceniano metodą ilościową na podstawie wartości MIC określonego za pomocą E-testów firmy Abbiodisc oraz podłoży firmy Oxoid. Oceniano częstość wystę-

powania szczepów *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę SPPI (streptococcus pneumoniae penicillin intermediate), posiadających mechanizm typu MLSB (macrolide – linkosamide – streptogramin B resistant strains) – opornych na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B, opornych na kotrimoksazol – Sxt (sulfametozazol/trimetoprim resistant stains). Dla *Haemophilus influenzae* określono odsetek szczepów wytwarzających beta-laktamazę oraz opornych na kotrimoksazol. Dla *Moraxella catarrhalis* określono częstość występowania szczepów wytwarzających beta-laktamazę. W przypadku szczepów *Staphylococcus aureus* określono częstość występowania szczepów opornych na metycylinę (MRSA), posiadających mechanizm oporności MLSB oraz opornych na kotrimoksazol. Wyniki badań bakteriologicznych zostały opracowane statystycznie. Posłużono się testem χ^2 z poprawką Yatesa i testem Fishera.

Wyniki

Wykonano 437 badań bakteriologicznych wymazów z nosa i 333 badania bakteriologiczne



Rycina 1. Zmiany oporności szczepów *Streptococcus pneumoniae* w latach 2005–2008

wymazów z gardła. W 170 badaniach bakteriologicznych wymazów z nosa (38,9%) i w 205 badaniach bakteriologicznych wymazów z gardła (61,6%) nie wyhodowano patologicznej flory bakteryjnej.

Zmiany oporności szczepów *Streptococcus pneumoniae* w latach 2005–2008 przedstawia rycina 1.

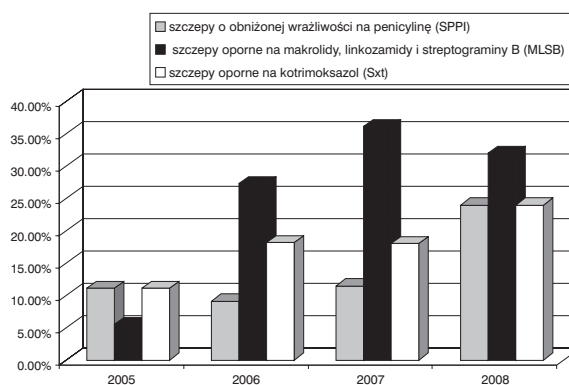
Zaobserwowano wzrost odsetka szczepów opornych w kolejnych latach. Występowanie poszczególnych mechanizmów oporności *Streptococcus pneumoniae* przedstawia tabela 1. Ich zmienność w kolejnych latach obrazuje rycina 2.

Zmiany występowania szczepów opornych *Streptococcus pneumoniae* w poszczególnych latach nie wykazywały różnic istotnych statystycznie przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$.

U 7,9% szczepów *Streptococcus pneumoniae* stwierdzono występowanie oporności jednocześnie w trzech mechanizmach oporności: SPPI, MLSB, Sxt.

Zmiany oporności szczepów *Haemophilus influenzae* w latach 2005–2008 przedstawia rycina 3.

Odsetek szczepów opornych w kolejnych latach jest porównywalny.



Rycina 2. Zmienność występowania poszczególnych mechanizmów oporności szczepów *Streptococcus pneumoniae* w latach 2005–2008

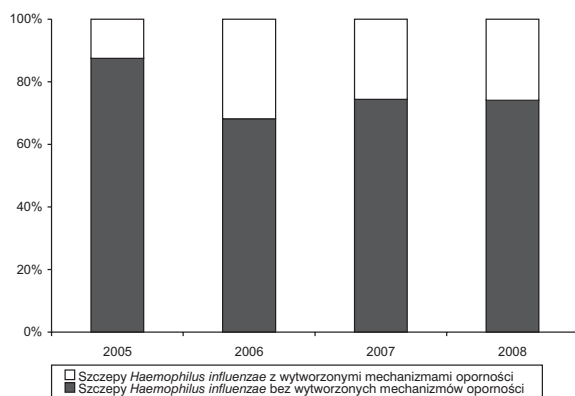
Tabela 1. Występowanie poszczególnych mechanizmów oporności *Streptococcus pneumoniae* w latach 2005–2008 (zestawienie liczbowe i procentowe)

	Łącznie	Szczepy wrażliwe n (%)	Szczepy oporne n (%)	SPPI n (%)	MLSB n (%)	Sxt n (%)
2005	18	13 (72)	5 (28)	2 (11,1)	1 (5,6)	2 (11,1)
2006	22	15 (68,2)	7 (31,8)	2 (9,1)	6 (27,3)	4 (18,2)
2007	61	32 (52,5)	29 (47,5)	7 (11,5)	22 (36,1)	11 (18)
2008	25	11 (44)	14 (56)	6 (24)	8 (32)	6 (24)
2005–2008	126	71 (56,4)	55 (43,6)	17 (13,5)	37 (29,4)	23 (18,3)

SPPI – szczep o obniżonej wrażliwości na penicylinę,

MLSB – szczep oporny na makrolidy, linkozamidy i streptograminy B,

Sxt – szczep oporny na kotrimoksazol.



Rycina 3. Zmiany oporności szczepów *Haemophilus influenzae* w latach 2005–2008

Występowanie poszczególnych mechanizmów oporności *Haemophilus influenzae* w latach 2005–2008 przedstawia tabela 2, a ich zmienność w poszczególnych latach rycina 4.

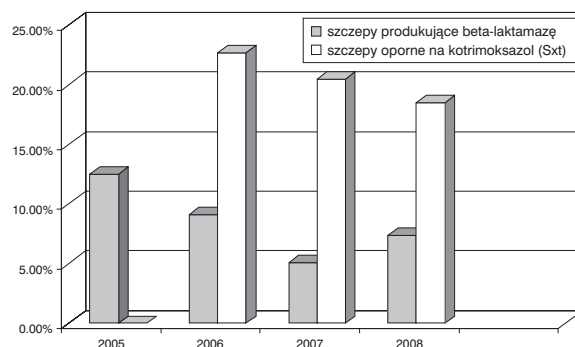
Nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu szczepów *Haemophilus influenzae* produkujących beta-laktamazę w poszczególnych latach (2005–2008) przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$.

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w występowaniu szczepów *Haemophilus influenzae* opornych na kotrimoksazol w latach 2006–2008. Przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$ prawdopodobieństwo testowe p było bliskie wartości 1.

U 124 badanych w badaniach bakteriologicznych stwierdzono *Staphylococcus aureus*. 55 osób stanowiły dzieci do 6. roku życia (44,4% spośród 124). U 8 badanych obserwowano występowanie oporności MLSB. Szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę nie stwierdzono.

Występowanie *Moraxella catarrhalis* w jamie nosowo-gardłowej stwierdzono u 64 badanych. Obecność beta-laktamazy stwierdzono u 95,3% badanych szczepów.

Paciorkowce beta-hemolizujące grupy A izolowano od 27 osób, w tym 70,4% (19) bez me-



Rycina 4. Zmienność występowania poszczególnych mechanizmów oporności szczepów *Haemophilus influenzae* w latach 2005–2008

chanizmów oporności, 29,6% (8) z opornością MLSB.

Paciorkowce beta-hemolizujące grupy C izolowano u 6 pacjentów, w tym 2 z wytworzoną opornością typu MLSB.

Dyskusja

Źródłem informacji dotyczących występowania najczęstszych patogenów bakteryjnych odpowiedzialnych za pozaszpitalne zakażenia dróg oddechowych i ich lekooporność jest międzynarodowy Projekt Alexander. Wynika z niego, że w Polsce w latach 1996–2000 odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę wynosił średnio 14,1%, z wahaniami od 9 do 22% w 1999 r. [4].

W badaniach własnych w latach 2005–2008 odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę wynosił średnio 13,4%, w latach 2005, 2006, 2007 był dość stabilny (odpowiednio: 11,1, 9,1 i 11,5%), natomiast wzrósł do 24% w 2008 r., przy czym były to zmiany nieistotnie statystycznie. 8-letnie obserwacje prowadzone w latach 1997–2004 w Niemczech wykazały wzrost oporności na penicylinę G szczepów *Streptococcus pneumoniae*

Tabela 2. Występowanie poszczególnych mechanizmów oporności *Haemophilus influenzae* w latach 2005–2008 (zestawienie liczbowe i procentowe)

	Łącznie	Szczepów wrażliwe n (%)	Szczepów wytwarzające beta-laktamazę n (%)	Sxt n (%)
2005	8	7 (88)	1 (12,5)	–
2006	22	15 (68,2)	2 (9,1)	5 (22,7)
2007	39	29 (74,4)	2 (5,1)	8 (20,5)
2008	27	20 (74)	2 (7)	5 (19)
2005–2008	96	71 (74)	7 (7,3)	18 (18,7)

Sxt – szczepów opornych na kotrimoksazol.

izolowanych od dzieci i młodzieży z inwazyjną chorobą pneumokokową z 1,4% w 1997 r. do 8,7% w 2004 r. [8].

W badaniach własnych najliczniejsza grupa pneumokoków opornych to grupa oporna na makrolidy – średnio 29,4%, w porównaniu z średniej 10,2% obserwowanej w Polsce w latach 1996–2000 w Projekcie Alexander [4]. W badaniach Reinerta [8] oporność szczepów *Streptococcus pneumoniae* na erytromycynę wzrosła z 11,1% w 1997 r. do 29% w 2004 r.

W grupie *Streptococcus pneumoniae* opornych na makrolidy, w badaniach własnych obserwowany wzrost oporności z 5,6% w 2005 r. do 27,3% w 2006 r. nie okazał się istotny statystycznie.

Obserwowana w Polsce w latach 1996–2000 w Projekcie Alexander oporność na kotrimoksazol wynosiła średnio 35,2%, w badaniach własnych wynosiła średnio 18,3%. Wzrost oporności na kotrimoksazol w badaniach własnych z 11,1% w 2005 r. do 24% w 2008 r. nie był istotny statystycznie. Stwierdzono ponadto wielooporność szczepów *Streptococcus pneumoniae* – 7,9% stanowiły szczepy o obniżonej wrażliwości na penicylinę, oporne na makrolidy i na kotrimoksazol. Problem wielooporności tych szczepów był bardzo dokładnie analizowany w badaniach prowadzonych także na Pomorzu Zachodnim [5].

W badaniach przeprowadzonych w Projekcie Aleksander odsetek szczepów *Haemophilus influenzae* wytwarzających beta-laktamazę wynosił średnio 5,3%, natomiast opornych na kotrimoksazol – 19,1% [4]. W badaniach Skoczyńskiej i wsp. szczepy *Haemophilus influenzae* wytwarzające

beta-laktamazę stanowiły 9% [9]. W badaniach własnych uzyskano podobne wyniki: szczepy *Haemophilus influenzae* wytwarzające beta-laktamazę stanowiły średnio 7,3%, natomiast oporne na kotrimoksazol – 18,8%.

Jak wynika z danych z piśmiennictwa, coraz częściej obserwuje się pozaszpitalne zakażenia szczepami *Staphylococcus aureus* opornymi na metycylinę [7]. W badaniach własnych nie wyizolowano szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę.

Narastająca oporność *Streptococcus* β -hemolizujących na makrolidy jest problemem znaczącym [10]. Zbyt mała liczebność tych szczepów izolowanych w badaniach własnych nie pozwala odnieść się do tego problemu.

Wnioski

1. Występowanie wysokiego odsetka *Streptococcus pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę i z wytworzonym mechanizmem oporności typu MLSB należy brać pod uwagę w podejmowaniu decyzji o empirycznej antybiotykoterapii zakażeń o prawdopodobnej etiologii pneumokokowej.
2. Fakt, że nie obserwowano istotnych różnic w występowaniu szczepów *Haemophilus influenzae* wytwarzających beta-laktamazę i opornych na kotrimoksazol w poszczególnych latach (2005–2008) może świadczyć o korzystnym wpływie stosowania racjonalnej antybiotykoterapii i wdrażania szczepień ochronnych.

Piśmiennictwo

1. Faden H, Duffy L, Wasilewski R et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997; 175: 1440–1445.
2. Olczak-Pieńkowska A, Hryniewicz W. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków – Strategia walki z antybiotykkoopornością. *Terapia i Leki* 2008; 35, 57, 2: 5–12.
3. Felmingham D, White AR, Jacobs MR et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(Suppl. S2): ii3–ii21.
4. Hryniewicz W. Projekt Alexander – 5 lat w Polsce. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; XIV: 79: 5.
5. Nowosiad MM, Giedrys-Kalemba ST. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in the West Pomerania Province in 2001–2003. *Pol J Microbiol* 2005; 54, 2: 123–135.
6. Semczuk K, Dzierżanowska-Fangrat K, Łopaciuk U i wsp. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from children with community-acquired respiratory tract infections in Central Poland. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 39–43.
7. Hryniewicz W. Postępy w mikrobiologii klinicznej w 2006 roku. *Med Prakt Pediat* 2007; 4: 52, 90–95.
8. Reinert RR, van der Linden M., Seegmuller et al. Molecular epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 363–368.
9. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Waśko I i wsp. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 377–383.
10. Szczypa K, Sadowy E, Izdebski R, Hryniewicz WA. Rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Poland during 1996–2002. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 828–831.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Sałacka

Zakład Medycyny Rodzinnej PAM

ul. Podgórna 22/23

70-205 Szczecin

Tel.: (091) 48-00-869

E-mail: fammed@sci.pam.szczecin.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.01.2009 r.

Po recenzji: 21.02.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

ORIGINAL PAPERS • PRACE ORYGINALNE

Ocena stanu niedożywienia i zapalenia u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami

Assessment of malnutrition and inflammation status of hemodialysis patients

AGNIESZKA SERWAN^{B, E, F}, ADAM BULIŃSKI^{B, E}, MAGDALENA KOCIERZ^B, AGATA KUJAWA^B, BEATA CZERWIŃSKA^D, JERZY CHUDEK^{A, C, D}, ANDRZEJ WIĘCEK^{A, D}

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Celem niniejszej pracy była ocena stanu odżywienia i nasilenia stanu zapalnego u pacjentów hemodializowanych.

Materiał i metody. Analizą objęto 83 spośród 92 chorych leczonych powtarzanymi hemodializami w stacji dializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii ŚUM (45M, 38K, wiek 55 ± 16 lat, czas leczenia nerkozastępczego 55 ± 59 miesięcy). Stan odżywienia i nasilenie procesów zapalnych oceniano na podstawie skali niedożywienia i zapalenia (Malnutrition Inflammation Score – MIS).

Wyniki. Średnia punktacja w skali MIS wyniosła $6,1 \pm 3,0$ pkt. Stan niedożywienia i zapalenia odpowiadający wartości skali MIS ≥ 8 pkt stwierdzono u 22,9% pacjentów. Wśród pacjentów dializowanych powyżej 4 lat 60% uzyskało ≥ 8 pkt w skali MIS. Grupa chorych z MIS ≥ 8 pkt charakteryzowała się znamienne niższym BMI ($p < 0,0005$), wyższym odsetkiem chorych z BMI < 20 kg/m² ($p = 0,0002$) i stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy poniżej 3,5 mmol/l ($p = 0,04$). Średnioroczne stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl obserwowano u 55,4% badanych przy stosowaniu średniej tygodniowej dawki ESA wynoszącej w przeliczeniu na epoetyne 132 U/kg m.c. Przy wysokich wartościach MIS prawidłowe stężenia hemoglobiny w krwi obserwowano zarówno przy niskich, jak i wysokich dawkach ESA.

Wnioski. 1. Częstość występowania stanu niedożywienia i zapalenia rośnie wraz z czasem leczenia nerkozastępczego. 2. Nie zawsze znaczne nasilenie stanu niedożywienia i zapalenia ocenianego na podstawie skali MIS prowadzi do oporności na czynniki stymulujące erytropoezę.

Słowa kluczowe: niedożywienie, zapalenie, hemodializa.

Summary **Background.** The aim of the study was to evaluate the nutritional status and aggravation of inflammatory processes in hemodialysis patients.

Material and methods. The population consisted of 83 patients (45 men and 38 women, age 55 ± 16 years) on hemodialysis for 55 ± 59 months. Nutritional and inflammatory status were analysed applying the Malnutrition Inflammation Score (MIS).

Results. Mean MIS value was 6.1 ± 3.0 pts. Malnutrition and inflammation status corresponding to MIS score ≥ 8 pts was found in 22.9% of patients. 60% of patients on hemodialysis for over 4 years match the MIS score over 8 pts. Patients with MIS score ≥ 8 pts were characterized by significantly lower BMI ($p < 0.0005$), lower frequency of patients with BMI below 20 kg/m² ($p = 0.0002$) and total cholesterol below 3.5 mmol/l ($p = 0.04$). The average haemoglobin level below 11 g/dl achieved during the last 12 months was noticed in 55.4% of patients receiving weekly 132 U/kg of erythropoiesis stimulating factors – ESA (in conversion on epoetin dose). In patients with high MIS values normal blood haemoglobin concentrations were observed both with low and high ESA doses.

Conclusions. 1. The frequency of malnutrition and inflammation status is increasing with time on hemodialysis therapy. 2. A few patients with severe malnutrition and inflammation are characterised by resistance to erythropoiesis stimulating factors.

Key words: malnutrition, inflammation, hemodialysis.

Wstęp

Stan niedożywienia i przewlekłego zapalenia często występuje u pacjentów hemodializowanych. Przyczyną stanu zapalnego w tej grupie chorych upatruje się w samej przewlekłej chorobie nerek przebiegającej z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej, która jest przyczyną między innymi zwiększonego stresu oksydacyjnego i karbonylowego, obniżonego poziomu antyoksydantów oraz podwyższonego stężenia cytokin prozapalnych. Również obecność przetoki tętniczo-żylnnej lub cewnika, kontakt krwi z błoną dializacyjną i płynem dializacyjnym nasilają stan zapalny [1]. Nie bez wpływu pozostają również choroby współwystępujące, w tym choroba niedokrwienna serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca oraz choroby układowe (np. toczeń trzewny), AIDS.

Przyczyną niedożywienia poza współistniejącym stanem zapalnym i chorobami przewlekłymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia, choroba nowotworowa, cukrzyca, AIDS) jest również zmniejszona podaż białka i kalorii w diecie i zwiększona podstawowa przemiana materii [2]. Ocenia się, że niedożywienie występuje u około 25% pacjentów dializowanych [3].

Zespół niedożywienia i zapalenia wydaje się główną przyczyną oporności na erytropoetynę, przyspieszonego rozwoju miażdżycy, obniżonej wydolności fizycznej i jakości życia oraz wysokiej śmiertelności i chorobowości pacjentów hemodializowanych [1].

Celem niniejszej pracy była ocena stanu odżywienia i zapalenia przy użyciu skali Malnutrition Inflammation Score oraz ocena aktywności fizycznej u pacjentów hemodializowanych.

Materiał i metody

Badania wykonano u 83 (45M, 38K, wiek 55 ± 16 lat, BMI $24,4 \pm 4,1$ kg/m²) spośród 92 pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami w stacji dializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. Chorzy byli leczeni nerkozastępczo przez 55 ± 59 miesięcy. Do badania nie kwalifikowano chorych z ostrymi zakażeniami. Przyczynami niewydolności nerek były: kłębuszkowe zapalenie nerek ($n = 33$), nefropatia nadciśnieniowa ($n = 10$), torbielowatość nerek – ADPKD ($n = 9$), nefropatia cukrzycowa ($n = 7$), nefropatia śródmiąższowa ($n = 6$), nefropatia niedokrwienna ($n = 1$), amyloidoza ($n = 1$) oraz przyczyny nieznane ($n = 16$). Wszystkich chorych hemodializowano 3 razy w tygodniu przez 4–5 go-

dzin. 74 pacjentów spośród 83 było leczonych czynnikami stymulującymi erytropoezę (w tym 23 darbepoetyną i 51 epoetyną alfa lub beta). Dawki stosowanej darbepoetyny przeliczono na dawkę równoważną epoetylinie, stosując przelicznik 1 mg darbepoetyny = 200U epoetyliny.

Narzędziem badawczym była ankieta Malnutrition Inflammation Score (MIS) [3], która jest modyfikacją ankiety Subjective Global Assessment of Nutrition (SGA) stosowanej u pacjentów chirurgicznych z chorobami przewodu pokarmowego. Ankieta (tab. 1) składa się z 4 części, w których każdy element oceniany jest w skali od 0 do 3 pkt. Część A zawiera dane z wywiadu i historii choroby: zmianę suchej masy ciała (po zakończonej dializie) w okresie ostatnich 6 miesięcy, subiektywną ocenę apetytu, objawów żołądkowo-jelitowych, ocenę mobilności, występowanie chorób przewlekłych (choroba niedokrwienna serca, niewydolność mięśnia sercowego, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba nowotworowa), jak również czas dializoterapii. Część B zawiera elementy z badania fizykalnego oceniające zanik podskórnej tkanki tłuszczowej (grubość fałdu skórno mierzonego na ścianie klatki piersiowej w linii pachowej przedniej z użyciem fałdomierza) oraz zaniki mięśniowe (oceniane u wszystkich pacjentów na podudziach przez jedną osobę). Część C odnosi się do wskaźnika BMI (stosunek średniej masy ciała w kg z 10 pomiarów wykonanych po dializie do wzrostu wyrażonego w metrach). Część D to wartości parametrów laboratoryjnych: stężenie albumin w surowicy oraz całkowita zdolność wiązania żelaza przez osocze (TIBC). Całkowity wynik stanowił sumę 10 podpunktów (maksymalnie 30 pkt).

Ocenę regularnej aktywności fizycznej przeprowadzono za pomocą ankiety zawierającej pytania o jej częstość (co najmniej przez 30 min bez przerw 2–3 razy w tygodniu).

U pacjentów analizowano ponadto wyniki wybranych badań laboratoryjnych: stężenia hemoglobiny we krwi z ostatnich 12 miesięcy, albumin w surowicy, cholesterolu całkowitego, TIBC i białka C-reaktywnego (CRP). Z analizy wykluczono wartości CRP > 40 mg/dl.

Analizę statystyczną wykonano, opierając się na programie STATISTICA 6.0 PL (StatSoft) z wykorzystaniem testów χ^2 , Manna-Whitneya i tau Kendalla. Wyniki przedstawiono jako średnie wraz z odchyleniem standardowym (SD).

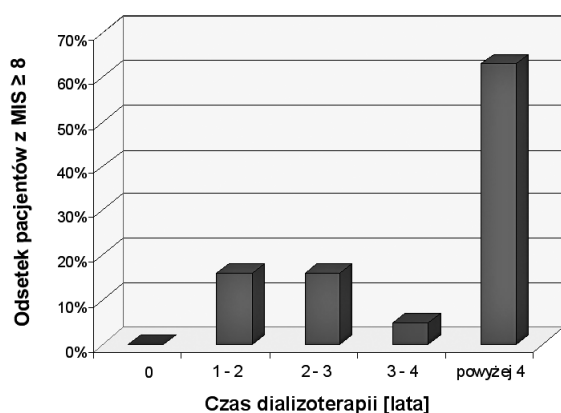
Wyniki

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2. W analizowanej grupie u 10,8% chorych stwierdzono BMI poniżej 20 kg/m². Stężenie

Tabela 1. Ankieta Malnutrition Inflammation Score (MIS)

Malnutrition Inflammation Score (MIS)			
(A) Anamneza			
1 – Zmiany suchej masy ciała po zakończonej dializie w okresie 6 miesięcy:			
0 Brak spadku masy ciała albo spadek < 1 kg	1 mała utrata masy ciała (≥ 1 kg, ale < 2 kg)	2 utrata powyżej 2 kg, ale < 5%	3 utrata wagi > 5%
2 – Żywnienie:			
0 Dobry apetyt i brak pogorszenia wzorców żywieniowych	1 pobór pokarmów stałych nieco poniżej normy	2 umiarkowany całkowity spadek spożycia aż do diety całkowicie płynnej	3 niskokaloryczne płyny aż do głodzenia
3 – Objawy żołądkowo-jelitowe:			
0 Brak objawów i bardzo dobry apetyt	1 łagodne objawy, słaby apetyt lub okazjonalnie nudności	2 okazjonalnie wymioty lub umiarkowane objawy żołądkowo-jelitowe	3 częsta biegunka/wymioty albo ciężki jadłowstręt
4 – Mobilność:			
0 Normalna aktywność fizyczna bez odczuwania zmęczenia	1 okazjonalnie problemy z samodzielnym wykonywaniem podstawowych czynności higienicznych albo częste odczuwanie zmęczenia	2 stałe problemy z samodzielnym wykonywaniem podstawowych czynności higienicznych (np. pójście do łazienki)	3 chory leżący; mała bądź żadna aktywność fizyczna
5 – Choroby współistniejące, włączając liczbę lat dializoterapii:			
0 Mniej niż 1 rok dializoterapii i poza tym zdrowy	1 dializowany od 1. roku do 4 lat, lub łagodne choroby współistniejące (wyłączając MCC*)	2 dializowany > 4 lat, lub umiarkowane choroby współistniejące (włączając jedną jednostkę spośród MCC*)	3 każda ciężka choroba współistniejąca, lub co najmniej 2 choroby współistniejące spośród MCC*
(B) Badanie fizykalne			
6 – Zaniki podskórnej tkanki tłuszczowej (klatka piersiowa):			
0 brak	1 łagodne	2 umiarkowane	3 znaczne
7 – Zaniki mięśni (podudzia):			
0 brak	1 łagodne	2 umiarkowane	3 znaczne
(C) Wskaźnik masy ciała (BMI)			
8 – BMI = masa ciała(kg)/wzrost (m)²			
0 ≥ 20	1 18–19,99	2 16–17,99	3 < 16
(D) Badania laboratoryjne			
9 – Stężenie albumin w osoczu (g/dl):			
0 ≥ 4,0	1 3,5–3,9	2 3,0–3,4	3 < 3,0
10 – Całkowita zdolność wiązania żelaza przez osocze – TIBC (mg/dl):			
0 ≥ 250	1 200–249	2 150–199	3 < 150
Całkowity wynik = suma 10 podpunktów (0–30):			

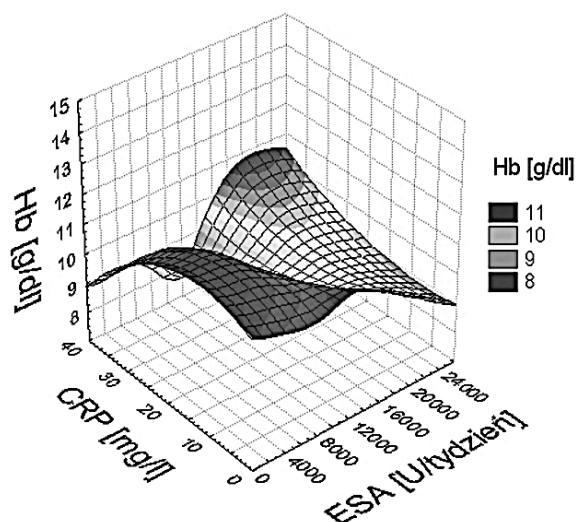
* MCC – ważne choroby współistniejące (Major Comorbid Conditions): niewydolność krążenia III lub IV klasy CCS, pełnoobjawowa postać AIDS, ciężka choroba wieńcowa, umiarkowana lub ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ciężkie neurologiczne następstwa i przerzuty nowotworowe lub stan po chemioterapii.



Rycina 1. Zależność między czasem dializoterapii a odssetkiem pacjentów, u których wartość MIS wyniosła ≥ 8 punktów

albumin w surowicy < 40 g/l stwierdzono u 84,3% badanych, natomiast stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy $< 3,5$ mmol/l tylko u 10,8% pacjentów. Średnioroczne stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl obserwowano u 55,4% badanych przy średniej łącznej tygodniowej dawce ESA wynoszącej w przeliczeniu na epoetynę 8871 U (132 U/kg m.c.).

Średnia punktacja w skali MIS wyniosła $6,1 \pm 3,0$ pkt, a maksymalna uzyskana wartość wyniosła 16 pkt. Stan niedożywienia i zapalenia odpowiadający wartości skali MIS ≥ 8 pkt stwierdzono



Rycina 2. Zależność między wartością MIS, dawką czynnika stymulującego erytropoezę (ESA) a stężeniem hemoglobiny we krwi w grupie chorych hemodializowanych

u 19 (22,9%) pacjentów. Najistotniejszy wpływ na wynik punktacji w skali MIS miały choroby współistniejące i czas dializoterapii (24,2%), stężenie albumin w surowicy (22,8%) oraz wartość TIBC (12,5%). Wśród pacjentów dializowanych powyżej 4 lat 60% uzyskało ≥ 8 pkt w skali MIS (ryc. 1). Wartość punktacji w skali MIS pozostawała w zależności odwrotnej ze stężeniem albu-

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej oraz porównanie chorych z wartością MIS (malnutrition inflammation score) co najmniej 8 i poniżej 8 pkt

Parametr	Wszyscy badani (n = 83)	MIS < 8 pkt (n = 64)	MIS ≥ 8 pkt (n = 19)	Wartość p
Chorzy z cukrzycą [n] (%)	16 (19,3)	14 (21,9)	2 (10,5)	0,44
Chorzy z chorobą niedokrwinną serca [n] (%)	11 (13,2)	6 (9,4)	5 (26,3)	0,13
BMI [kg/m ²]	24,4 \pm 4,1	25,3 \pm 3,8	21,7 \pm 4,1	0,0005
BMI < 20 kg/m ² [n] (%)	9 (10,8)	2 (3,1)	7 (36,8)	0,0002
Stężenie albumin w surowicy [g/l]	35,4 \pm 4,6	35,5 \pm 4,9	35,0 \pm 3,8	0,68
Stężenie albumin w surowicy < 40 g/l [n] (%)	70 (84,3)	53 (82,8)	17 (89,5)	0,73
Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy [mmol/l]	4,73 \pm 1,02	4,78 \pm 0,99	4,6 \pm 1,2	0,50
Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy < 3,5 mmol/l [n] (%)	9 (10,8)	4 (6,25)	5 (26,3)	0,04
Stężenie Hb we krwi [g/dl]	10,7 \pm 1,1	10,7 \pm 1,2	10,9 \pm 0,6	0,49
Stężenie Hb we krwi < 11 g/dl [n] (%)	46 (55,4)	37 (57,8)	9 (47,4)	0,59
Dawka tygodniowa ESA w przeliczeniu na epoetynę [U/kg m.c.]	132 \pm 80	125 \pm 70	154 \pm 105	0,47
TIBC [mg/dl]	246 \pm 41	247 \pm 42	242 \pm 39	0,62
Stężenie CRP w surowicy [mg/l]	15,1 \pm 25,5	13,9 \pm 23,6	19,0 \pm 31,5	0,44

min ($\tau = -0,163$; $p = 0,03$) i TIBC ($\tau = -0,206$; $p = 0,008$). Nie wykazano istotnej zależności między wartością skali MIS i stężeniem CRP w surowicy.

Grupa pacjentów z punktacją MIS ≥ 8 pkt. charakteryzowała się zmiennie niższym BMI ($p < 0,0005$), wyższym odsetkiem chorych z BMI < 20 kg/m² ($p = 0,0002$) i stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy poniżej 3,5 mmol/l ($p = 0,04$) (tab. 2). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w stężeniu albumin w surowicy, hemoglobiny we krwi u pacjentów z MIS < 8 pkt i ≥ 8 pkt. Średnia tygodniowa dawka ESA była o 23,2% wyższa u pacjentów z MIS ≥ 8 pkt, jednak różnica ta nie była znamienna statystycznie (tab. 2). W tej podgrupie chorych stężenie CRP w surowicy było wyższe o 36,7% w porównaniu z chorymi z MIS < 8 pkt, ale również ta różnica była nieznamienna statystycznie (tab. 2). Brak regularnej aktywności fizycznej deklarowało 79% pacjentów z MIS ≥ 8 pkt i 61% pacjentów z MIS < 8 pkt ($p = 0,15$).

Zależność między stężeniem hemoglobiny we krwi, dawką ESA w przeliczeniu na epoetynę i wartością MIS przedstawia rycina 2. Uwagę zwraca heterogenność badanej populacji pacjentów. Przy wysokich wartościach MIS prawidłowe stężenia hemoglobiny we krwi obserwowano zarówno przy wysokich, jak i niskich dawkach ESA. Jest to przyczyną braku znamiennej korelacji liniowej między wartością MIS a dawką ESA.

Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano, że częstość występowania stanu niedożywienia i zapalenia ocenianego na podstawie skali MIS rośnie wraz z czasem leczenia nerkozastępczego.

Ocena kliniczna stanu niedożywienia i zapalenia u pacjentów hemodializowanych wydaje się mieć istotne znaczenie praktyczne, ponieważ wartość punktacji koreluje z częstością hospitalizacji i śmiertelnością [4]. Analizowana w pracy grupa pacjentów hemodializowanych charakteryzowała się stosunkowo małym nasileniem tych zaburzeń, o czym świadczy niska średnia wartość MIS wynosząca 6,1 w 30-punktowej skali. Wartość ta odpowiada grupie chorych z dobrym apetytem w analizie przeprowadzonej przez Kalantar-Zadeha i wsp. [5]. Natomiast grupa pacjentów z wartością MIS ≥ 8 pkt odpowiada grupie ze słabym apetytem, czego odzwierciedleniem jest niższe średnie BMI i wyższy odsetek chorych z BMI poniżej 20 kg/m² i stężeniem cholesterolu całkowitego poniżej 3,5 mmol/l.

W naszym badaniu największy wpływ na uzyskaną punktację w skali MIS miały: choroby współistniejące oraz czas dializoterapii, zanik podskórnej tkanki tłuszczowej, stężenie albumin i TIBC w surowicy. Nie wykazano natomiast istotnego związku między nasileniem stanu zapalnego ocenianego na podstawie stężenia CRP w surowicy i wartością MIS. Zależność taką ($r = 0,41$; $p < 0,01$) wykazał twórca skali MIS Kalantar-Zadeh [4]. Jednak nie wszystkim badaczom udało się potwierdzić istnienie tej zależności [6, 7]. Przyczyną tych rozbieżności może być zróżnicowanie badanych populacji pacjentów hemodializowanych i niewielki odsetek chorych z ciężkim niedożywieniem wśród badanej przez nas grupy.

Znaczne nasilenie niedożywienia i stanu zapalnego powoduje również pogorszenie jakości życia i jest istotną przyczyną depresji u chorych hemodializowanych [7]. W przeprowadzonym badaniu nie oceniano ani jakości życia chorych, ani nasilenia stanu depresji, stwierdzono natomiast nieco niższą aktywność fizyczną u pacjentów z MIS wynoszącą co najmniej 8 pkt, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów dotyczącymi jakości życia u chorych z bardziej nasilonym niedożywieniem i stanem zapalnym.

Niedożywienie i zapalenie może być również przyczyną niedokrwistości odpornej na leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA) u chorych dializowanych [8]. Akgul i wsp. [6] opisali dodatnią korelację między wartością MIS i dawką epoetyny w przeliczeniu na kilogram masy ciała ($r = 0,544$; $p < 0,0001$) w grupie 88 pacjentów hemodializowanych. W analizowanej grupie nie udało się jednak wykazać podobnej zależności. Natomiast przeprowadzona analiza wielowymiarowa wskazuje na duże zróżnicowanie wrażliwości na ESA wśród chorych hemodializowanych. U części chorych z wysokimi wartościami MIS dobre wyrównanie niedokrwistości udaje się utrzymać przy niewielkich dawkach ESA, natomiast u innych pacjentów dawka ESA musi być znacznie większa (nawet 400 U/kg m.c. tygodniowo w przeliczeniu na epoetynę).

Podsumowanie

W niniejszej pracy wykazano, że częstość występowania stanu niedożywienia i zapalenia rośnie wraz z czasem leczenia nerkozastępczego oraz że nie u każdego chorego ze znacznie nasilonym stanem niedożywienia i zapalenia ocenianym na podstawie skali MIS obserwuje się oporność na czynniki stymulujące erytropoezę.

Piśmiennictwo

1. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864–883.
2. Morais AA, Silva MA, Faintuch J et al. Correlation of nutritional status and food intake in hemodialysis patients. *Clinics* 2005; 60: 185–192.
3. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507–1519.
4. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A Malnutrition-Inflammation Score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251–1263.
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister Ch et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299–307.
6. Akgul A, Bilgic A, Sezer S et al. Effect of protein-energy malnutrition on erythropoietin requirement in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2007; 11: 198–203.
7. Bilgic A, Akgul A, Sezer S et al. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2007; 17: 381–388.
8. Kwack C, Balakrishnan VS. Managing erythropoietin hyporesponsiveness. *Semin Dial* 2006; 19: 146–151.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Francuska 20/24

40-027 Katowice

Tel.: (032) 255-26-95

E-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.10.2008 r.

Po recenzji: 21.12.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

ORIGINAL PAPERS • PRACE ORYGINALNE

Ocena audiologiczna pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy

Audiological evaluation of patients with thyroid gland dysfunction

MARIA ZALESSKA-KRĘCICKA^{1, A, D}, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA^{2, A, B, D},
ALEKSANDRA SKRZYPEK^{1, B-F}, MONIKA MORAWSKA-KOCHMAN^{1, B-D, F},
KATARZYNA GRUNA-PELCZAR^{1, B, D-F}

¹ Katedra i Klinika Otolaryngologii i Chirurgii Głowy i Szyi Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Tomasz Kręcicki

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Hormony tarczycy odgrywają główną rolę w regulacji procesów metabolicznych organizmu. Objawy kliniczne działania nadmiaru i niedoboru hormonów tarczycy ze strony różnych narządów zostały dobrze poznane, natomiast nadal mało jest danych w piśmiennictwie na temat wpływu zaburzeń funkcji tarczycy na narząd słuchu. Wyniki tych nielicznych prac są wciąż niejednoznaczne.

Cel pracy. Celem pracy była ocena wpływu stwierdzonych zaburzeń hormonalnych tarczycy na funkcjonowanie narządu słuchu.

Materiał i metody. Zbadano 90 chorych, hospitalizowanych z powodu zaburzeń funkcji tarczycy w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu. U 18 chorych stwierdzono chorobę Gravesa-Basedowa, u 51 stwierdzono niedoczynność tarczycy, w tym u 35 na tle choroby Hashimoto, u 11 po leczeniu radiojodem i u 5 po strumektomii z powodu wola guzowatego. U każdego chorego przeprowadzono pełne badanie laryngologiczne, audiometrię tonalną, impedancyjną oraz rejestrację produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka (DPOAE). Wyniki badań audiologicznych porównano z wynikami badań laboratoryjnych (stężenie w surowicy krwi: TSH, fT₃ i fT₄).

Wyniki. Stwierdzono dodatnią zależność między progmem słuchu w przewodnictwie powietrznym i kostnym a stężeniem TSH w zakresie średnich częstotliwości. Odwrotna zależność dotyczyła hormonów fT₃ i fT₄. Przewodnictwo kostne wydaje się parametrem czulszym niż przewodnictwo powietrzne. W badaniu rejestracji DPOAE zaobserwowano związek między stężeniami hormonów a wartością DPOAE w zakresie średnich częstotliwości składowej F₁ w wypadku TSH i wyższych częstotliwości w odniesieniu do fT₃ i fT₄, analogicznie do badania audiometrycznego.

Wnioski. Zaburzenia funkcji tarczycy mają ograniczony wpływ na stan narządu słuchu. Audiometria tonalna i rejestracja otoemisji akustycznych mogą mieć zastosowanie w monitorowaniu stanu narządu słuchu u osób z dysfunkcją tarczycy. Pacjenci z zaburzeniami funkcji tarczycy powinni podlegać okresowej kontroli audiologicznej.

Słowa kluczowe: niedosłuch, badania audiologiczne, schorzenia tarczycy, hormony tarczycy.

Summary **Background.** Thyroid hormones play fundamental role in controlling metabolic processes of human organism. Although clinical symptoms of hyperthyroidism and hypothyroidism have already been thoroughly investigated, it is still little known about the influence of thyroid disorders on hearing apparatus. Moreover the results of few reports referring to this problem are rather ambiguous.

Objectives. The aim of this study is an estimation of the effects of thyroid disorders on functioning of human hearing apparatus.

Material and methods. 90 patients admitted to the hospital because of thyroid disorders (18 patients with established diagnosis of Graves' disease and 51 patients with hypothyroidism: 35 patients with Hashimoto's thyroiditis, 11 patients who have previously undergone radioiodine therapy and 5 patients after surgical treatment performed because of nodular goiter) underwent full ENT physical examination, subsequently the function of the middle ear in each patient was evaluated with pure tone audiometry, tympanometry and otoacoustic emissions. The results of audiological testing were compared with serum TSH, fT₃ and fT₄ levels.

Results. There was a statistically significant correlation between the threshold of hearing by air and bone conduction and serum thyroid stimulating hormone (TSH) level. The higher serum TSH level, the more elevated threshold of hearing and the greater hearing loss. A reversed correlation was observed between serum fT₃ and fT₄ levels and

air and bone conduction thresholds. Similar concurrence was reported between serum thyroid hormones levels and otoacoustic emissions.

Conclusions. Thyroid disorders have a limited impact on functioning of hearing apparatus. Pure tone audiometry and otoacoustic emissions may be applied in monitoring of auditory functions in patients with thyroid disorders.

Key words: hearing loss, hearing tests, thyroid diseases, thyroid hormones.

Wstęp

Hormony tarczycy wpływają na wszystkie komórki organizmu i regulują wiele procesów metabolicznych. Decydują o nasileniu podstawowej przemiany materii, regulują wzrost tkanek, dojrzewanie ośrodkowego systemu nerwowego i pobudzają dojrzewanie kośćca.

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego wzrostu, dojrzewania i różnicowania komórek. W stanach nadczynności i niedoczynności tarczycy dochodzi do zmian metabolicznych we wszystkich narządach i tkankach, w tym także w układzie nerwowym i narządach zmysłów [1].

Najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy jest przewlekłe, autoimmunologiczne zapalenie typu Hashimoto. Rzadziej występuje wtórna niedoczynność tarczycy.

Nadczynność tarczycy może być wynikiem procesu immunologicznego – choroby Gravesa-Basedowa lub następstwem wola guzowatego toksycznego [1].

Wciąż mało jest danych w piśmiennictwie na temat wpływu zaburzeń funkcji tarczycy na narząd słuchu i głosu [2]. Informacje o wpływie hipotyreozy na narząd słuchu są wciąż niejednoznaczne.

Cel pracy

Celem tej pracy była ocena audiologiczna chorych z zaburzeniami funkcji tarczycy oraz zbadanie wpływu zaburzeń hormonalnych na narząd słuchu.

Materiał i metody

Przebadano 90 chorych (82 kobiety i 8 mężczyzn), konsultowanych z powodu zaburzeń funkcji tarczycy w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu. Średnia wieku badanych wynosiła 48,9 lat (zakres 20–84 lata). U wszystkich badanych pacjentów potwierdzono zaburzenia funkcji tarczycy. U 18 chorych stwierdzono chorobę Gravesa-Basedowa z tyreotoksykozą, u 51 stwierdzono niedoczynność tarczycy: u 35 na tle choroby Hashimoto, u 11 po leczeniu

radiodemem, u 5 po strumektomii z powodu wola guzowatego. Poziom stężenia przeciwciał antyperoksydazowych – anty TPO u 26 osób był znacząco podwyższony i średnio wynosił 1031 UI/ml. U 21 osób stwierdzono wole guzowate z eutyreozą.

U każdego przeprowadzono badanie laryngologiczne, audiometrię tonalną i impedancyjną oraz rejestrację produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka (DPOAE). Grupę kontrolną stanowili pacjenci Katedry i Kliniki Otolaryngologii hospitalizowani z powodu schorzeń krtani, którzy nie podawali w wywiadzie osłabienia słuchu oraz chorób uszu.

Wyniki badań audiologicznych porównano z wynikami badań laboratoryjnych: poziom stężenia w surowicy krwi: TSH, fT₃ i fT₄.

Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Statistica 7.1, wykonując test χ^2 , test korelacji tau Kendalla, korelacji porządku rang Spearmana, Kruskala-Wallisa przy założeniu poziomu istotności $p < 0,05$.

Wyniki

U 46 osób (51%) na podstawie audiogramu tonalnego stwierdzono niedosłuch czuciowo-nerwowy (niewielki do średniego stopnia). Stwierdzono istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmiany progu słyszenia w zależności od stężenia TSH, fT₃ i fT₄ we krwi (tab. 1).

Potwierdzono zależność progu słuchu dla przewodnictwa powietrznego od stężenia TSH w surowicy dla poszczególnych częstotliwości bodźców dźwiękowych dla ucha prawego i lewego (tab. 2 i 3). Przy wyższym stężeniu TSH w surowicy zaobserwowano wyższy próg słuchu w przewodnictwie powietrznym.

Zaobserwowano odwrotną zależność progu słuchu i fT₃ przy częstotliwości bodźca 4000 Hz obustronnie oraz dla fT₄ przy częstotliwości bodźca 250, 3000 i 4000 Hz dla przewodnictwa powietrznego w uchu prawym. Próg słuchu był tym wyższy, im niższe było stężenie fT₃ lub fT₄ w surowicy (tab. 2 i 3).

Podobnym zależnościom podlegał próg słuchu oznaczany dla przewodnictwa kostnego (tab. 4). Próg przewodnictwa kostnego był tym wyższy, im wyższe było stężenie TSH w surowicy. Próg

Tabela 1. Wyniki audiometrii tonalnej – wartości średnie progu słuchu w przewodnictwie kostnym i powietrznym UP – ucho prawe, UL – ucho lewe, brak – nie uzyskano w trakcie rejestracji. Kursywą zaznaczono zmiany skorelowane ze stężeniem TSH, tłustym drukiem zaznaczono zmiany skorelowane ze stężeniem fT_3 i fT_4

Średni próg słuchu (dB)	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	1500 Hz	2000 Hz	3000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
UP – przewodnictwo powietrzne	21,3	17,8	13,85	15,75	14,36	19,39	19,14	28,35	28,13
UL – przewodnictwo powietrzne	20,29	18,74	12,7	13,57	12,93	15,39	18,10	26,51	25,11
UP – przewodnictwo kostne	brak	4,77	4,19	brak	5,99	brak	7,32	brak	brak
UL – przewodnictwo kostne (dB)	brak	4,94	4,13	brak	6,62	brak	8,29	brak	brak

Tabela 2. Istotne statystycznie zależności między stężeniami TSH, fT_3 i fT_4 a progiem słuchu w przewodnictwie powietrznym – ucho prawe. Korelacja tau Kendalla. Zaznaczone korelacje są istotne z $p < 0,05$

Para zmiennych	N ważnych	Tau Kendalla	Z	Poziom p
TSH&UPp1000	77	0,163971	2,11021	0,034840
TSH&UPp2000	77	0,199501	2,56747	0,010244
TSH&UPp3000	44	0,387591	3,70850	0,000208
TSH&UPp4000	77	0,298741	3,84463	0,000121
TSH&UPp8000	77	0,190619	2,45316	0,014161
fT_3 &UPp4000	41	-0,301933	-2,78086	0,005422
fT_4 &UPp3000	27	-0,270368	-1,97835	0,047889
fT_4 &UPp4000	47	-0,234310	-2,32278	0,020191

Tabela 3. Statystycznie istotne zależności między stężeniami TSH, fT_3 i fT_4 a progiem słuchu w przewodnictwie powietrznym – ucho lewe. Korelacja tau Kendalla. Zaznaczone korelacje są istotne z $p < 0,05$

Para zmiennych	N ważnych	Tau Kendalla	Z	Poziom p
TSH&ULp250	77	0,174298	2,24312	0,024889
TSH&ULp2000	77	0,181672	2,33802	0,019386
TSH&ULp3000	46	0,309547	3,03342	0,002418
TSH&ULp4000	77	0,191920	2,46991	0,013515
TSH&ULp8000	77	0,156948	2,01983	0,043401
fT_3 &ULp250	41	-0,220910	-2,03462	0,041889
fT_3 &ULp4000	41	-0,255195	-2,35039	0,018754

słuchu dla przewodnictwa kostnego był zależny od stężenia fT_3 w uchu prawym dla częstotliwości bodźca 1000 i 4000 Hz, a w uchu lewym tylko dla 4000 Hz. Zależność od stężenia fT_4 zaobserwowano obustronnie dla częstotliwości 2000 Hz, ponadto w uchu prawym dla bodźca 1000 Hz, a w uchu lewym dla 2000 Hz. Próg słuchu oznaczony w przewodnictwie kostnym był tym wyższy, im niższe było stężenie hormonów (tab. 4).

W rejestracji DPOAE istniały także istotne statystycznie zależności między stężeniami hormonów TSH, fT_3 , fT_4 we krwi a wynikami rejestracji otoemisji akustycznych w zakresie średnich częstotliwości składowej F_1 (tab. 5). Wartości stwierdzone przedstawiono w tabeli 6.

W badaniach audiometrii impedancyjnej płaską krzywą tympanometryczną odnotowano u 2 pacjentów.

Dyskusja

U osób cierpiących na przewlekłe schorzenia układowe występują zmiany degeneracyjne w uchu wewnętrznym [1]. Dotychczas nie określono jednoznacznie związku między zaburzeniami czynności tarczycy a stanem narządu słuchu. Opisano kilka zespołów chorobowych, w których niedosłuch towarzyszył wrodzonym zaburzeniom funkcji tarczycy.

Tabela 4. Istotne statystycznie zależności między stężeniami TSH, fT_3 i fT_4 a progiem słuchu w przewodnictwie kostnym – ucho prawe i lewe. Korelacja tau Kendalla. Zaznaczone korelacje są istotne z $p < 0,05$

Para zmiennych	N ważnych	Tau Kendalla	Z	Poziom p
TSH&UPk500	76	0,164175	2,09847	0,035864
TSH&UPk1000	76	0,192726	2,46340	0,013763
TSH&UPk2000	76	0,210206	2,68682	0,007214
TSH&UPk4000	76	0,297737	3,80563	0,000141
TSH&ULk500	76	0,167500	2,14096	0,032278
TSH&ULk1000	76	0,198261	2,53415	0,011272
TSH&ULk2000	76	0,194170	2,48185	0,013070
TSH&ULk4000	76	0,252284	3,22465	0,001261
fT_3 &UPk1000	41	-0,289941	-2,67041	0,007576
fT_3 &UPk4000	41	-0,232740	-2,14358	0,032066
fT_3 &ULk4000	41	-0,241419	-2,22352	0,026181
fT_4 &UPk1000	47	-0,262987	-2,60706	0,009132
fT_4 &UPk2000	47	-0,202669	-2,00912	0,044525
fT_4 &UPk4000	47	-0,235147	-2,33107	0,019749
fT_4 &ULk2000	47	-0,206488	-2,04697	0,040661

Tabela 5. Istotne statystycznie zależności między stężeniami TSH, fT_3 i fT_4 a rejestracją otoemisji akustycznych DPOAE. Korelacja tau Kendalla. Zaznaczone korelacje są istotne z $p < 0,05$

Para zmiennych	N ważnych	Tau Kendalla	Z	Poziom p	P – dokł. jednostr.
TSH&3327Hz UP	68	-0,209599	-2,52743	0,011490	—
TSH&1640Hz UP	68	-0,186797	-2,25246	0,024293	—
fT_3 &6654Hz UL	37	0,252252	2,19725	0,028002	—
fT_4 &4686Hz UL	42	0,213287	1,99018	0,046571	—

Tabela 6. Wyniki otoemisji akustycznej – produktów nieliniowych ślimaka, wartości średnie dla badanych częstotliwości F_1

Ucho	6654 Hz	4686 Hz	3327 Hz	2343 Hz	1640 Hz	1171 Hz	843 Hz	609 Hz
prawe	13,46	12,99	14,37	11,38	11,22	9,87	2,25	2,00
lewe	12,45	13,41	13,95	12,21	10,78	10,61	3,83	3,55

W badanej przez nas grupie 90 chorych (57%) cierpiało na niedoczynność, a 20% na nadczynność gruczołu tarczowego. U 20% pacjentów zdiagnozowano chorobę Gravesa-Basedowa, u 39% chorobę Hashimoto.

Na podstawie badań audiologicznych u 51% chorych stwierdzono niedosłuch czuciowo-nerwowy od niewielkiego do średniego stopnia.

W piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat zaburzeń słuchu występujących w schorzeniach gruczołu tarczowego u dorosłych. Większość informacji dotyczy niedosłuchów i zespołów wad występujących u dzieci [4]. Przykładem jest zespół Pendreda, w którym niedosłuch czuciowo-nerwowy towarzyszy zaburzeniom metabolizmu jodu i obecności wola [5]. Poszerzenie wodociągu przedsionka, bardzo często spotykane w zespole Pendreda, może mieć związek z zaburzeniami homeostazy endolimfy [6]. Głębokość

niedosłuchu może być zmienna w poszczególnych rodzinach obciążonych mutacją genu pendryny [7].

Innym zespołem, łączącym wrodzoną niedoczynność tarczycy oraz głuchotę czuciowo-nerwową jest zespół Johansen-Blizzard [8].

Badania ultrastrukturalne narządu Cortiego w modelu zwierzęcym w niedoczynności tarczycy wykazują zaburzenia anatomiczne błony narkrywkowej oraz stereocilii komórek rzęsatek. U zwierząt z mutacjami genów *Pax8* lub pojedynczego genu na chromosomie 12, a także ludzkim genie oksydazy 2 *DUOX2*, współlistniejącymi ze znaczną niedoczynnością tarczycy, nie rozwijają się komórki zewnętrzne w podstawnych częściach ślimaka [9–12]. Myszy z mutacją genu *Pax8* nie rozwijają struktur pęcherzykowych tarczycy, stanowią idealny model zwierzęcy do prześledzenia skutków wrodzonej niedoczynno-

ści tarczycy. U większości myszy z tej grupy stwierdzone są anomalie w zakresie struktur ucha zewnętrznego i wewnętrznego. Dojrzewanie ucha wewnętrznego jest opóźnione w stosunku do myszy z eutyreozą. Przez wczesną postnatalną substytucję tyroksyną słuch u zmutowanych myszy prawie całkowicie się normalizował. Stopień zaburzeń strukturalnych wzrastał wraz z opóźnieniem wprowadzenia substytucji tyroksyną [10].

W badaniach Debruyne i wsp. przeprowadzonych wśród dzieci z wrodzoną niedoczynnością gruczołu tarczowego niedosłuch stwierdzono u 20% pacjentów. Był to najczęściej niedosłuch czuciowo-nerwowy w zakresie wysokich częstotliwości [8]. Protezowania narządu słuchu wymagało 11% pacjentów [13].

Zarówno tarczycy, jak i ślimak są pochodzenia ektodermalnego, co może częściowo tłumaczyć łączne występowanie wrodzonej niedoczynności tarczycy i niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Dokładna patogenezą zaburzeń słuchu u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy nie jest w pełni wyjaśniona. Rovet i wsp. wykazali dodatnią korelację między opóźnieniem wdrożenia substytucji T_4 (do 3 tygodni) a upośledzeniem słuchu w badaniu noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. Upośledzenie słuchu występowało częściej u dzieci, u których rozpoczęto leczenie substytucyjne dopiero w trzecim tygodniu życia. U dzieci poddanych leczeniu L-tyroksyną do drugiego tygodnia życia słuch rozwijał się prawidłowo. Prawdopodobnie rozwój anatomiczny ślimaka zależny od hormonów tarczycy trwa do trzeciego tygodnia życia dziecka [14, 15].

W badaniach słuchu u dzieci z terenów o dużym deficycie jodu, u których stosowano suplementację jodu, stwierdzono obniżenie progu słuchu [16, 17]. Badano wpływ niedoboru tyrozyny u dorosłych, kwalifikowanych do tyreoidektomii. Mimo podniesionych poziomów hormonu tropowego przysadki nie stwierdzono zmian w narządzie słuchu [18]. Podobne badania wykonano u pacjentów z obrzękiem śluzakowatym. Nie stwierdzono u nich poprawy słuchu na skutek leczenia [19].

W niektórych doniesieniach podawana jest poprawa słuchu po zastosowaniu leczenia niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto [20]. Kazyistyczne doniesienie opisuje przypadek nagłego pogorszenia słuchu w przebiegu hipokaliemii tyreotoksycznej [21]. W naszym materiale nie spotkaliśmy się z tak drastycznym pogorszeniem słuchu w przebiegu nadczynności tarczycy.

W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku stwierdzono zależność progu słuchu od stężenia TSH. Wraz ze wzrostem stężenia TSH

w surowicy, a więc wraz z nasileniem niedoczynności tarczycy, próg słuchu również podnosił się w sposób istotny statystycznie. Odwrotny związek wykazano dla zależności między progami słuchu a stężeniem fT_3 i fT_4 . Oznaczenie przewodnictwa kostnego wydaje się parametrem czulszym niż przewodnictwo powietrzne. Zależności istotne statystycznie między stężeniami hormonów a wynikami DPOAE stwierdzono tylko w zakresie średnich częstotliwości składowej F_1 w wypadku TSH i wyższych częstotliwości w odniesieniu do fT_3 i fT_4 , analogicznie do tych stwierdzanych w badaniu audiometrycznym. Nie stwierdzono istotnych zaburzeń w badaniach tympanometrycznych.

Narozny i wsp. podkreślają związek między nagłym czuciowo-nerwowym upośledzeniem słuchu (SSHL) a niskim stężeniem TSH w surowicy, który ma być także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w tym schorzeniu [22]. Spotykane przypadki odbiorczego niedosłuchu u osób z chorobą Hashimoto mogą być wywołane zaburzeniami przewodnictwa w obrębie drogi słuchowej spowodowanych pniową lokalizacją zmian encefalopatycznych [23].

Opisuje się wpływ schorzeń autoimmunologicznych tarczycy na narząd słuchu. Pacjenci w eutyreozie, ale z wysokim poziomem przeciwciał antyperoksydazowych, nie wykazywali zmian w audiometrii tonalnej, impedancyjnej i DPOAE. Jednak w badaniach słuchowych potencjałów wywołanych zaobserwowano zmiany w przewodnictwie w nerwie słuchowym i pniu mózgu. Ponadto zakres zaburzeń był skorelowany dodatnio z poziomem przeciwciał w surowicy [24].

W naszych badaniach zaobserwowano zmiany w DPOAE w zależności od stanu czynnościowego gruczołu tarczowego.

Wnioski

1. Zaburzenia funkcji tarczycy mają ograniczony wpływ na stan narządu słuchu.
2. Audiometria tonalna i rejestracja otoemisji akustycznych są metodami, które mogą znaleźć zastosowanie w monitorowaniu stanu narządu słuchu u osób z dysfunkcją tarczycy.
3. Próg słuchu dla przewodnictwa kostnego, oznaczany w audiometrii tonalnej jest czulszym wskaźnikiem osłabienia słuchu u pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy.
4. Pacjenci z zaburzeniami funkcji tarczycy powinni podlegać okresowej kontroli audiologicznej.
5. W praktyce lekarza rodzinnego wskazana jest systematyczna kontrola narządu słuchu u chorych z zaburzeniami funkcji tarczycy ze

względu na mogące wystąpić pogorszenie słuchu i szumy uszne. Kontrola audiometryczna wskazana jest co najmniej raz w roku – audiogram tonalny.

6. W uzasadnionych wypadkach opiekę nad pacjentem powinna prowadzić poradnia audiologiczna.

7. Wskazane jest poinformowanie pacjenta o konieczności stosowania profilaktyki, tj. unikania hałasu, ograniczenie do niezbędnego minimum leków ototoksycznych, leczenie nieżytów nosa.

Piśmiennictwo

- Kokot F (red.). *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 7. Warszawa: PZWL; 2001: 817–838.
- Pruszewicz A (red.). *Foniatria kliniczna*. Wyd. 1. Warszawa: PZWL; 1992: 170–171.
- Nowak K, Banaszewski J, Dabrowski P i wsp. Tinnitus in systemic diseases. *Otolaryngol Pol* 2002; 56(2): 213–216.
- Meyerhoff EL. The thyroid and audition. *Laryngoscope* 1976; 86(4): 483–489.
- Glaser B. Pendred syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1(Suppl. 2): 199–204.
- Korniszewski L. *Niedosluch w zespołach wad*. W: Śliwińska-Kowalska M (red.). *Audiologia kliniczna*. Wyd. 1. Łódź: Mediton; 2005; 51: 403–411.
- Napiontek U, Borck G, Müller-Forell W et al. Intrafamilial variability of the deafness and goiter phenotype in Pendred syndrome caused by a T416P mutation in the SLC26A4 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov; 89(11): 5347–5351.
- Peters HL, Bankier A. Lipomatous myelomeningocele, athyrotic hypothyroidism and sensorineural deafness. *J Med Genet* 1998; 35: 948–950.
- O'Malley BW Jr, Li D, Turner DS. Hearing loss and cochlear abnormalities in the congenital hypothyroid (hyt/hyt) mouse. *Hear Res* 1995 Aug; 88(1–2): 181–189.
- Christ S, Biebel UW, Hoidis S et al. Hearing loss in athyroid pax8 knockout mice and effects of thyroxine substitution. *Audiol Neurootol* 2004 Mar–Apr; 9(2): 88–106.
- Johnson KR, Marden CC, Ward-Bailey P et al. Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation in the mouse dual oxidase 2 gene, *Duox 2*. *Mol Endocrinol* 2007 Jul; 21(7): 1593–1602.
- Knipper M, Zinn C, Maier H et al. Thyroid hormone deficiency before the onset of hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. *J Neurophysiol* 2000 May; 83(5): 3101–3112.
- Debruyne F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Bastijns P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology* 1983; 22(4): 404–409.
- Peters HL, Bankier A. Lipomatous myelomeningocele, athyrotic hypothyroidism and sensorineural deafness. *J Med Genet* 1998; 35: 948–950.
- Rovet J, Walker W, Bliss B et al. Long term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; 128: 776–782.
- Azizi F, Mirmiran P, Hedayati M et al. Effect of 10 yr of the iodine supplementation on the hearing threshold of iodine deficient schoolchildren. *J Endocrinol Invest* 2005 Jul–Aug; 28(7): 595–598.
- Soriguer F, Millón MC, Muñoz R et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000 Nov; 10(11): 991–999.
- Mra Z, Wax MK. Effects of acute thyroxine depletion on hearing in humans. *Laryngoscope* 1999 Mar; 109(3): 343–350.
- Parving A, Parving HH, Lyngsøe J. Hearing sensitivity in patients with myxoedema before and after treatment with l-thyroxine. *Acta Otolaryngol* 1983 Mar–Apr; 95(3–4): 315–321.
- Gawron W, Pośpiech L, Noczyńska A, Klempous J. Two cases of hearing loss following Hashimoto disease. *Wiad Lek* 2002; 55(7–8): 478–482.
- Moriyama K, Nozaki M, Kudo J et al. Sudden deafness in a man with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Jpn J Med* 1988 Aug; 27(3): 329–332.
- Narożny W, Kuczkowski J, Mikaszewski B. Thyroid dysfunction-underestimated but important prognostic factor in sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2006: 135, 6.
- Pośpiech L, Gawron W, Orendorz-Frączkowska K. *Uszkodzenia słuchu w chorobach neurologicznych i ogólnoustrojowych*. W: Śliwińska-Kowalska M (red.). *Audiologia kliniczna*. Wyd. 1. Łódź: Mediton; 2005: 337–344.
- Gawron W, Pośpiech L, Noczyńska A, Orendorz-Frączkowska K. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 Jan; 17(1): 27–32.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Maria Zalesska-Kręcicka

Katedra i Klinika Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi AM

ul. Borowska 213 budynek K

50-556 Wrocław

Tel.: 668 324-025

E-mail: ola_skalar@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2008 r.

Po recenzji: 18.12.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Immersja wodna w czasie porodu i poród w wodzie

Water immersion in labour and birth in water

WOJCIECH GUZIKOWSKI^{1, 2, A, E, G}

¹ Samodzielny Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Opolu – Oddział Patologii Ciąży z Blokiem Porodowym

Ordynator: dr n. med. Wojciech Guzikowski

² Instytut Położnictwa Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Dyrektor Instytutu: dr n. med. Wojciech Guzikowski

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Rodzenie w wodzie jest w głównej mierze działaniem położniczym, wykorzystującym korzystne właściwości wody. Duży wpływ na rozpowszechnienie się tej formy porodu ma zwiększająca się popularność porodów w wodzie i oczekiwania rodziców. Głównymi korzystnymi czynnikami porodu w wodzie są: łagodzenie bólu, łatwiejsze przyjmowanie dowolnej pozycji, skrócenie czasu porodu, relaksacja mięśni miednicy i krocza, a dla noworodka płynne przejście ze środowiska macicznego, z płynu owodniowego, do wody oraz złagodzenie „szoku porodowego”. Główne obawy wynikają z teoretycznego ryzyka wystąpienia u rodzącej zakażenia, a u noworodka możliwości aspiracji wody i infekcji. Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie ma dziś podstaw, aby zniechęcać kobiety do wyboru porodu w wodzie. Jednakże obowiązkiem położnika kwalifikującego do porodu w wodzie jest poinformowanie rodzącej o zaletach takiego porodu, ale także o czynnikach ryzyka tak, aby mogła podjąć w pełni świadomą decyzję.

Słowa kluczowe: immersja wodna, poród w wodzie.

Summary Water birth is primarily an obstetrical procedure, which has become popular because of rising interest and expectation of parents. The considerable perceived benefits of water birth include less painful uterine contractions, shorter labour, ease of movements, relaxation of pelvic and perineal muscles, less need of pharmacological medication. For the baby it means a smooth transition from the uterine environment (amniotic fluid) to the water and lesser birth shock. However, there are some fears concerning a theoretical risk of infection in mother and to the newborn, i.e. rare but clinically significant risk of respiratory problems (including water aspiration) and waterborne infections. Taking into consideration the current literature data, there are no grounds to discourage women to choose labouring in water. However, an obstetrician qualifying to water birth is obliged to inform the mother about the benefits and risks of such procedure, in order to enable her to make a conscious decision.

Key words: water immersion, water birth.

Wstęp

W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1985 r. podkreślono prawo kobiety do wyboru odpowiedniej formy opieki okołoporodowej. Zalecenia WHO wskazują, że to do kobiety ciężarnej powinien należeć wybór odpowiedniej metody porodu, co uwarunkowane jest m.in. czynnikami socjokulturowymi, emocjonalnymi i psychologicznymi. W ostatnich latach coraz częściej spotykamy się z pragnieniem rodziców, aby ich dziecko rodziło się w sposób łagodny i naturalny. Do takich współczesnych metod, mających często historyczne uwarunkowania, należą: poród rodzinny, poród w pozycji wertykalnej, porody na kole porodowym, poród w wodzie [1].

Rys historyczny

Na całym świecie i w każdej epoce wodzie przypisywano duchowe, medyczne i terapeutyczne właściwości. Według ustnych przekazów w wodzie rodziły kobiety w starożytnym Egipcie, Indianki w Panamie, Maorysi na terenach Nowej Zelandii. W popularnym niemieckim podręczniku medycyny, wydanym na przełomie XIX i XX wieku, zalecenia postępowania w przypadku trudnego porodu obejmowały naprzemiennie kąpiel w wodzie o temperaturze ciała i 3-minutową kąpiel w zimnej wodzie.

Poród w wodzie opisano po raz pierwszy w 1805 r. we Francji na łamach *Annales de la Société de Médecine Pratique de Montpellier*, gdy

rodząca po dwóch dniach nieskutecznego porodu weszła w celu odpoczynku do gorącej wody i wkrótce potem w niej urodziła [2].

W 1960 r. w Moskwie Igor Charkowski, instruktor pływania, zaczął popularyzować porody w wodzie. Do 1986 r. asystował przy ponad 1000 porodów w wodzie. Uważał on, że mniejsza różnica ciśnień może działać ochronnie na mózg płodu, nie przedstawił jednak żadnych dowodów na potwierdzenie tej hipotezy [3].

W 1962 r. Michel Odent w szpitalu w Pithiviers we Francji zauważył, że rodzące w czasie porodu chętnie brały prysznic lub kąpiel i poród u tych kobiet był łatwiejszy, bardziej komfortowy, mniej bolesny i skuteczniejszy [4]. W 1980 r. odbył się pierwszy poród w wodzie w USA (The Family Birth Center California). Michael Rosenthal, fundator ośrodka, uważał, że poród w wodzie to „przyjemność rodzenia w bardziej instynktowny i fizjologiczny sposób”. W 1993 r. w połowie ośrodków w Anglii zainstalowano specjalne wanny do porodu [5]. W Polsce pierwszy poród w wodzie przeprowadził Tadeusz Laudański w Klinice Perinatologii IGP AM w Łodzi 1 czerwca 1996 r. [6], drugi – Ryszard Poręba w Klinice Położnictwa i Ginekologii ŚAM w Tychach 28 stycznia 1997 r. Porody w wodzie w opolskim Szpitalu Ginekologiczno-Położniczym i Noworodków rozpoczęto w listopadzie 2000 r.; do stycznia 2007 r. odbyło się 140 porodów w immersji wodnej oraz 33 porody w wodzie; nie stwierdzono w trakcie tych porodów powikłań.

Czynniki przemawiające za wykorzystaniem środowiska wodnego do odbycia porodu

Ciało ludzkie zanurzone w wodzie aż po szyję odczuwa 90% zmniejszenie wagi [7]. Tak zwany „wypór wody” (prawo Archimedesesa) powoduje, że ciało człowieka zachowuje się tak, jakby jego masa była kilkanaście razy mniejsza. Odczucie lekkości sprawia rodzącym wielką ulgę, szczególnie że pozwala w łatwy sposób przyjąć różne pozycje. Powszechnie twierdzi się, że występuje szybszy przebieg pierwszego okresu porodu, chociaż brak na to jednoznacznych dowodów. Wysiłek fizyczny związany z parciem w II okresie porodu wymaga mniejszego zużycia energii, rozluźnienie mięśni szkieletowych powodują większą podatność kroczka na rozciąganie i eliminuje zabieg episiotomii kwestionowany w prowadzonej od kilku lat akcji medialnej „Rodzić po ludzku” [8].

Immersja wodna (od łac. *immergo* – zanurzam) sprzyja równomiernemu rozprowadzeniu krwi po całym organizmie [9]. W następstwie działania wysokiego ciśnienia hydrostatycznego wody dochodzi do przemieszczenia krwi żyłnej

z zanurzonych w wodzie części ciała do klatki piersiowej i z żył obwodowych do prawego przedsionka. W związku z tym rekomendowane jest zanurzenie rodzącej tylko do pępka.

Zrozumienie procesów termoregulacji i hemodynamiki w zależności od temperatury środowiska wodnego, w którym przebywa rodząca, ma istotne znaczenie w prowadzeniu porodu w wodzie. Dotyczy to zarówno rodzącej, jak i płodu. Zachowania stałej temperatury wody 37°C musi być bezwzględnie przestrzegane. Ciepła kąpiel wpływa na rozszerzenie naczyń obwodowych, wzrost lepkości krwi, spadek ciśnienia tętniczego krwi matki, wtórnie obniża się przepływ maciczno-łożyskowy – ma to szczególne znaczenie przy temperaturze powyżej 37°C i dłuższym niż 30 minut przebywaniu w wodzie [10].

Temperatura płodu jest o 0,5°C wyższa od temperatury matki. Wzrost temperatury może powodować rozszerzenie naczyń mózgowych płodu, co w następstwie zwiększa zapotrzebowanie płodu na tlen. Przebywanie rodzącej w wodzie o temperaturze powyżej 37°C uniemożliwia trawienie ciepła, ciepłota zaczyna narastać. Naczynia obwodowe rozszerzają się, co powoduje zmiany w dystrybucji krwi i możliwe zmniejszenie przepływu przez łożysko [11, 12].

Krótsze okresy immersji wodnej (do 30 minut) powodują obniżenie napięcia podstawowego mięśnia macicy i wydłużenie przerwy między skurczami; poprawia się więc przepływ maciczno-łożyskowy i wzrasta utlenowanie tkanek płodu. Spostrzeżenia te potwierdzają badania wykazujące istotnie statystycznie wyższe wartości parametrów utlenowania krwi płodu. Ciepłe kąpiele wodne korzystnie wpływają na napięcie autonomicznego układu nerwowego, objawiając się działaniem przeciwbólowym, likwidując stany nadwrażliwości czuciowej czy zwiększonego napięcia mięśniowego. Ciepła kąpiel zmniejsza odczuwanie bólu, działa uspokajająco i relaksująco. Może to wynikać również ze zmniejszenia siły ciężenia, zmniejszenia uwalniania amin katecholowych oraz zwiększenia wytwarzania endorfin i oksytocyny [13–15]. Poprawę przepływów maciczno-łożyskowych próbuje się wykorzystać w leczeniu hipotrofii płodowej i nadciśnieniu w ciąży [16].

Podczas immersji wodnej dochodzi do znacznej supresji układu renina–aldosteron–angiotensyna oraz wazopresyny; wywołuje to diurezę i natriurezę, skutecznie zmniejszają się obrzęki i obniża się ciśnienie tętnicze krwi [10, 17, 18].

Aspekty wyboru przez rodziców porodu w wodzie

Wiele rodzących kobiet uważa, że zanurzenie się w wodzie podczas porodu ułatwia relaksację,

łagodzi ból i zmniejsza dyskomfort podczas silnych skurczów; w rezultacie maleje zapotrzebowanie na leki oraz zmniejsza się częstość interwencji położniczych [19, 20].

Rodzenie w wodzie przemawia do wielu rodziców jako sposób na zmniejszenie stresu porodowego noworodka, wynikającego ze zmiany środowiska. Przejście ze środowiska macicznego do środowiska zewnętrznego z głośnymi dźwiękami, niższą niż w łonie matki temperaturą, osłabiającym światłem oraz nagłym przestawieniem się na samodzielne oddychanie odbywa się ze stopniowym przystosowywaniem się do nowych warunków.

Aspekty kliniczne związane z porodem w wodzie

Kwalifikacja do porodu:

- 1) ciąża małego ryzyka – chęć rodzenia w ten sposób,
- 2) ciąża pojedyncza trwająca dłużej niż 37 tygodni,
- 3) przed rozpoczęciem immersji wodnej należy wykonać 30-minutowy zapis KTG,
- 4) odpływający płyn owodniowy przezroczysty w czasie nie dłuższym niż 24 godziny,
- 5) możliwość stałego monitorowania podstawowych parametrów matki i płodu (pomiar u rodzącej: RR, tętna, częstości oddechów, temperatury ciała – wzrasta średnio o 0,3°C),
- 6) prawidłowa biocenoza pochwy.

Przeciwwskazania do porodu:

- 1) zakażenia u matki ogólne i skórne (zakażenie wirusem opryszczki, dodatnie wyniki badania w kierunku WZW typu B i C, HIV),
- 2) choroby układu krążenia,
- 3) wysokie lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi,
- 4) ciężka niedokrwistość,
- 5) nieprawidłowy zapis kardiologiczny,
- 6) patologie położnicze: krwawienie z dróg rodnych (łożysko przodujące), przebyte cięcie cesarskie, makrosomia płodu, nieprawidłowe położenie płodu, niezadowolający postęp porodu.

Aby zapewnić bezpieczny poród w wodzie należy spełnić następujące warunki:

1. Immersję wodną rozpoczyna się przy rozwarciu szyjki macicy 4–5 cm i jej zgładzeniu (przy mniejszym rozwarciu szyjki macicy może dojść do osłabienia siły i częstości skurczów macicy).
2. Poziom wody do wysokości pępka.
3. Temperatura wody powinna wynosić 37°C, powietrza co najmniej 26–27°C.
4. W I okresie porodu czas przebywania w wodzie nie może przekraczać 30 min. Ponowna immersja po 30 minutach przerwy. Przebywa-

nie w wodzie powyżej 2 godzin może zmniejszyć skuteczność skurczów macicy.

5. Wskazany ciągły nadzór kardiologiczny stanu płodu – osłuchiwanie czynności serca płodu co 10 minut oraz okresowo badanie kardiologiczne (najlepiej telemetrycznie z użyciem wodoszczelnej sondy).
6. Analiza czynników ryzyka wystąpienia dystocji barkowej (przedłużanie się II okresu porodu). Pobyt w wannie może utrudnić działanie położnicze w tym trudnym i nagłym stanie położniczym.
7. Podczas immersji wodnej powinna istnieć możliwość stałej wymiany wody (głowica do automatycznych cykli płukania, filtry bakteryjne, stabilizator temperatury).
8. Czas przebywania noworodka pod wodą powinien wynosić 30–60 sekund, a po wydobyciu na powierzchnię (potylicą ku górze) odpepnienie powinno nastąpić po dalszych 1–20 sekundach. W przypadku ciasnego owinięcia pępowiny wokół szyi płodu należy po zaklemowaniu przecięć pępowinę pod wodą. Nie jest możliwe zachłyśnięcie się wodą noworodka, uzasadniają to następujące przesłanki:
 - opóźnione działanie stresowych czynników zewnętrznych daje gwarancję, że inicjacja pierwszych wdechów nastąpi po wydobyciu noworodka z wody (mechanizmy prowadzące do pierwszych wdechów i adaptacji układu oddechowego noworodka; działanie czynników środowiskowych: zimno, światło, hałas, wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla po zakleszczeniu pępowiny);
 - otrzymanie prawidłowej ilości krwi umożliwia również ułożenie noworodka poniżej poziomu macicy;
 - nie ma uzasadnienia na czekanie z odpepnięciem do momentu ustania tętnienia pępowiny; po porodzie dochodzi do skurczu macicy w rejonie łożyska, co wstrzymuje w nim wymianę gazową, a pulsowanie pępowiny spowodowane jest krążeniem u płodu;
 - w badaniach na owcach stwierdzono, że urodzone pod wodą, nawet po odpepnięciu nie aspirowały pierwszych wdechów, dopiero wydobyte ponad powierzchnię wody i owiew nozdrzy zimnym powietrzem inicjował oddech.
9. Nacięcie krocza może odbyć się pod wodą.

Odent, opierając się na pracach Purvesa, twierdzi, że nie ma niebezpieczeństwa zachłyśnięcia się wodą [4]. Purves opisał rolę chemoreceptorów występujących w tętnicach szyjnych – są one bardzo aktywne w czasie porodu i inicjują pierwszy płacz dziecka. Kompresja klatki piersiowej płodu, jaka występuje w kanale rodym, jest także czynnikiem powstrzymującym go od wykonania wdechu [21–27].

10. Poród popłodu powinien odbywać się nad wodą lub po wypuszczeniu wody.

Czy przebywanie w wodzie może wpływać na przebieg trzeciego okresu porodu?

Rozszerzenie łóżyska naczyniowego, zmniejszenie napięcia mięśniówki spowodowane przez ciepło może teoretycznie wywołać zwiększenie krwawienia. Jednak w praktyce problem ten nie jest zauważany, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia poporodowego [28, 29]. Większość autorów uważa, że trzeci okres porodu należy prowadzić poza wodą, ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia zatorowości wodnej.

11. Optymalne dla porodu w wodzie byłoby środowisko soli fizjologicznej, jednak z przyczyn praktycznych nie stosuje się izotonicznych roztworów NaCl (długi okres rozpuszczania kilku kilogramów soli).

Ryzyko związane z porodem w wodzie

Z porodem w wodzie wiąże się teoretyczne ryzyko wystąpienia u matki, jak i u noworodka zakażenia [30–33]. Większość autorów wyklucza związek immersji wodnej z infekcjami u noworodków i z zapaleniem błony śluzowej macicy [34, 35]. Spełnienie następujących wymogów w znaczący sposób może zapobiegać infekcjom: stała wymiana wody, filtry bakteryjne, dodawanie środków odkażających do wody, monitorowanie bakteriologiczne – wymazy bakteriologiczne z wanny i armatury, opróżnienie dolnego odcinka przewodu pokarmowego z mas kałowych, odpływanie płynu owodniowego w czasie krótszym niż 24 godziny (niektórzy autorzy twierdzą, że obecność smółki nie zwiększa ryzyka wystąpienia infekcji). Ważnym zagadnieniem jest ocena wpływu badania przez pochwę na wzrost ryzyka infekcji. Część doniesień zaleca badanie przez pochwę w wodzie, oceniające postęp porodu, natomiast w większości prac problem ten nie jest poruszany. Niewykluczone, że drobnoustroje bytujące na skórze, w pochwie, w okolicy krocza mogą wnikać przez pochwę do macicy, a także zakażać płód. Wnikanie wody do pochwy zależy od kilku czynników, takich jak: ciśnienie wewnątrz pochwy, ciśnienie hydrostatyczne wody oraz pozycja ciała kobiety. Zakażenie macicy ciężarnej należy do rzadkości, mimo że pochwę kolonizują

liczne drobnoustroje. W badaniu dotyczącym problemu wnikania wody do pochwy u kobiet w zaawansowanej ciąży nie stwierdzono w trakcie 20-minutowej kąpieli obecności wody w pochwie w warunkach prawidłowych (woda zabarwiona jodkiem potasu – ocena barwy tamponu w pochwie). Wiadomo jednak, że drobnoustroje z pochwy przenikają do macicy w przypadkach pęknięcia błon płodowych, a nawet przy ich nienaruszonej ciągłości (infekcja wstępująca). W związku z tym należy założyć, że woda wnikająca do pochwy może ułatwiać ten proces [35, 36].

Zakończenie

Poród w wodzie jest dobrze przyjmowany przez kobiety, które go przeszły i chciałyby one w przyszłości urodzić w ten sam sposób. Kobiety często chcą rodzić w wodzie, ponieważ oczekują porodu naturalnego. Zapominają jednak, że poród w wodzie nie jest naturalny dla ludzi. Rodzenie w wodzie jest w głównej mierze działaniem położniczym, spowodowanym zwiększającą się popularnością porodów w wodzie, oczekiwaniami rodziców. Kobiety w dalszym ciągu będą się domagać rodzenia w wodzie i do nich będzie należała decyzja, w jaki sposób mają rodzić.

Poród w wodzie pozostaje nadal procedurą kontrowersyjną [37]. Satysfakcja rodzących nie może być wskaźnikiem efektywności metody, ale też należy wziąć pod uwagę prawo kobiet do decydowania o metodzie porodu. W tej sytuacji szczególne znaczenie mają: doświadczenie kliniczne, zapewnienie najlepszej pomocy ze strony doświadczonego personelu medycznego oraz preferencje pacjentki. U podstaw nieufności przeciwników porodów w wodzie leży problem rozpoczęcia oddychania. Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie ma dziś podstaw, aby zniechęcać kobiety do wyboru porodu w wodzie.

Obowiązkiem położnika kwalifikującego do porodu w wodzie jest poinformowanie rodzącej o zaletach takiego porodu, ale także o czynnikach ryzyka – tak, aby mogła podjąć w pełni świadomą decyzję. Dalsza analiza powinna dotyczyć, obok wcześniej opisanych, także innych nie mniej ważnych zagadnień, jak: ocena konieczności monitorowania elektronicznego rytmu serca płodu, amniotomii oraz powtarzanych okresowo badań przez pochwę w trakcie porodu w wodzie.

Piśmiennictwo

1. Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia: *Poród nie jest chorobą*. Materiały Konferencji Naukowej: „Potrzeby kobiet – potrzeby nowoczesnego położnictwa”. Warszawa 1977: 14–15.
2. Embry M. *Observation sur un accouchement terminé dans le bain*. Ann Soc Med Pract Montpellier 1805; 5: 13.
3. Daniels K. Water baby: experiences of water birth. *Birtlf* 1988; 15: 106–107.

4. Odent M. Birth underwater. *Lancet* 1983; II: 1476–1477.
5. Mackay MM. Use of water in labor and birth. *Clin Obst Gyn* 2001; 44: 733–749.
6. Laudański T. *Poród w wodzie*. Materiały Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Postępy w perinatologii i ginekologii”. Łódź 1997: 31–34.
7. Edlish R. Bioengineering principles of hydrotherapy. *J Burn Care Rehabil* 1987; 8: 580–584.
8. Brown L. Therapeutic effects of bathing during labor. *J Nurse Midwifery* 1982; 1: 13–16.
9. Otfinowska A, Skibicka G. Bardziej po ludzku. *Gazeta Wyborcza* 1996: 269, 19.
10. Doniec-Ulman I. Water immersion included endocrine alterations in women with EPH gestosis. *Clin Nephrol* 1987; 28: 51–55.
11. Power GG. Biology of temperature: the mammalian fetus. *J Devel Physiol* 1989; 12: 295–302.
12. Cefalo RC. The effects of maternal hyperthermia on maternal and fetal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 687–694.
13. Grudzińska M, Nowakowski M, Laudański T. Ocena parametrów równowagi kwasowo-zasadowej we krwi naczyń pępkowych noworodków urodzonych z porodów podwodnych. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 66–70.
14. Laudański T. Hydroterapia w perinatologii. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 77–83.
15. Machura M, Sipiński A, Sioma-Markowska U. Udział położnej w zastosowaniu nowych technik porodowych. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 84–87.
16. Kubicki J, Guzikowski W, Kowalczyk D i wsp. Immersje wodne w leczeniu hipotrofii płodowej. *Gin Pol* 2006; (Supl. 90).
17. Katz V, Ryder R, Cefalo R et al. A comparison of bed rest and immersion for the treatment of the edema of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 2: 147–151.
18. Goodlin R, Hoffman K, Williams N et al. Shoulder-out immersion in pregnant women. *J Perinat Med* 1984; 12: 173–177.
19. Cammu H, Classen K, Van Wettere I et al. To bathe or not to bathe during the first stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 468–472.
20. Church L. Water birth: One birthing center’s observations. *J Nurse Midwifery* 1989; 34: 165–170.
21. Wrońska B, Skotnicka A. Uwagi i spostrzeżenia w prowadzeniu porodu w wodzie. *Klin Perinat Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 119–124.
22. Purves MJ. The effects of hypoxia in the newborn lamb before and after denervation of the carotid chemoreceptors. *J Physiol* 1966; 185: 60–77.
23. Purves MJ. Chemoreceptors and their reflexes with special reference to the fetus and newborn. *J Devel Physiol* 1981; 3: 21.
24. Laudański T. Hydroterapia w perinatologii. *Klin Perin Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 77–83.
25. Rzepka R, Rzepka K i wsp. Analiza wyników położniczych porodu w immersji wodnej. *Klin Perin Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 102–108.
26. Sipiński A, Poręba R, Włodarz A et al. Wpływ porodu w immersji wodnej na stan noworodka. *Klin Perin Ginekol* 2002; (Supl. XXV): 109–114.
27. Messini S, Tagliaferri T. Water birth clinical and practical advice. *Minerva Ginecol* 2002; 54(4): 349–353.
28. Pinette MG, Wax J, Wilson E. The risks of underwater birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1211–1215.
29. Coombs R, Spiby H, Stewart P et al. Water birth and infections in babies. *Br Med J* 1994; 309: 1089.
30. Hawkins S. Water vs conventional births: infection rates compared. *Midwifery*, 1995; 11: 38–40.
31. Marchant S, Alderiece F, Ashurst H et al. Labor and birth in water. National variations in practice. *Br Med J* 1996; 8: 408–430.
32. Zimmerman R, Huch A, Huch R. Water birth – is it safe? *J Perinat Med* 1993; 21: 5–11.
33. Cammu H, Classen K, Van Watteren J. I having a warm bath during labor useful? *J Perinat Med* 1992; 20: 104.
34. Erikson M, Ladfors L, Mattson L et al. Warm tub bath during labor. A study of 1385 women with prelabor rupture of the membranes after 34 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 7: 642–644.
35. Petrikovsky B, Schneider E. Underwater birth: A more natural approach to delivery? *Female Patient* 1997; 22: 32–34.
36. Milner J, Pastorek J. The microbiology of prom. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 739–757.
37. Cluett ER. *Immersion in water in pregnancy, labour and birth*. RCOG/Royal College of Midwives – Joint statement No.1. Cochrane database Syst Rev 2006.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Guzikowski
Samodzielny Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem
ul. Reymonta 8
45-066 Opole
Tel.: (077) 454-54-01
E-mail: habibi48@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2008 r.

Po recenzji: 18.12.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Mechanizm tworzenia i diagnostyka
chłonkotoku do jamy opłucnej

Mechanism of production and diagnostics of the chylothorax

GRZEGORZ KACPRZAK^{A, D, E, F}, JERZY KOŁODZIEJ^{A, D}Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Ośrodka: prof. dr hab. med. Jerzy Kołodziej**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Wylew chłonki do jamy opłucnej (*chylothorax*) jest zjawiskiem dość rzadkim w porównaniu z pozostałymi rodzajami i przyczynami płynu w jamie opłucnej. *Chylothorax* jest potencjalnie zagrażającym życiu zaburzeniem mogącym wywołać głębokie oddechowe, krążeniowe, odżywcze i immunologiczne konsekwencje. Celem pracy jest przedstawienie mechanizmów gromadzenia się chłonki w jamie opłucnej, chorób, w przebiegu których występuje, badań diagnostycznych mających na celu wykrycie i różnicowanie chłonki od pseudochłonki oraz sposobu leczenia.

Słowa kluczowe: chłonkotok, VATS, pleurodeza.

Summary Chylothorax occurs rather rarely in comparison with other reasons of pleural fluid formation. Chylothorax poses potentially a threat to life which may cause deep respiratory, circulatory, nutritive, immunological consequences. The aim of this study is presenting the mechanism of lymph accumulation in a pleural cavity, diseases which lead to chylothorax, diagnostic procedures which allow to differentiate lymph and pseudo lymph, and therapeutic procedure.

Key words: chylothorax, VATS, pleurodesis.

Wstęp

Wylew chłonki do jamy opłucnej (*chylothorax*) jest zjawiskiem dość rzadkim w porównaniu z pozostałymi rodzajami i przyczynami płynu w jamie opłucnej. Jego obecność należy podejrzewać w przypadku mlecznego lub mętnego wyglądu płynu z jamy opłucnej, uzyskanego w czasie punkcji jamy opłucnej. *Chylothorax* jest potencjalnie zagrażającym życiu zaburzeniem mogącym wywołać głębokie oddechowe, krążeniowe, odżywcze i immunologiczne konsekwencje [1, 2].

Fizjologia przepływu chłonki

Wchłanianie w przewodzie pokarmowym trójglicerydy zostają przekształcone i w postaci chylomikronów oraz lipoproteid o bardzo niskiej gęstości drogą naczyń chłonnych przewodu pokarmowego trafiają do zbiornika chłonki umiejscowionego na przedniej powierzchni 1. lub 2. kręgu lędźwiowego. W warunkach normalnej

diety w ciągu doby tworzy się około 1500–2500 ml chłonki. Ze zbiornika chłonka jest odprowadzana przewodem piersiowym kierującym się do klatki piersiowej. Przewód piersiowy uchodzi do żyły ramienno-głowej lewej w miejscu połączenia lewej żyły szyjnej i lewej żyły podobojczykowej. Ponadto przewód piersiowy ma liczne dodatkowe połączenia z układem żylnym. Jednokierunkowy przepływ chłonki zapewniają obecne wewnątrznaczyniowe zastawki [1, 2].

Etiologia wylewu chłonki do jamy opłucnej

Etiologia wylewu chłonki do jamy opłucnej jest niejednorodna. Przyczyny mogące doprowadzić do takiego powikłania to:

- 1) urazowe przerwanie dróg chłonnych w wyniku: urazu drażącego, tępego, jatrogennego (zabieg operacyjny na szyi lub klatce piersiowej lub zakładanie dużego wkłucia do żyły podobojczykowej); nieurazowe uszkodzenie

dróg chłonnych spowodowane uszkodzeniem ściany naczyń lub przeszkodą w prawidłowym przepływie chłonki;

- 2) zwłóknienie (gruźlica, sarkoidoza, filarioza, zapalenie trzustki, inne stany zapalne);
- 3) zakrzepica żyły podobojczykowej, żyły szyjnej wewnętrznej, żyły głównej górnej;
- 4) zmiany wrodzone lub nabyte w zakresie naczyń i węzłów chłonnych (atresia lub brak przewodu piersiowego, zaburzenia w budowie i przebiegu obwodowych naczyń limfatycznych);
- 5) nowotwory złośliwe, szczególnie z grupy chłoniaków i raków;
- 6) wylew chłonki o nieznannej przyczynie (*chylothorax idiopathicus*) [1–18].

Objawy i diagnostyka

W zależności od intensywności wycieku chłonki do śródpiersia i jamy opłucnej powikłanie może dawać skąpe objawy lub przebiegać dramatycznie podobnie do tamponady serca, tzw. chłonkowy zespół uciskowy, objawiający się wzrostem ośrodkowego ciśnienia żylnego, przyspieszeniem tętna, obniżeniem ciśnienia tętniczego, przyspieszeniem oddychania, znaczną dusznością i sinicą. Najczęstszym objawem jest duszność spowodowana obecnością płynu w jamie opłucnej. Kaszel, ból opłucnowy i gorączka są rzadkie w związku z brakiem działania drażniącego chłonki w stosunku do opłucnej. Nawet niewielkie dobowe straty chłonki, ale utrzymujące się przewlekłe i czasami połączone z zaburzeniami jej przepływu przez przewód piersiowy do układu krwionośnego, mogą doprowadzić w związku z niedoborem tłuszczów, białek, elektrolitów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach do niedożywienia i zaburzeń metabolicznych, a ze względu na ciągłe straty dużych ilości komórek jednojądrzastych (głównie limfocytów T) oraz immunoglobulin (głównie klasy A) do upośledzenia odporności i wzrostu ryzyka zakażeń [1, 3, 5, 6, 9, 11, 17].

Diagnostyka chłonkotoku nie różni się zasadniczo od diagnostyki płynu w jamie opłucnej. Badaniem fizykalnym stwierdza się osłabienie lub ściszenie szmeru pęcherzykowego, stłumienie wypuku oraz osłabienie lub zniesienie drżenia głosowego. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się obecność płynu. Badanie TK i MR klatki piersiowej wykonywane jest w celu diagnostyki podejrzewanych patologii w zakresie śródpiersia. Zasadniczą metodą diagnostyczną jest punkcja jamy opłucnej oraz badanie płynu [1, 2, 15].

Potwierdza rozpoznanie chłonkotoku przedostanie się do płynu w jamie opłucnej barwnika li-

tofilnego (błękitu Evansa) podanego doustnie z masłem lub śmietaną oraz charakterystyczne cechy płynu: mlecznobiały wygląd, brak zapachu, alkaliczny odczyn (pH 7,4–7,8), ciężar właściwy 1,012–1,025, znaczna zawartość trójglicerydów – powyżej 110 mg/dl, znaczna zawartość tłuszczów – na ogół 400–4000 mg/dl, obecność kuleczek tłuszczu, widocznych po wybarwieniu Sudanem czarnym III, pasma chylomikronów potwierdzone w elektroforezie płynu, duża liczba komórek w płynie z dominacją limfocytów, stanowiących powyżej 90% całkowitej liczby leukocytów (limfocyty od 400 do 6800/mm³). W niektórych przewlekłych chorobach opłucnej może wystąpić płyn makroskopowo podobny do chłonki. Ze względu na różnicę w postępowaniu ważne jest zidentyfikowanie płynu uzyskanego z opłucnej. Charakterystyczne cechy mleczowego wysięku opłucnej zebrali Huges i wsp. w 1997 r. (tab. 1) [1, 12, 15].

Leczenie chłonkotoku

Wylew chłonki do jamy opłucnej do dziś pozostaje trudnym klinicznym problemem, dla którego optymalne leczenie nie jest jednoznacznie ustalone. Istnieje wiele różnych metod leczenia wylewu chłonki do jamy opłucnej, które mogą być stosowane jednocześnie.

I. Metody zachowawcze [12, 15, 17, 19, 20] to: 1) leczenie spoczynkowe z wyższym ułożeniem górnej połowy ciała w celu obniżenia ciśnienia w przewodzie piersiowym; 2) powtarzane punkcje jamy opłucnej z ewakuacją chłonki; 3) stały lub okresowo przerywany drenaż ssący jamy opłucnej; 4) modyfikacje dietetyczne: dieta niskotłuszczowa, wysokobiałkowa, niskosolna, dieta ścisła z odżywianiem pozajelitowym, unikanie przewodnienia, dożołądkowe przetaczanie przez cewnik zebranej wynaczynionej chłonki; 5) przetaczanie albumin (wpływających na zmniejszenie całkowitej ilości płynu śródmiąższowego); 6) prowokacja sklejenia listków opłucnej – pleurodeza chemiczna (talk, doksycyklina); 7) podniesienie średniego ciśnienia śródopłucnowego poprzez zastosowanie: a) wentylacji mechanicznej z dodatnim końcowym ciśnieniem wydechowym rzędu 5–10 cm H₂O przy jednoczesnym zastosowaniu drenażu ssącego opłucnej, b) gimnastyki oddechowej – dmuchanie przez rurkę pod wodę; 8) radioterapia śródpiersia celem obliteracji naczyń chłonnych lub regresji zmian nowotworowych; 9) chemioterapia w przypadku nowotworów układu chłonnego.

II. Metody operacyjne [1, 3–5, 8, 10, 12–16, 19–23]: 1) klasyczna torakotomia z: a) podkłuciem miejsca wycieku chłonki w opłucnej śródpiersiowej, b) podkłuciem obu końców uszkodzo-

nego przewodu piersiowego, c) podwiązaniem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym, d) pleurodezą chemiczną, e) pleurodezą mechaniczną, f) pleurektomią, g) zaklejeniem uszkodzenia klejem fibrynowym, h) zszyciem przewodu piersiowego, i) zespoleniem przewodu piersiowego z jakąkolwiek żyłą, j) wykonaniem połączenia opłucnowo-otrzewnowego (pleuroperitoneal shunt); 2) VATS z [7, 21]: a) zaklipsowaniem miejsca wycieku chłonki w śródpiersiu, b) zaklipsowaniem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym, c) pleurodezą chemiczną (talk lub doksycyklina), d) pleurektomią, e) zaklejeniem uszkodzenia klejem fibrynowym, f) połączeniem opłucnowo-otrzewnowym. Prawie powszechnie uznane stanowisko akceptuje pierwszeństwo wstępnego leczenia zachowawczego wylewu chłonki do opłucnej [7, 9, 12, 19].

Powtarzane punkcje jamy opłucnej, które odbarczają jamę opłucnową z chłonki i są wygodne ze względu na możliwość wykonywania w warunkach ambulatoryjnych, nie są polecane ze względu na małą skuteczność. Nie spełniają podstawowego warunku, tj. szczelnego przylegania opłucnej ściennej do płucnej. Ponadto istnieje ryzyko nakłucia płuca i powstania odmy opłucnej, podziału jamy opłucnej na liczne przestrzenie, odkładania się złogów włóknika usztywniających płuca (pogrubienie opłucnej).

Właściwe leczenie zachowawcze powinno być oparte na stałym niskociśnieniowym drenażu ssącym opłucnej. Czas trwania jest sprawą dyskusyjną, ale okres 2-tygodniowy jest zupełnie bezpieczny i nie powinien przekraczać 4–6 tygodni, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju ropniaka opłucnej mimo właściwości bakteriostatycznych chłonki. Dłuższe leczenie zachowawcze jest uzasadnione u chorych, którzy nie wyrazili zgody na inne metody leczenia, w złym stanie ogólnym z dużym ryzykiem zabiegu operacyjnego, z rozpoznaniem zaawansowanego, źle rokującego procesu nowotworowego.

Spośród innych metod leczenia opisano zastosowanie wentylacji mechanicznej z dodatnim końcowym ciśnieniem wydechowym (PEEP rzędu 5–10 cm H₂O), które przez podwyższenie średniego ciśnienia śródpiętnego może spowodować tamponadę i zamknięcie uszkodzonych dróg chłonnych. Metoda ta sprzyja doprężeniu płuca, ale podnosi ciśnienie w układzie żylnym i przewodzie piersiowym, co może sprzyjać zwiększonemu wyciekowi chłonki. Tego typu wentylację stosuje się przy jednoczesnym drenażu ssącym opłucnej [15]. Wartość powyższej metody jest trudna do oceny, ponieważ w piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze doniesienia na ten temat i to o zmiennej skuteczności.

Nieskuteczność leczenia zachowawczego usprawiedliwia interwencję chirurgiczną, która

jest zalecana przy następujących wskazaniach: drenaż znacznych ilości chłonki przez więcej niż 14 dni, drenaż większy niż 1500 ml/dzień dla dorosłych przez 5 dni, wystąpienie zaburzeń metabolicznych i postępującego wyniszczenia, ze spadkiem poziomu białka i albumin w surowicy oraz limfopenią, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku lub dzieci [9, 12, 24].

Przed zabiegiem operacyjnym należy wykonać badania: TK klatki piersiowej w celu wykluczenia zmian guzowatych lub torbielowatych, limfangiografię w celu zakontrastowania miejsca wycieku chłonki z przewodu piersiowego lub braku kontrastu powyżej miejsca uszkodzenia, podanie przed operacją na 2–4 godziny diety wysokotłuszczowej z dodatkiem barwnika lipofilnego w celu ułatwienia śródoperacyjnej identyfikacji wycieku chłonki [11, 21]. Przed zabiegiem należy rozważyć prawdopodobieństwo rodzaju uszkodzenia i wybrać odpowiednią metodę leczenia. Wybór najwłaściwszej metody leczenia operacyjnego nie jest łatwy. Z praktycznego punktu widzenia w leczeniu chirurgicznym wylewu chłonki do opłucnej można polecić: podkucie miejsca wycieku chłonki z opłucnej śródpiersiowej, bezpośrednie podwiązanie obu końców uszkodzonego przewodu piersiowego, pleurodezę lub pleurektomię, lub najlepiej skojarzenie tych metod [1, 3–5, 8, 10, 12–16, 19, 21–23]. Zszycie przewodu piersiowego lub zespolenia między przewodem piersiowym a jakąkolwiek żyłą jest trudne oraz niepewne. W przypadkach chłonnokotoku pourazowego i po operacjach powinno się zaopatrzyć oba końce uszkodzonego przewodu piersiowego, ze względu na teoretyczne ryzyko zatoru powietrznego czy możliwość wstecznego wypływu chłonki. Podwiązanie przewodu piersiowego jest zawsze konieczne, jeżeli miejsce wycieku chłonki nie jest pewnie zidentyfikowane lub podejrzanę są liczne uszkodzenia przewodu piersiowego [12, 20]. Niektórzy autorzy uważają za zupełnie bezcelowe szukanie przetoki chłonnej czy preparowanie przewodu piersiowego, proponując jego podwiązanie wraz z całą otaczającą go tkanką zawartą między żyłą nieparzystą a aortą [1, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 15, 24].

Powikłania, jakie mogą wystąpić po podwiązaniu przewodu piersiowego to: niedobory pokarmowe (przynajmniej we wczesnym okresie), możliwość uszkodzenia wątroby, wyciek chłonki w niższym miejscu związany ze znacznym wzrostem ciśnienia w przewodzie piersiowym, możliwość zapalenia płuca lewego na tle zastoju chłonnego po wysokim podwiązaniu przewodu piersiowego lub jego obturacji. Po podwiązaniu prawego przewodu chłonnego: możliwość wystąpienia obrzęku chłonnego prawego górnego kwadrantu ciała, możliwość zapalenia płuca prawego na tle zastoju chłonki [19]. W większości przy-

Tabela 1. Cechy charakterystyczne mleczowego wysięku

Cecha	Pseudochłonka	Chłonnokopodobny	Chłonka
Wygląd	mleczny	mleczny	mleczny
Mechanizm	otorbiony płyn	otorbiony płyn	wyciek chłonki
Źródło opalescencji	kryształki cholesterolu	degeneracja komórek rozpad otoczki	drobiny tłuszczu
Najczęstsza przyczyna	gruźlica, zespół nerczycowy	gruźlica, nowotwór	uraz, nowotwór
Śmietankowa (kremowa) błona po odstaniu	nie	tak	tak
Przejsięcie w przezroczysty płyn po dodaniu eteru lub zasady	nie	tak	tak
Ciężar gatunkowy	1016	1012	1012
Poziom cholesterolu	wysoki	średni	niski
Poziom trójglicerydów	niski	średni	wysoki

padków podwiązanie przewodu piersiowego nie wywołuje złych następstw, ponieważ wytwarza się krążenie oboczne.

Pleurodeza lub pleurektomia stanowią rutynowe uzupełnienie zabiegu operacyjnego. W niektórych przypadkach (lymphangiomatozy lub nowotworów układu chłonnego), gdy chłonka sączy się z całej powierzchni guzowatych lub torbielowatych zmian śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, jest zasadniczą metodą leczenia [7, 15]. Pleurektomia znacznie podnosi skuteczność zabiegów operacyjnych, ale i zwiększa śmiertelność okołoperacyjną.

Postępowanie chirurgiczne w nowotworach układu chłonnego jest trudne i niepewne. W tych przypadkach usuwa się zmiany, o ile to jest możliwe, kojarzy się podkucie miejsc przecieku chłonki z podkuciem przewodu piersiowego w odcinku nadprzeponowym oraz pleurektomią lub pleurodezą. Połączenie opłucnowo-otrzew-

nowe jest metodą niekonwencjonalną i dyskusyjną stosowaną, zwłaszcza w przypadkach związanych z niedrożnością żyły czarnej górnej oraz nabytym lub wrodzonym chłonnokotoku u noworodków i niemowlaków [7]. Metoda budzi jednak wątpliwości ze względu na opisywane powikłania w postaci ostrego zapalenia otrzewnej, przewlekłego wodobrzusza, dużego wyniszczenia chorego. VATS jest mało inwazyjną metodą leczenia operacyjnego [7, 20]. Umożliwia zamknięcie miejsca wycieku chłonki lub przewodu piersiowego klipsem, wykonanie chemicznej pleurodezy lub częściowej pleurektomii, zaklejenie miejsca wycieku chłonki klejem fibrynowym. Niewielkie obciążenie i znacznie większe bezpieczeństwo dla chorego w porównaniu z klasyczną torakotomią pozwala na zarekomendowanie techniki VATS już po 2-tygodniowym okresie nieskutecznego leczenia zachowawczego.

Piśmiennictwo

- Kacprzak G, Gabrys K. Optymalizacja leczenia chirurgicznego chłonnokotoków opłucnowych. *Pol Przegl Chir* 2000; 72(4): 381–386.
- Renke R. *Chylothorax, haemothorax*. W: Droszcz W i wsp. *Choroby opłucnej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1997: 145–160.
- Bednarski Z, Krasucki H, Izdebska-Mąkosza Z. Samoistny wylew chłonki do jamy opłucnej leczony operacyjnie. *Gruźlica* 1964; XXXII: 831–834.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. Postoperative chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1361–1365.
- Cieślak R, Cerkownik L, Podolak B. Jednoczasowe obrażenie wątroby, żyły nerkowej i zbiornika chłonki w następstwie rany klutej brzucha. *Pol Przegl Chir* 1983; 55(3): 229–231.
- Davies MJ, Spt TJ. Chylothorax and wound lymphocele formation as a complication of myocardial revascularization with the internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 1156–1158.
- Graham D, McGahren E, Tribble C et al. Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1507–1512.
- Haniuda M, Nishimura H, Kobayashi O et al. Management of chylothorax after pulmonary resection. *J Am Coll Surg* 1995; 180(5): 537–540.
- Letachowicz E, Piecuch T, Biliński Z i wsp. Przypadek urazowego przerwania przewodu piersiowego. *Pol Przegl Chir* 1977; 49(6): 639–640.

10. Lopez Espadas F, Iribarren Sarrias JL, Martinez Jimenez C et al. Chylothorax secondary to blunt thoracic trauma. Report of 6 cases. *Arch Bronconeumol* 1997; 33(4): 168–171.
11. Łukasiewicz R, Kurzbauer R. Zespoły mleczowe. *Pol Przegl Chir* 1986; 58(2): 162–168.
12. Marts B, Naunheim K, Fiore A, Pennigton G. Conservative Versus Surgical Management of Chylothorax. *Am J Surg* 1992; 164: 532–535.
13. Nishiyama N, Nakatani S, Iwasa R et al. Direct approach to the site of injury of the thoracic duct in treatment of chylothorax after pulmonary resection. *Kyobu Geka* 1997; 50(11): 971–973.
14. Sarsam M, Rahman A, Deiraniya A. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 689–690.
15. Traczyk K. Wylew chłonki do jamy opłucnej (chylothorax) – przyczyny, leczenie. *Pneum Pol* 1983; 51(12): 663–668.
16. Browse NL, Allen DR, Wilso NM. Management of chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84(12): 1711–1716.
17. Wiatr E, Byszewska D, Traczyk K. Chylothorax w przebiegu chłoniaka. *Pneum Pol* 1984; 52(8): 385–390.
18. Gabryś K, Kacprzak G. Przypadek masywnego chłonkotoku do jam opłucnowych w przebiegu chłoniaka złośliwego. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 101(6): 521–523.
19. Cooper P, Paes ML. Bilateral chylothorax. *Br J Anaesth* 1991; 66: 387–390.
20. Jianjun Q, Song Z, Yin L et al. Treatment of chylothorax with elemene. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56(2):103–105.
21. Kent R, Pinson T. Thoracoscopic ligation of the thoracic duct. *Surg Endosc* 1993; 7: 52–53.
22. Jimenez CA, Mhatre AD, Martinez CH et al. Use of an indwelling pleural catheter for the management of recurrent chylothorax in patients with cancer. *Chest* 2007; 132(5): 1584–1590.
23. Nezafati MH, Soltani G, Vedadian A. Video-assisted ductal closure with new modifications: minimally invasive, maximally effective, 1,300 cases. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(4): 1343–1348.
24. Vallieres E, Shmji F, Todd T. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1006–1008.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Grzegorz Kacprzak

Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej

Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM

ul. Grabiszyńska 105

53-439 Wrocław

Tel.: (071) 33-49-419

Tel. kom.: 608 295-770

E-mail: grzegorz kacprzak@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.03.2008 r.

Po recenzji: 12.10.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Akromegalia – możliwa przyczyna pomyłek diagnostycznych w praktyce lekarza rodzinnego**Acromegaly – a possible cause of diagnostic errors in family doctor's practice**MARCIN KAŁUŻNY^{B, D-F}, MAREK BOLANOWSKI^{A, D-F}Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Akromegalia jest uogólnioną chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez łagodny gruczolak przysadki. Nieleczona prowadzi do zwiększonej umieralności, głównie z przyczyn krążeniowych. Chorzy na akromegalię w początkowej fazie, a często zaawansowanej chorobie, leczeni są przez wielu lekarzy z powodu niecharakterystycznych objawów klinicznych. Wiele wczesnych objawów akromegalii jest możliwych do stwierdzenia przez lekarza o innej niż endokrynolog specjalności. Wczesna diagnoza to zwiększenie skuteczności wyleczenia i minimalizacja powikłań choroby wynikających z nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu.

Słowa kluczowe: akromegalia, powikłania, wczesne rozpoznanie.

Summary Acromegaly is a generalized disease caused by growth hormone hypersecretion from benign pituitary adenoma. When not cured, the disease leads to increased mortality, mainly from cardiovascular disorders. Patients suffering from acromegaly in the early stage of the disease, and often in the advanced one, are treated by different physicians because of non-typical clinical symptoms. Many of recent acromegaly symptoms are to be recognized by specialists other than endocrinologists. Early diagnosis means better efficacy of the therapy and minimalization of the complications due to growth hormone excess.

Key words: acromegaly, complications, early diagnosis.

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH). Najczęstszą jej przyczyną (98% przypadków) jest gruczolak przedniego płata przysadki mózgu wydzielający GH, będący jednocześnie drugim co do częstości hormonalnie czynnym guzem przysadki [1]. Niska zachorowalność (3–4 nowe przypadki/mln mieszkańców/rok), mała częstość występowania choroby (50–70/mln mieszkańców), jak również wolny wzrost guza oraz powoli pojawiające się zmiany w wyglądzie chorych są przyczyną opóźnionego o średnio 5–10 lat rozpoznania [2, 3].

Wiele dolegliwości zgłaszanych przez chorych, a także wiele zmian biochemicznych oraz jednostek chorobowych wtórnych do nadmiernego wydzielania GH, jest traktowanych i leczonych jako choroby pierwotne. Pacjenci zaś są objęci opieką przez lekarzy wielu różnych specjalności, m.in. kardiologów, pulmonologów,

neurologów, ortopedów, diabetologów, laryngologów, stomatologów, gastroenterologów i wielu innych. Specjaliści ograniczają się do leczenia chorób z ich własnej dziedziny, pomijając często pozostałe objawy mogące sugerować nadmierne wydzielanie GH. Z tego względu lekarz rodzinny staje przed trudnym zadaniem próby połączenia wszystkich objawów i postawienia wstępnego rozpoznania lub podejrzenia akromegalii, które będzie mogło zostać potwierdzone przez endokrynologa.

Podobnie jak w wielu innych chorobach o podłożu hormonalnym, objawy akromegalii charakteryzują się małą swoistością. Kliniczne cechy tej choroby są wynikiem działania GH i jego obwodowego mediatora – insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) na tkanki, a także wpływu masy guza przysadki na leżące w jego pobliżu struktury ośrodkowego układu nerwowego. U większości pacjentów z akromegalią wi-

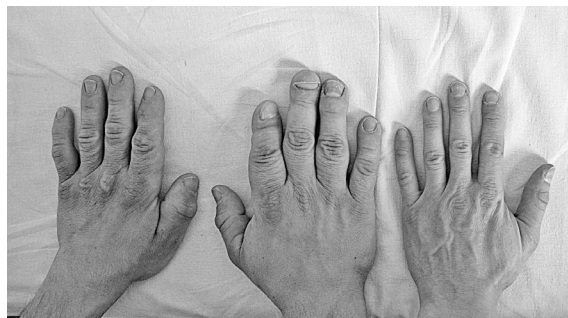
doczne są cechy powiększenia dystalnych części ciała z towarzyszącym „przerostem” tkanek miękkich, wskutek nadmiernego gromadzenia glikozaminoglikanów i kolagenu w przedziale międzykomórkowym.

Zmiana wyglądu

Do typowych zmian wyglądu należą powiększenie rąk i stóp, zmiana rysów twarzy wskutek prognatyzmu oraz nadmiernego rozwoju łuków brwiowych, guzów czołowych, pogrubienia warg, powiększenia nosa i języka (ryc. 1 i 2). Wydłużenie łuku żuchwy jest przyczyną powstania rozstępów między zębami, a następnie ich wypadania na skutek poszerzenia i pogłębienia zębodołów (ryc. 3). Nie obserwuje się natomiast zapalenia przyzębia [4]. Zmiany w wyglądzie u chorych na akromegalię są dość charakterystyczne (ryc. 1). Z ich powodu do lekarza zgłaszają się częściej kobiety niż mężczyźni, traktując objawy akromegalii jako defekty kosmetyczne („niekorzystne zmiany w urodzie”). Mężczyźni częściej wiążą zmiany w wyglądzie, zwłaszcza wzrost rąk (ryc. 2) z pracą fizyczną lub jak to określają czasami – „mężnieniem”. Niektórzy z nich są nawet paradoksalnie z tego zadowoleni. Dane histo-



Rycina 1. Typowe rysy twarzy pacjentki z akromegalią



Rycina 2. Ręce pacjenta z akromegalią i ręka lewa osoby zdrowej (po prawej)



Rycina 3. Proteza górnego łuku zębowego i rozstępy zębów dolnego łuku zębowego u pacjentki z akromegalią

ryczne wskazują, że w przeszłości, jeszcze przed zdefiniowaniem akromegalii jako choroby, wygląd chorego z akromegalią był traktowany jako zaleta – biblijny Goliat, Straż Poczdamaska [5].

Objawy nieswoiste

Podobnie jak przy wielu innych chorobach związanych z zaburzeniami hormonalnymi, w akromegalii pojawia się kilka objawów nieswoistych. Należą do nich uporczywe bóle głowy, zazwyczaj początkowo dobrze reagujące na podstawowe leki przeciwbólowe. W miarę upływu czasu wymagają jednak stosowania coraz to silniejszych leków. Wzmoczona męczliwość, osłabienie, zmniejszenie siły mięśniowej pojawiają się także w symptomatologii akromegalii [6].

Objawy skórne

U ponad 50% pacjentów dochodzi do pogrubienia skóry i wzmożonej potliwości, zwłaszcza w godzinach nocnych. Może to być mylnie interpretowane jako objawy nadczynności tarczycy, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach rytmu serca. Co więcej, w przebiegu akromegalii dochodzi do rozwoju wola, które może być (choć rzadko) nadczynne [6, 7]. Często jest to przyczyną zakończenia diagnostyki i uznania nadczynności tarczycy za przyczynę wszystkich występujących objawów, a tym samym dalszego opóźnienia rozpoznania akromegalii o kilka lat. Błędy tego typu są powszechne i zdarzają się nawet wśród endokrynologów. Sporadycznie na skórze mogą pojawić się zmiany o charakterze brodawek miękkich, rogowacenia ciemnego, a u kobiet także hirsutyzm [8].

Zaburzenia neurologiczne

Do częstszych objawów wynikających z obecności masy guza w okolicy siodła tureckiego na-

leżą bóle głowy, będące wynikiem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Jednak najczęstszymi objawami neurologicznymi, często lekceważonymi przez pacjentów oraz lekarzy, są parestezje, zaburzenia czucia dotyku, bóle, a w skrajnych przypadkach zaburzenia ruchu, zaniki mięśni rąk i przedramion, a w konsekwencji utrata funkcji ręki [6, 9]. Symptomy te są wynikiem zespołów uciskowych nerwów obwodowych określanych jako zespół kanału nadgarstka i zespół kanału nerwu łokciowego. Przyczyną ucisku na nerwy obwodowe są zniekształcenie stawów oraz gromadzenie glikozoaminoglikanów w ścięgnach. Wymienione wyżej objawy mogą być błędnie zinterpretowane i powiązane przez lekarza z zaburzeniami nerwicowo-lękowymi, neurastenią, zespołem depresyjnym lub ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kręgosłupa, które mogą wystąpić niezależnie od istnienia akromegalii. Co więcej, postawienie nawet prawidłowego rozpoznania, np. zespołu cieśni nadgarstka, u pacjenta z akromegalią bez rozpoznania pierwotnej jego przyczyny (czyli akromegalii) może narazić chorego na szybki nawrót objawów po zabiegu operacyjnym uwolnienia nerwów. Używanie zaś dobrej kontroli akromegalii przez zastosowanie właściwego leczenia operacyjnego lub/i farmakologicznego może spowodować całkowite wycofanie się lub znaczną remisję objawów zespołu uciskowego [10].

Objawy oczne

Ucisk guza na skrzyżowanie nerwów wzrokowych powoduje jedno- lub dwuskroniowe niedowidzenie połowicze, które w zależności od stop-

nia ucisku i czasu jego trwania może być odwracalne lub trwałe. Pacjenci rzadko zgłaszają zaburzenia widzenia, odbieranie bowiem bodźców świetlnych przez plamkę gęstą oraz widzenie stereotaktyczne długo pozostają nienaruszone. Obwodowe, skroniowe części pola widzenia mają stosunkowo niewielki udział w jakości widzenia. Ucisk guza nie powoduje także zazwyczaj zmniejszenia ostrości widzenia ani zmian widzenia barw. Może natomiast w przebiegu choroby pojawić się obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, będący wyrazem zaawansowanego ucisku na nerw wzrokowy przez guz. Objaw ten jest wykrywany badaniem dna oka możliwym do wykonania w praktyce lekarza rodzinnego. Jednocześnie jest to objaw alarmujący, wymagający pilnej konsultacji okulisty lub neurologa. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego każdorazowo wymaga diagnostyki, m.in. w kierunku guza mózgu (w tym przysadki mózgowej) [6].

Objawy wynikające z wtórnych niedoborów hormonalnych

Penetracja guza w kierunku pozostałej, prawidłowej części przysadki lub/i lejka przysadki u około $\frac{1}{3}$ pacjentów jest przyczyną hiperprolaktynemii, która z kolei prowadzi do mlekotoku i wtórnie, na drodze zaburzenia wydzielania gonadotropin, do zaburzeń miesiączkowania, zaburzeń erekcji, impotencji i bezpłodności [6]. Częstą patologią towarzyszącą guzom przysadki jest zaburzenie wydzielania gonadotropin niezależne od hiperprolaktynemii [11]. Do dysfunkcji przysadki w zakresie wydzielania ACTH czy TSH dochodzi znacznie rzadziej. Każdy przypadek mle-

Tabela 1. Częstość występowania ważniejszych objawów akromegalii (wg [7])

Objaw	%
Powiększenie dystalnych części ciała (zmiana rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp)	55–100
Wisceromegalia	80–90
Nadpotliwość/wilgotna skóra	50–90
Bóle stawów	35–80
Wole guzowate	35–70
Zaburzenia miesiączkowania	30–85
Choroby zębów	30–65
Zespół kanału cieśni nadgarstka	25–50
Nadciśnienie tętnicze	18–50
Zaburzenia widzenia	5–61
Upośledzona tolerancja glukozy/cukrzyca	10–70
Impotencja lub/i obniżone libido	12–46
Bóle głowy	10–40
Astenia	10–38
Mlekokot	5–36
Bezdech śródsenny	5–60
Zmiany osobowości	4–12

kotoku, zaburzeń miesiączkowania, a zwłaszcza wtórny brak miesiączki, wymagają uważnej i wnikliwej diagnostyki. Podejrzenie guza przysadki, także wydzielającego GH, nasuwa jednocześnie obecność innych objawów (tab. 1).

Objawy związane z chorobą tarczycy

U około 2/3 pacjentów występuje wola guzowata tarczycy. Jest ono najprawdopodobniej wynikiem proliferacyjnego działania IGF-1 i zazwyczaj przebiega z prawidłową czynnością tarczycy, rzadko z jej nadczynnością [6, 7]. Leczenie nadczynności tarczycy nie różni się od leczenia nadczynnego wola guzowatego. Często rozpoznanie wola guzowatego poprzedza rozpoznanie akromegalii [12]. Z tego względu przy rozpoznaniu różnicowym wola guzowatego należy uwzględnić akromegalię.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

IGF-1 posiada zdolność wiązania się z receptorem insuliny. Wprawdzie jego powinowactwo jest około 100 razy mniejsze, jednak w warunkach patologicznie wysokich stężeń może skutecznie konkurować z insuliną o miejsca wiązania na receptorze insuliny. Połączenie IGF-1 z receptorem insuliny blokuje receptor i nie wyzwala wewnątrzkomórkowego sygnału biologicznego. Efektem patofizjologicznym jest insulinooporność, a klinicznym – *prediabetes* lub cukrzyca. Pojawienie się objawów cukrzycy każdorazowo obliguje nie tylko do diagnostyki cukrzycy, lecz także po jej zdiagnozowaniu do rozpoznania różnicowego jej wtórnych przyczyn. W przypadku akromegalii skuteczne leczenie przyczynowe, zarówno operacyjne, jak i farmakologiczne, mogą spowodować remisję cukrzycy [13].

Objawy ze strony układu ruchu

Objawy reumatologiczne należą do częstych u chorych na akromegalię. Zwiększone wydzielanie GH oraz IGF-1 prowadzą do nadmiernego wzrostu jeszcze aktywnych (w zależności od wieku zachorowania) chrząstek przynasadowych oraz chrząstek pokrywających powierzchnie stawowe. Skutkuje to postępującym zniekształceniem stawów, powierzchni stawowych, powstaniem podchrzęstnych torbieli i osteofitów. Wszystkie te zmiany prowadzą do zmniejszenia stabilności i funkcjonalności stawów, także wskutek uporczywych dolegliwości bólowych. Doty-

czą one zwłaszcza stawów kolanowych, łokciowych, biodrowych i kręgosłupa [6]. Wyleczenie akromegalii przyczynia się zwykle do zmniejszenia bolesności, jakkolwiek zmiany strukturalne stawów są nieodwracalne. Bóle kręgosłupa mogą być spowodowane dodatkowo osteoporozą, wynikającą zarówno z nadmiaru GH *per se*, jak i współistniejącej niewydolności gonadotropowej przysadki mózgowej, hipogonadyzmu hipogonadotropowego (jeden ze skutków masy guza) [6].

Zniekształcenie stawów oraz gromadzenie glikozoaminoglikanów w ścięgnach może powodować neuropatię na drodze ucisku na nerwy obwodowe (zespół cieśni nadgarstka, zespół kanału nerwu łokciowego). Pojawiają się wówczas parestezje, zaburzenia czucia dotyku, bóle, a w skrajnych przypadkach zaburzenia ruchu i zaniki mięśniowe. Dolegliwości ze strony układu ruchu są główną przyczyną pogorszenia jakości życia [14]. Nierozpoznanie akromegalii i nieleczenie przyczyn będzie skutkowało brakiem efektów leczenia farmakologicznego i rehabilitacji bólów kostno-stawowych.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze jest często współistniejącym schorzeniem w akromegalii, choć nie zostało ostatecznie ustalone, czy jest ono bezpośrednio wynikiem hipersekrecji GH [6]. Zwiększenie rozmiaru opuszki aorty, jak również o wiele bardziej istotne – przerost mięśnia lewej komory oraz zaburzenia funkcji rozkurczowej serca, prowadzące do niewydolności krążenia, okazały się zależne od nadciśnienia tętniczego, a także od zwiększonych stężeń GH i IGF-1 [15, 16]. Pojawienie się objawów niewydolności krążenia (duszność wysiłkowa, obrzęki kończyn dolnych) ze stwierdzeniem powiększenia (przerostem) serca w badaniach obrazowych, z zaburzeniami funkcji o cechach restrykcji obliguje do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym akromegalii. Dodatkowymi objawami są zaburzenia rytmu serca, zazwyczaj o łagodnym charakterze [17]. Pacjenci najczęściej mówią o „nierównym biciu serca”, „szarpnięciach serca”, rzadziej „kołataniach serca”, które są wynikiem łagodnych zaburzeń rytmu (pojedynczych dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, bigeminii, napadów częstoskurczów nadkomorowych). Obserwowane arytmie są związane z pewnością z samym przerostem i niewydolnością serca, jednak nie można wykluczyć niezależnego wpływu GH i IGF-1.

U pacjentów z akromegalią obserwuje się także zwiększoną predyspozycję do dysfunkcji śród-błonka i miażdżycy [18]. Ze zwiększoną częstością występują również zaburzenia gospodarki lipidowej, będące istotnym czynnikiem ryzyka

sercowo-naczyniowego. Powikłania naczyniowe, głównie mózgowie (udary mózgu), są jedną z zasadniczych przyczyn zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6]. Zwiększona częstość występowania choroby wieńcowej w akromegalii pozostaje dyskusyjna.

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego są związane ze zmianami strukturalnymi kostnego rusztowania klatki piersiowej, mięśni oddechowych, chrząstek oraz zbudowanych z tkanek miękkich struktur dróg oddechowych. Zróżnicowany wpływ GH oraz IGF-1 na drogi oddechowe jest przyczyną pojawienia się objawów zespołu bezdechu śródśennego (ang. *obstructive sleep apnea* – OSA) [19]. Do symptomatologii tego zespołu należą bóle głowy, chrapanie, nieefektywny sen z powodu powtarzających się epizodów bezdechu, nadmierna senność w ciągu dnia. OSA jest także jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6]. Częstość występowania OSA w akromegalii (do ok. 60%) oraz częstość występowania akromegalii wśród pacjentów podejrzanych o OSA są duże [20]. Z tego względu, chcąc uniknąć pomyłek diagnostycznych, akromegalię zawsze powinno się uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zespołu bezdechu śródśennego.

Objawy ze strony układu pokarmowego

Najistotniejszym powikłaniem akromegalii ze strony przewodu pokarmowego jest rak jelita grubego. IGF-1 jest czynnikiem wzrostowym przyczyniającym się do zwiększenia powierzchni jelit oraz przerostu śluzówki jelita grubego, powstania polipów, a na ich bazie zmian nowotworowych. Zarówno objawy, jak i przebieg raka jelita grubego w akromegalii nie odbiegają od obserwowanych

przy sporadycznych przypadkach tego nowotworu [21]. Rak jelita grubego jest trzecią co do częstości przyczyną zwiększonej śmiertelności w akromegalii [6].

Do najczęstszych objawów ze strony przewodu pokarmowego w akromegalii należą zaparcia, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, rzadziej bóle brzucha, które są przyczyną rozpoznawania zespołu jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome* – IBS). Należy pamiętać, że rozpoznanie IBS wymaga nie tylko spełnienia wielu kryteriów, lecz także wykluczenia wtórnych przyczyn, w tym akromegalii [22]. Z tego też względu rozpoznanie IBS może być przyczyną pomyłki diagnostycznej.

Podsumowanie

Wymienione objawy występują z różną częstością u chorych na akromegalię i rzadko pojawiają się wszystkie jednocześnie. Do najczęściej spotykanych należą zmiany rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp, zmiany zwyrodnieniowe i bóle stawowe, wzmożona potliwość, osłabienie, zmniejszenie siły mięśniowej. U wielu osób pierwszymi objawami są wole wieloguzowate, nadciśnienie tętnicze, arytmia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które zależą głównie od intensywności hipersekcji GH i IGF-1. Choroby te mogą się pojawić jeszcze w okresie bez zmian wyglądu zewnętrznego, który uzależniony jest od czasu trwania akromegalii. Bogata symptomatologia choroby, wynikająca ze zróżnicowanego wpływu zaburzeń hormonalnych na układy, tkanki i metabolizm, sprawia, że rozpoznanie akromegalii jest trudne w warunkach praktyki lekarza rodzinnego. Rozpoznanie akromegalii jest opóźnione w stosunku do pojawienia się pierwszych objawów choroby o kilka lat. Najczęstszą przyczyną pomyłek diagnostycznych w akromegalii jest wole wieloguzowate, nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów, cukrzyca oraz zespół bezdechu śródśennego. Objawy akromegalii wraz z częstością ich występowania przedstawiono w tabeli 1.

Piśmiennictwo

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966–977.
2. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006; 82: 24–30.
3. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990; 59: 55–62.
4. Lima DL, Montenegro RM Jr, Vieira AP et al. Absence of periodontitis in acromegalic patients. *Clin Oral Investig* 2008; 12 (3): 291–294.
5. Kałużny M, Bolanowski M. Akromegalia – od mitów do faktów. *Endokrynol Pol* 2008; 59 (3): 242–244.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–152.
7. Ferone D, Resmini E, Bocca L et al. Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 207–223.

8. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24: 256–259.
9. Cutt S. Cubital tunnel syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83: 28–31.
10. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 369–373.
11. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2731–2735.
12. Gasperi M, Martino E, Manetti L et al. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240–245.
13. Jawiarczyk A, Kałużny M, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Additional metabolic effects of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in patients with active acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 571–576.
14. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2731–2739.
15. Van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 97–103.
16. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 193–199.
17. Lombardi G, Colao A, Marzullo P et al. Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide – induced growth hormone and insulin-like growth factor-I decrease in acromegaly: a prospective multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 971–976.
18. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J* 2008; 55: 853–859.
19. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 285–293.
20. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 527–532.
21. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 384–349.
22. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: something new, something borrowed, something objective. *Rev Gastroenterol Dis* 2007; 7: 97–105.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

ul. Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel.: (071) 784-27-40

E-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.03.2009 r.

Po recenzji: 24.04.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Rynologiczne aspekty mukowiscydozy

Rhinological aspects of cystic fibrosis

KATARZYNA MRÓWKA-KATA^{1, A, B, F}, DARIUSZ KATA^{2, D-F}, PAWEŁ NAMYSŁOWSKI^{3, E, F}¹ Katedra i Kliniczny Oddział Laryngologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Namysłowski

² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemiń

³ Katedra i Zakład Dysfunkcji Narządu Żucia w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Stefan Baron

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Przedstawiono mukowiscydozę (*cystic fibrosis*) – najczęstszą u rasy białej, uwarunkowaną genetycznie, letalną chorobę wielonarządową.**Materiał i metody.** Omówiono jej etiopatogenezę. Przedstawiono diagnostykę oraz leczenie zarówno zachowawcze, jak i chirurgiczne. Omówiono perspektywy terapii chorych na mukowiscydozę. Zwrócono uwagę na problemy rynologiczne – zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych występujące w tej chorobie.**Wnioski.** Chorzy na mukowiscydozę powinni być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących kadrą różnych specjalności (pediatrów, pulmonologów, laryngologów itd.), wysokospecjalistycznym sprzętem i odpowiednimi funduszami.**Słowa kluczowe:** mukowiscydoza, polipy nosa, leczenie.**Summary** **Background.** Mucoviscidosis (*cystic fibrosis*) – the most common in white race, genetically determined, lethal, multiorgan disease was presented.**Material and methods.** Its etiopathogenesis was discussed. Diagnostics was presented as well as pharmacological and surgical treatment. Treatment perspectives of mucoviscidosis patients were discussed. Rhinological problems – changes in nose and paranasal sinuses were lightened.**Conclusions.** Patients suffering from mucoviscidosis should be treated in specialized centers disposing different specialists (pediatricians, pulmonologists, laryngologists etc.), highly specialist equipment and proper funds.**Key words:** mucoviscidosis, nasal polyps, treatment.

Wstęp

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* – zwłóknienie torbielowate) jest wrodzoną, wieloukładową chorobą dzieci i młodych dorosłych, charakteryzującą się przewlekłymi zmianami obturacyjnymi i infekcjami dróg oddechowych oraz zaburzeniami procesu trawienia. Dysfunkcja gruczołów wydzielania zewnętrznego jest dominującym mechanizmem patogenetycznym, odpowiedzialnym za bogatą symptomatologię kliniczną choroby. Mukowiscydoza klinicznie najczęściej objawia się triadą objawów. Są to:

- postępująca obturacja oskrzeli i nawracające

zakażenia dróg oddechowych, prowadzące do przewlekłej choroby płuc;

- niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, która powoduje zespół niedożywienia;
- wysoka koncentracja elektrolitów w pocie, zwłaszcza jonów Na⁺ i Cl⁻ [1, 2].

Mukowiscydoza należy do najczęstszych, wrodzonych, genetycznie uwarunkowanych, letalnych chorób ludzi rasy białej. Średnia częstość występowania tej choroby na świecie szacowana jest na około 1:2500 urodzeń, w Polsce, podobnie jak w Europie, wskaźnik ten wynosi 1:2300. Jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny, recesywny. Położenie genu odpowiedzialnego za

wystąpienie choroby ustalono w 1985 r., a jego identyfikacji dokonano w 1989 r. Gen ten mieści się na długim ramieniu chromosomu 7, koduje białko CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), pełniące funkcję kanału chlorkowego.

Strukturalnie ludzkie białko CFTR jest wiążącym ATP białkiem transportującym zbudowanym z 1480 aminokwasów, o masie cząsteczkowej około 168 kDa, kodowanym przez gen zlokalizowany na chromosomie 7 zawierający 6129 nukleotydów. Budowa tego białka jest niezwykle złożona. Posiada 5 domen, z których dwie – śród błonkowe – tworzą kanał chlorkowy, dwie wiążące nukleotydy przyłączają i hydrolizują ATP, piąta zaś stanowi domenę regulatorową. Mutacje nonsensowne w obrębie domen śród błonkowych, powodujące upośledzenie funkcjonowania CFTR, odpowiedzialne są za wystąpienie choroby u większości pacjentów z mukowiscydozą. Dotychczas zidentyfikowano ponad 1000 mutacji w obrębie genu *CFTR* u chorych na mukowiscydozę. W praktyce klinicznej oznaczanych jest rutynowo jedynie 10 najczęściej występujących genotypów. Najczęściej, bo w około 70% przypadków, występuje w nich mutacja *ΔF508* (delta 508) [2]. Rozpoznanie mukowiscydozy następuje niekiedy dopiero u pacjentów nastoletnich lub nawet młodych dorosłych. Wynika to z obecności tzw. lekkich postaci mutacji genu *CFTR*, nie powodujących ciężkich, klasycznych objawów tego schorzenia.

Diagnostyka

Mukowiscydozę rozpoznaje się na podstawie:

- pozytywnego testu potowego potwierdzającego zwiększoną zawartość jonów Na^+ i Cl^- ,
- zmian w układzie oddechowym stwierdzonych badaniem fizykalnym i potwierdzonych badaniem radiologicznym,
- występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, uwarunkowanych niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki,
- obecnością mutacji w obrębie genu *CFTR*,
- wywiadu rodzinnego obciążonego występowaniem mukowiscydozy u krewnych chorego dziecka.

Warunkiem rozpoznania mukowiscydozy jest stwierdzenie co najmniej trzech z wymienionych objawów. Wysoka koncentracja elektrolitów w pocie ($> 50 \text{ mmol/l}$ u osób przed 20. r.ż. i $> 60 \text{ mmol/l}$ u osób po 20. r.ż. oraz identyfikacja mutacji w genie *CFTR* na chromosomach homologicznych są podstawowym kryterium rozpoznania choroby [1, 3].

Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych

Istotą choroby jest upośledzenie transportu jonów przez błonę komórek nabłonkowych. Nieprawidłowe działanie kanału chlorkowego, w połączeniu ze zwiększonym wchłanianiem jonów sodowych, powoduje zmianę składu śluzu. Dochodzi do odwodnienia warstwy żolowej śluzu, w wyniku czego staje się on gęsty i dochodzi do upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego. W obrębie górnych dróg oddechowych, na skutek zalegania nieprawidłowego, nadmiernie gęstego śluzu w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, dochodzi do zaburzenia drenażu zatok przynosowych. Zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego w tym rejonie usposabiają do rozwinięcia się zmian zapalnych w zatokach [4, 5].

Objawy otolaryngologiczne niemal stale towarzyszą chorym na mukowiscydozę. 90–100% chorych skarży się na dolegliwości wynikające z niedrożności nosa oraz nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, rzadziej na bóle głowy i osłabienie powonienia. Najczęstsze dolegliwości ze strony narządów ORL zgłaszane przez chorych na mukowiscydozę oraz częstość ich występowania zostały przedstawione w tabeli 1.

W diagnostyce rynologicznej chorego na mukowiscydozę należy uwzględnić następujące badania:

- badanie endoskopowe jamy nosa, które wykazuje często obecność rozległych polipów nosa,
- tomografię komputerową zatok przynosowych, w której stwierdza się bardzo rozległe zmiany zapalne w obrębie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych.

Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych ze zwyrodnieniem torbielowatym często są poważne, związane z polipowością nosa i zatok przynosowych i zaawansowane mimo młodego wieku. Objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u chorych z mukowiscydozą najczęściej obserwuje się już w wieku

Tabela 1. Najczęstsze dolegliwości ze strony narządów ORL zgłaszane przez chorych na mukowiscydozę (wg [7])

Dolegliwości	Częstość występowania
Blokada nosa	90%
Ropny katar	86%
Ból głowy	75%
Zaburzenia powonienia	71%
Oslabienie, zmęczenie	71%
Ból w okolicy oczu	60%
Chrapanie	48%
Zmiana głosu	15%

dziecięcym – u 73% u chorych w wieku 2–6 lat, u 74% w wieku 6–10 lat i u około 38% w wieku powyżej 10 lat. Polipy nosa stwierdza się w 6–51% przypadków i występują najczęściej u dzieci w wieku 5–14 lat. Polipy występują często obustronnie. W niektórych przypadkach nasada nosa jest poszerzona, niekiedy – choć rzadko – występuje wytrzeszcz. Do powikłań oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych zapalenia zatok przynosowych dochodzi jednak u nielicznych chorych.

W badaniu TK zatok przynosowych stwierdza się zmiany bardziej nasilone niż u chorych na przewlekłe zapalenie zatok bez mukowiscydozy. Do najczęściej spotykanych zmian w tomokoputerogramach należą: całkowite zacinienie zatok przynosowych, zaburzenia rozwoju zatok czołowych (u ok. 40% pacjentów) i szczękowych (w ok. 10% przypadków), jak również zniszczenie struktur bocznej ściany nosa i jej przyśrodkowe przemieszczenie u odpowiednio 73 i 90% chorych przebadanych radiologicznie.

Nishioka opisał „triadę” zmian widocznych w obrazach TK zmienną dla omawianego schorzenia. Triada ta obejmuje:

- zaawansowane zmiany polipowate nosa i zatok przynosowych,
- agenezję zatok czołowych,
- przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany nosa.

Występowanie rozległych zmian polipowatych jest wynikiem przewlekłego stanu zapalnego występującego w obrębie górnych dróg oddechowych od wczesnych lat dziecięcych. Etiologia zaburzenia rozwoju zatok czołowych czy innych z zatok przynosowych nie do końca jest jasna, większość badaczy uważa, że jest to wynik trwającego od wczesnych lat dziecięcych przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa, a potem nosa i rozwijających się zatok przynosowych. Przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany nosa jest konsekwencją rozległych zmian polipowatych w obrębie zatok przynosowych.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

W przypadku stwierdzenia u chorego z mukowiscydozą dolegliwości typowych dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, potwierdzonych w badaniu endoskopowym oraz w obrazach TK, postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Obecnie uważa się, że najbardziej skuteczną metodą leczenia przewlekłych zmian zapalnych w zatokach przynosowych u pacjentów z mukowiscydozą jest mikrochirurgia wewnątrznosowa zatok przynosowych. Wprowa-

dzenie tej techniki operacyjnej spowodowało spadek częstości nawrotów polipów jam nosa z 80% po klasycznych polipektomiach do 30–40% po operacjach endoskopowych zatok przynosowych. Wyniki leczenia operacyjnego mają związek z czasem trwania choroby i dolegliwości dotyczących zatok przynosowych: im krótszy czas występowania dolegliwości, tym lepsze wyniki leczenia. W przypadku nawrotów polipów jam nosa po operacjach endoskopowych zaleca się wykonanie radykalnych operacji zatok przynosowych metodami klasycznymi. Ta technika nie jest jednak polecana u dzieci małych poniżej 10. r.ż. [5–7].

Leczenie zachowawcze. Antybiotykoterapia

Częste zaostrzenia przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych u chorych z mukowiscydozą wymagają stosowania antybiotykoterapii. Rodzaj i sposób podawania antybiotyku zależy od stanu chorego, rodzaju i ciężkości zakażenia. Dobór leku zależy od rodzaju flory bakteryjnej dróg oddechowych i jej lekowrażliwości. Najczęściej stosuje się kombinację antybiotyków z grupy aminoglikozydów i beta-laktamów podawanych dożylnie przez 2–3 tygodnie. W przypadkach zakażeń wywołanych przez pałeczkę *Pseudomonas* spp. u chorych po 10. r.ż. stosuje się ciprofloksacynę w przypadku potwierdzonej wrażliwości. Coraz częściej antybiotyki stosowane doustnie zastępuje się postaciami podawanymi miejscowo. Jest to bardzo korzystny sposób prowadzenia wielomiesięcznej kuracji lekami, które ze względu na ich działania uboczne mogą być stosowane w małych dawkach w sposób bezpieczny dla pacjenta. Jako terapię wspomagającą stosuje się mukolityki i kortykosteroidy donosowe, a także przepłukiwanie jam nosowych solą fizjologiczną.

Perspektywy leczenia mukowiscydozy

Sklonowanie genu *CFTR* i identyfikacja białka przez niego kodowanego otworzyło perspektywy leczenia przyczynowego tej choroby. Nowym podejściem do leczenia mukowiscydozy jest korekcja farmakologiczna zaburzeń transportu jonowego i terapia genu. Nadmierną absorpcję Na^+ można zredukować, podając na nabłonek górnych dróg oddechowych w postaci aerozolu amilorid – diuretyk zwiększający wydalanie jonów Na^+ z ustroju. Zwiększenie stężenia Na^+ w wydzielinie śluzowej dróg oddechowych zmniejsza jej lepkość i poprawia klirens śluzowo-rzęskowy. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem terapii genowej w leczeniu mukowiscydozy. Za pomocą liposomów i zmodyfikowanych adenowirusów wprowadza się kopie prawidłowego genu *CFTR*

do komórek nabłonka dróg oddechowych. Ten typ terapii dotyczy określonej tkanki lub narządu pacjenta i nie stanowi ingerencji w genom chorego. Osoba poddana tej terapii przekazuje w dalszym ciągu nieprawidłowy gen *CFTR* swojemu potomstwu. Próby zastosowania tego leczenia podjęto u zwierząt doświadczalnych, a od niedawna także u ludzi – ochotników, uzyskując supresję objawów klinicznych [5–7].

Podsumowanie

W celu zapewnienia chorym z mukowiscydozą właściwej opieki i skutecznego leczenia potrzebny

jest stały kontakt i współpraca lekarzy wielu specjalności – pediatrów, pulmonologów, genetyków, laryngologów, chirurgów i fizjoterapeutów. Ze względu na konieczność wykonywania wysoko-specjalistycznych procedur diagnostycznych (badania genetyczne, tomografia komputerowa, endoskopia jam nosa), skomplikowanych zabiegów chirurgicznych (wewnątrznosowa mikrochirurgia zatok przynosowych, przeszczepy płuc z sercem) ośrodki leczące chorych z mukowiscydozą powinny dysponować nowoczesnym zapleczem diagnostycznym, wykwalifikowaną kadrą lekarzy specjalistów oraz odpowiednimi funduszami niezbędnymi do pokrycia wysokich kosztów leczenia tych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Kapiszewska-Dzedzej D, Krzeski A. Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5; 4: 253–262.
2. Woodworth BA, Ahn Ch, Flume P, Schlosser R. The delta f508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol* 2007; 21; 1: 122–127.
3. Babiński D, Stankiewicz C. Zmiany otolaryngologiczne u chorych na mukowiscydozę. *Mag ORL* 2005; Supl. VIII: 15–21.
4. McMurphy AB, Morriss C, Roberts D, Friedman E. The usefulness of computed tomograph scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2007; 21; 6: 706–710.
5. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Jakubczyk D, Jędrusik D, Held-Ziółkowska M. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am J Rhinol* 2001; 15: 207–210.
6. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Górski N, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol* 2002; 16: 155–160.
7. Kapiszewska-Dzedzej D, Krzeski A, Niemczyk K. Mukowiscydoza. *Terapia* 2007; 11: 27–32.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Mrówka-Kata
II Katedra i Oddział Kliniczny Laryngologii ŚUM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 21
41-800 Zabrze
Tel.: (032) 271-74-20
E-mail: sekretariat.laryngologia@klinika-zabrze.med.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.01.2009 r.

Po recenzji: 30.03.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Jak powstaje wynik badania morfologii krwi obwodowej? Zasada działania analizatora hematologicznego

How is the completely blood count result produced? Rule of function of automated hematology counter

SYLWIA PŁACZKOWSKA^{B, E}, LILLA PAWLIK-SOBECKA^F, EWA MAŁOLEPSZA^D

Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr n. med. Lilla Pawlik-Sobecka

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Analizatory hematologiczne pozwalają na uzyskanie wielu parametrów morfologicznych z niewielkiej objętości próbki krwi pacjenta w czasie jednego cyklu pomiarowego. Ze względu na wykorzystywanie zaawansowanych technologii pomiarowych właściwa interpretacja wyniku morfologii wymaga znajomości zasadniczych zagadnień związanych z pracą analizatora i sposobem wykonywania oznaczeń. Podstawowa, 18-parametrowa morfologia krwi obwodowej z rozdzieleniem leukocytów na 3 populacje (3-diff) uzyskiwana jest za pomocą technologii impedancyjnej. Automatyzacja badania morfologii pozwoliła na znaczne zmniejszenie objętości próbki potrzebnej do wykonania pojedynczego oznaczenia, co ma szczególne znaczenie w pediatrii i w przypadkach konieczności wielokrotnego wykonywania badań u tego samego pacjenta. Pozwoliła również na znaczne poprawienie jakości oznaczeń morfologicznych i skrócenie czasu oczekiwania na wynik. Parametrami bezpośrednio mierzonymi przez analizator są ilość i objętość trzech podstawowych rodzajów krwinek: czerwonych, białych i płytkowych oraz stężenie hemoglobiny, oznaczane spektrofotometrycznie. Uzyskane dane pomiarowe są wykorzystywane do tworzenia histogramów i wyliczania wskaźników krwinkowych, możliwych do uzyskania tylko dzięki komputerowej analizie statystycznej. Histogramy wraz ze wskaźnikami pozwalają na przybliżoną ocenę morfologii poszczególnych rodzajów krwinek. Nieprawidłowości występujące w badanej próbce krwi są sygnalizowane na wyniku za pomocą odpowiednich symboli, tzw. flag. Mogą być one wywołane przekroczeniem zakresu wartości referencyjnych dla danego parametru (ostrzeżenia ilościowe) lub nieprawidłową morfologią komórek w określonym przedziale objętości (ostrzeżenia jakościowe).

Słowa kluczowe: podstawowa morfologia krwi obwodowej, technologia impedancyjna, analizator hematologiczny.

Summary Hematological analyses allow to collect various morphological parameters using relatively small volume of patient's blood, all within single measurement procedure. Utilization of advanced measurement techniques requires good knowledge of the operation principle of the analyzer and methods of marking, to assure that the results are interpreted correctly. The basic, 18-parameters blood morphology test in which leukocytes are separated into three different populations (3-diff) is done by using impedance method. Automation of the morphology test allows to lower the volume of blood needed for single marking. This advantage is important in pediatrics and when the test has to be frequently repeated on a single patient. The analyzer directly measures the number and the volume of red blood cells, white blood cells and platelets as well as hemoglobin concentration, which is marked using the spectrophotometer method. After statistical processing, the data retrieved during these tests permit creation of histograms and blood cell indicators. The histograms and indicators allow to estimate morphologies of blood cells. Any deviations from the normal values are reported and properly marked. Deviations can be observed either as a result of exceeding the reference level range for the given parameter that is being measured (quantity warnings), or because of improper morphology of the cells in the specified volume range (quality warnings).

Key words: completely blood count, impedance method, automated hematology counter.

Wstęp

Analizatory hematologiczne pozwalają na uzyskanie wielu parametrów morfologicznych z niewielkiej objętości krwi pacjenta w czasie jednego cyklu pomiarowego [1]. Ze względu na

wykorzystywanie w analizatorach hematologicznych zaawansowanych technologii pomiarowych właściwa interpretacja wyniku morfologii wymaga znajomości podstawowych zagadnień związanych z pracą analizatora i sposobem wykonywania oznaczeń. Podstawowa, 18-parametrowa

morfologia krwi obwodowej z rozdziałem leukocytów na 3 populacje (3-diff) uzyskiwana jest za pomocą technologii impedancyjnej. Oznaczone parametry przedstawione są w tabeli 1.

Bardziej rozbudowane technologicznie urządzenia, wykorzystujące różne metody optyczne, pozwalają na uzyskanie rozdziału leukocytów na 5 populacji (AH 5-diff). Najczęściej są to aparaty dwusystemowe, w których zliczanie komórek następuje w kanale impedancyjnym, natomiast różnicowanie – w kanale optycznym.

Automatyzacja badania morfologii pozwoliła na znaczne zmniejszenie objętości próbki potrzebnej do wykonania pojedynczego oznaczenia, co ma szczególne znaczenie w pediatrii i w przypadkach konieczności wielokrotnego wykonywania badań u pacjenta. W celu oznaczenia 18 parametrów morfologicznych wymagana jest

objętość próbki od 15 do 35 μl (w zależności od analizatora), jednak całkowita objętość pobranej próbki krwi nie powinna być mniejsza niż 500 μl . Jest to podyktowane koniecznością dokładnego wymieszania krwi przed oznaczeniem i determinowania objętością fabrycznych probówek przeznaczonych do pobierania krwi. Automatyzacja pozwoliła również na znaczne poprawienie jakości oznaczeń morfologicznych i skrócenie czasu oczekiwania na wynik (cykl pomiarowy dla jednej próbki trwa ok. 1 min) [2].

Zasada metody impedancyjnej

Metoda impedancyjna, inaczej zwana aperturową, wykorzystuje fakt, że krwinki są słabszymi przewodnikami elektryczności niż roztwór elektrolitu (izotoniczny płyn rozcieńczający na bazie chlorku sodu), w którym są zawieszane. Przetwornik pomiarowy, w którym dokonywane jest zliczanie krwinek, zbudowany jest z dwóch naczyń połączonych szczelinką o wielkości odpowiedniej do średnicy zliczanych krwinek. Naczynia te są wypełnione elektrolitem, w którym zanurzone są elektrody pomiarowe rejestrujące zmiany napięcia w układzie. Przyłożone podciśnienie powoduje przechodzenie zawiesiny komórek przez szczelinę pomiarową z jednej komory do drugiej. Zgodnie z prawem Ohma napięcie (U) jest proporcjonalne do natężenia prądu (I) płynącego w obwodzie i oporu (R), na jaki ten prąd napotyka:

$$U = I \cdot R.$$

Zastosowane w układzie źródło prądowe gwarantuje stałe natężenie prądu. Wtedy napięcie jest zależne i proporcjonalne do oporu. Pojawienie się krwinki w szczelinie pomiarowej powoduje wzrost oporu elektrycznego i w efekcie wzrost napięcia, które jest wprost proporcjonalne do wielkości krwinki. Zliczanie krwinek następuje na podstawie liczby wywołanych impulsów, natomiast klasyfikacja krwinek – na podstawie wielkości wywołanego impulsu (ryc. 1). Znana jest objętość próbki przepływającej przez przetwornik w czasie cyklu pomiarowego oraz jej rozcieńczenie, co pozwala na obliczenie liczby komórek w jednostce objętości krwi pacjenta. Przetworniki są tak zbudowane, aby przez szczelinę pomiarową komórki przepływały pojedynczo [1, 3–6].

Przy zastosowaniu technologii impedancyjnej parametrami mierzonymi bezpośrednio są liczba i objętość trzech rodzajów krwinek: białych, czerwonych i płytkowych. Rozdział leukocytów na 3 populacje dokonywany jest na podstawie rozkładu ich objętości. Pozostałe parametry hemato-

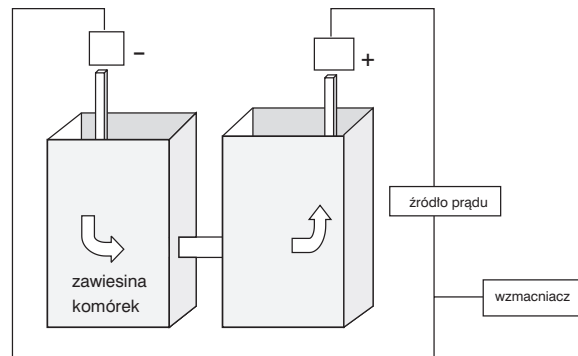
Tabela 1. 18-parametrowa morfologia krwi obwodowej z rozdziałem leukocytów na 3 populacje (3-diff)

WBC [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	liczba leukocytów
LYM [%]	względna liczba limfocytów
MID, MIX, MON [%]	względna liczba komórek średnich
GRAN [%]	względna liczba granulocytów
LYM [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba limfocytów
MID, MIX, MON [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba komórek średnich
GRAN [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	bezwzględna liczba granulocytów
RBC [$10^6/\mu\text{l}$] [T/l]	liczba erytrocytów
Hb [g/dl]	stężenie hemoglobiny
Ht [%] [l/l]	hematokryt
MCV [fl] [μm^3]	średnia objętość krwinki czerwonej
MCH [pg]	średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej
MCHC [g/dl]	średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej
RDW-CV [%]	wskaźnik anizocytozy erytrocytów
PLT [$10^3/\mu\text{l}$] [G/l]	liczba płytek krwi
MPV [fl] [μm^3]	średnia objętość płytki krwi
PDW-CV [%]	wskaźnik anizocytozy płytek
PCT [%]	płytkokryt

logiczne są wyliczane za pomocą odpowiednich wzorów matematycznych na podstawie parametrów zmierzonych bezpośrednio [1].

Losy próbki w aparacie hematologicznym

Ze względów technicznych każda próbka krwi przed badaniem jest wstępnie rozcieńczana odpowiednim rozcieńczalnikiem, tzw. diluentem, i dzielona na dwie części, z których każda analizowana jest w innym kanale wyposażonym w przetwornik pomiarowy. W kanale czerwono-krwinkowym (RBC) po kolejnym rozcieńczeniu próbki zliczane są jednocześnie erytrocyty i płytki krwi. W kanale białokrwińkowym (WBC) do wstępnie rozcieńczonej próbki dodawany jest specyficzny odczynnik, tzw. lizat. Część tak przygotowanej próbki służy do zliczania krwinek białych, pozostała objętość próbki jest wykorzystywana do oznaczania hemoglobiny w układzie spektrofotometru (ryc. 2). W metodzie impedancyjnej jedynym kryterium różnicującym komórki na poszczególne populacje jest ich objętość. Erytrocyty i leukocyty muszą być zliczane w osobnych kanałach pomiarowych, ponieważ ich objętości częściowo się pokrywają. Dodatkowo podział na dwa kanały wynika z potrzeby zastosowania innych rozcieńczeń i odczynników do zliczania różnych populacji krwinek. Poszczególne rozcieńczenia próbki krwi są tak dobrane, aby liczba komórek w badanej próbce pozwalała na zliczanie ich z wystarczającą dokładnością. Odczynnik lizujący spełnia jednocześnie trzy funkcje: modyfikuje i stabilizuje leukocyty, lizuje erytrocyty i stanowi odczynnik do oznaczania stężenia hemoglobiny uwolnionej z krwinek czerwonych [3, 6].



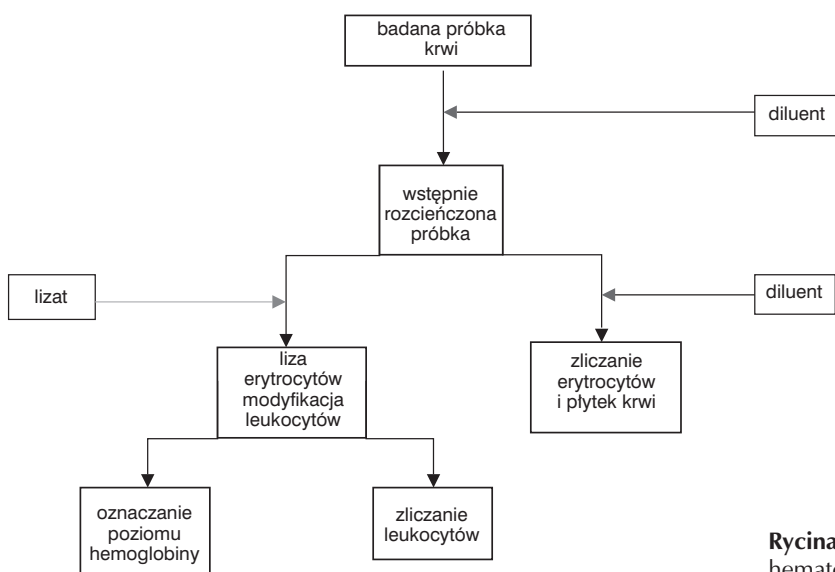
Rycina 1. Budowa przetwornika pomiarowego w metodzie impedancyjnej

Oznaczanie stężenia hemoglobiny

Hemoglobina jest oznaczana metodą kolorymetryczną. Najczęściej stosowane są: metoda cjanometemoglobinowa i mniej szkodliwa dla środowiska metoda z siarczanem laurylu sodu. Zastosowane odczynniki powodują przejście różnych form hemoglobiny w stabilny barwny kompleks wykazujący maksimum absorpcji przy długości fali 520–560 nm. Ze względu na dokonywanie pomiarów w jednej kuwecie pomiarowej wynik absorpcji uzyskany dla każdej próbki jest korygowany o wartość absorpcji, uzyskaną dla roztworu optycznie czystego, mierzona w każdym cyklu pomiarowym. Tym roztworem odniesienia jest najczęściej odczynnik płuczący [3, 6].

Oznaczanie liczby erytrocytów i płytek krwi

W kanale czerwono-krwinkowym wraz z krwinkami czerwonymi i płytkami krwi zliczane są również leukocyty. Fizjologicznie liczba



Rycina 2. Losy próbki krwi w analizatorze hematologicznym 3-diff

leukocytów we krwi jest o trzy rzędy niższa niż liczba erytrocytów, dlatego zaliczenie ich do erytrocytów nie wpływa na wartość diagnostyczną uzyskanego wyniku [1, 3, 6].

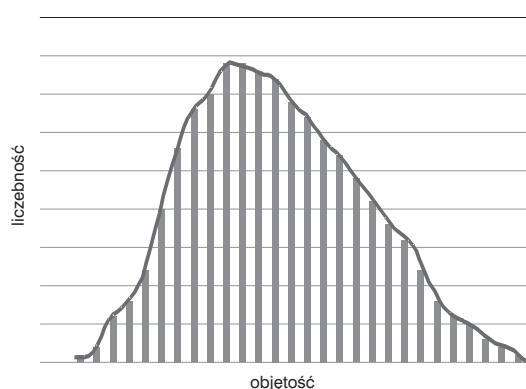
Oznaczanie liczby leukocytów

W kanale białokrwinkowym pod wpływem zastosowanego odczynnika lizującego dochodzi do zniszczenia erytrocytów i zmiany morfologii leukocytów. Modyfikacja leukocytów jest znaczna, ponieważ tracą one prawie całą cytoplazmę i ziarnistości, co powoduje zmianę objętości komórek i w efekcie zliczane są praktycznie same jądra komórkowe. Monocyty stają się mniejsze niż neutrofile, bazofile tracą ziarnistości. Dzięki temu z wszystkich leukocytów można wyodrębnić dwie wyraźne populacje: komórek małych odpowiadających limfocytom oraz komórek dużych odpowiadających neutrofilom. Pozostałe populacje leukocytów są kwalifikowane jako komórki średnie.

Na podstawie wyników uzyskanych w dwóch kanałach pomiarowych oprogramowanie analizatora generuje histogramy. Komórki dające sygnał o określonym natężeniu są grupowane w odpowiednich przedziałach objętościowych. Liczebność tych przedziałów w zależności od objętości komórek jest przedstawiana na wykresie słupkowym. Wierzchołki poszczególnych słupków są łączone za pomocą dystrybuanty (linia łącząca wierzchołki kolejnych słupków na wykresie). Tak wygenerowany przez oprogramowanie analizatora wykres zależności liczebności komórek od ich objętości nazywany jest histogramem (ryc. 3).

Histogramy i różnicowanie krwinek

Identyfikacja komórek odbywa się według określonych algorytmów zapisanych przez producenta w pamięci analizatora. Są to zakresy objętości, w obrębie których identyfikowane są poszczególne



Rycina 3. Tworzenie histogramu dla populacji komórek

rodzaje komórek oraz ich liczba spotykana w próbkach fizjologicznych. Na wyniku morfologicznym przedstawiane są najczęściej trzy histogramy: dla krwinek białych (WBC), erytrocytów (RBC) oraz płytek (PLT). Na histogramie erytrocytów (RBC) płytki krwi widoczne są jako mały pik w jego początkowym odcinku. Przedstawienie tego piku w innej skali stanowi histogram dla płytek krwi [3, 6]. Poszczególne populacje komórek oddzielane są na histogramie za pomocą pionowych linii, zwanych dyskryminatorami. Położenie dyskryminatora odpowiadające ściśle określonej objętości komórki może być stałe lub też może zmieniać swoje położenie w zależności od kształtu histogramu. Ruchome dyskryminatory pozwalają na określenie rzeczywistej liczby komórek tworzących jednorodną populację, nawet jeśli ich morfologia jest zmieniona i stosowane są najczęściej do oddzielania erytrocytów od płytek krwi.

Komunikaty ostrzegawcze, tzw. flagi

Wyniki analizy rozkładu objętości komórek, które przekraczają wartości określone jako prawidłowe, sygnalizowane są przez aparat jako komunikaty ostrzegawcze, tzw. flagi. Mogą one dotyczyć wszystkich trzech rodzajów analizowanych krwinek. Pojawiają się wtedy, kiedy aparat nie może dostatecznie dokładnie oddzielić dwóch populacji komórkowych (najczęściej erytrocytów i płytek krwi) lub w określonym obszarze objętości zliczona została zbyt duża liczba komórek (dotyczy najczęściej krwinek białych).

Zakres objętości, w których identyfikowane są poszczególne rodzaje krwinek białych, podzielony jest dodatkowo na regiony, w obrębie których aparat kontroluje liczbę zliczonych komórek. Zwiększenie liczby komórek zidentyfikowanych w danym rejonie generuje komunikat ostrzegawczy (flagę). Wyjaśnienie tego komunikatu (zawarte w instrukcji obsługi aparatu) sugeruje występowanie komórek o określonej morfologii (np. pobudzonych limfocytów, komórek młodszych i in.). Występowanie flag jest wskazaniem do oceny mikroskopowej rozmazu krwi w celu weryfikacji uzyskanych wyników. Komunikaty ostrzegawcze są generowane również wtedy, gdy całkowita liczba zliczonych krwinek jest prawidłowa. Wyniki różnicowania leukocytów podawane są w wartościach bezwzględnych jako liczba komórek w jednostce objętości (tys./ μ l lub G/l) oraz jako wartości względne wyrażone w [%], opisujące wzajemne proporcje poszczególnych rodzajów leukocytów względem siebie.

Ocena morfologii erytrocytów

Technologia impedancyjna pozwala na ocenę morfologii erytrocytów na podstawie analizy hi-

stogramu i odpowiednich wskaźników krwinkowych. Kształt histogramu jest uzależniony od zróżnicowania objętości, jaką wykazują erythrocyty (im większy rozrzut objętości erythrocytów, tym histogram jest szerszy i bardziej płaski). Wstępowanie erythrocytów o nieprawidłowych wielkościach jest widoczne na histogramie jako jego przesunięcie w lewą (mikrocyty) lub prawą (makrocyty) stronę (ryc. 4–6) [2, 7].

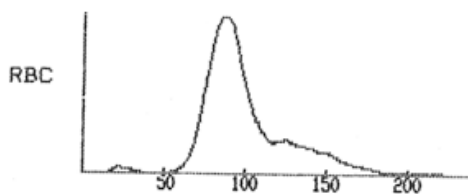
Wskaźniki czerwonekrwinkowe są parametrami statystycznymi wyliczonymi na podstawie histogramu oraz liczby erythrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Histogramy dla erythrocytów i płytek są analizowane statystycznie według reguł stosowanych dla rozkładów normalnych. W rzeczywistości nawet dla fizjologicznej próbki są one tylko zbliżone do normalnych (dla erythrocytów i płytek krwi rozkład objętości kształtuje się według rozkładu logarytmiczno-normalnego, czyli jest prawoskośny, bo więcej wyników jest po prawej stronie wartości średniej). Parametry statystyczne wyliczone na ich podstawie (MCV, RDW, MPW i PDW) tylko w przybliżeniu opisują populację krwinek [1].

MCV jest to średnia objętość erythrocytu. Wartość MCV jest obniżona, kiedy wśród krwinek przeważają mikrocyty i podwyższona, kiedy przeważają makrocyty.

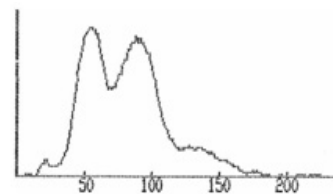
Ponieważ MCV jest średnią arytmetyczną z objętości wszystkich krwinek czerwonych w bada-

nej próbce, jego wartość może być prawidłowa w przypadku występowania znacznej anizocytozy lub dwóch populacji erythrocytów (ryc. 7) [2].

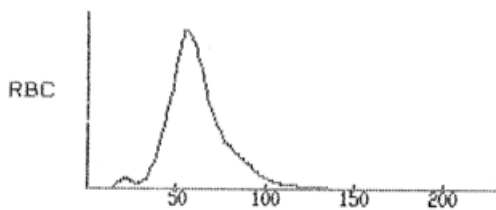
Kolejny wskaźnik MCH opisuje średnią zawartość hemoglobiny wyrażoną w [pg] przypadającą na jedną krwinkę czerwoną. Obniżenie wartości tego wskaźnika wskazuje na zmniejszenie zawartości hemoglobiny w statystycznej krwince czerwonej. Stan taki występuje w niedokrwistościach hipochromicznych normo- i mikrocytowych. Podwyższenie wartości MCH wiąże się ze zwiększeniem objętości krwinek, ponieważ w fizjologicznym erythrocycie zawartość hemoglobiny jest na granicy wysycenia. W krwi pacjenta nie występuje zjawisko hiperchromii. Za pomocą wskaźnika MCHC można określić stopień wysycenia erythrocytów hemoglobina w odniesieniu do ich objętości. Ulega on obniżeniu, kiedy zmniejszenie wytwarzania hemoglobiny następuje szybciej niż zmniejszenie objętości uwalnianych erythrocytów. Zmiany stężenia hemoglobiny, objętości krwinek lub ich liczba w zależności, w jakiej kombinacji występują, dają inne zmiany wskaźników czerwonekrwinkowych. Na podstawie obserwowanych wartości wskaźników czerwonekrwinkowych dzieli się niedokrwistości w zależności od wielkości krwinek czerwonych (MCV) i ich wysycenia hemoglobina (MCH) [7]. Wskaźniki czerwonekrwinkowe opisują morfologię statystycznej krwinki, dlatego im bardziej populacja krwinek czerwo-



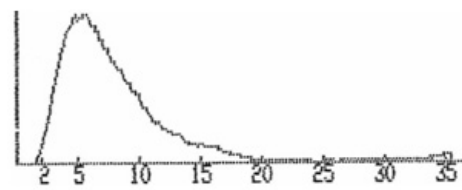
Rycina 4. Prawidłowy histogram krwinek czerwonych



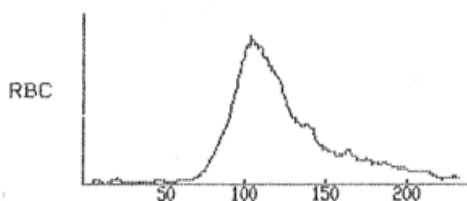
Rycina 7. Histogram erythrocytów – widoczne dwie populacje komórek



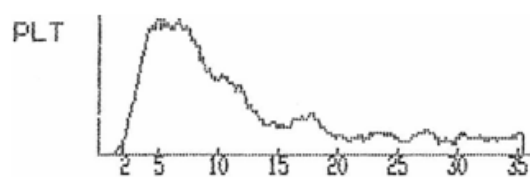
Rycina 5. Histogram dla erythrocytów – znaczna mikrocytoza



Rycina 8. Prawidłowy histogram dla płytek krwi



Rycina 6. Histogram dla erythrocytów – znaczna makrocytoza



Rycina 9. Histogram dla płytek krwi – zwiększona liczba płytek dużych o objętości powyżej 12 fl

nych jest zróżnicowana, tym ich użyteczność jest mniejsza [8]. Parametrem oceniającym jednorodność populacji erytrocytów jest wskaźnik RDW. Na wyniku morfologii krwi umieszczane jest najczęściej RDW–CV wyrażane w [%], które jest współczynnikiem zmienności objętości krwinek czerwonych. RDW–CV jest wartością jednego odchylenia standardowego objętości erytrocytów wyrażoną jako procent wartości wskaźnika MCV. Zakres objętości erytrocytów tworzących jedno odchylenie standardowe odczytywany jest z histogramu. Im bardziej zróżnicowane są objętości erytrocytów, tym zakres objętości krwinek tworzących jedno odchylenie standardowe będzie większy. Jednocześnie wartość tego wskaźnika zależy od wartości średniej objętości erytrocytów (MCV). Dla dwóch populacji erytrocytów charakteryzujących się takim samym odchyleniem standardowym objętości, wskaźnik RDW będzie tym niższy, im większe będzie MCV. Wskaźnik RDW jest miarą anizocytozy i częściowo poikilocytozy erytrocytów [5]. Opis morfologii erytrocytów powinien opierać się na łącznej ocenie wartości liczbowych dotyczących układu czerwokrwińkowego oraz analizie histogramu.

Ocena morfologii płytek krwi

Morfologia płytek oceniana jest na podstawie wskaźników MPV i PDW, które są wyznaczane w analogiczny sposób, jak MCV i RDW dla krwinek czerwonych. Ponieważ rozkład objętości dla płytek jest jeszcze mniej zbliżony do normalnego niż dla erytrocytów, do parametrów MCV i PDW

(wyluczanych jak dla rozkładu normalnego) należy odnosić się z rezerwą. Jeśli histogram dla płytek zbyt odchodzi od fizjologicznego, wskaźniki płytkowe nie są w ogóle obliczane i nie są umieszczane na wyniku [5, 6]. Dlatego ocena morfologii płytek powinna opierać się na analizie histogramu i ocenie mikroskopowej [9]. Obecność zwiększonej liczby płytek olbrzymich (MPV powyżej 12 fl) widoczna jest jako nadmierne rozciągnięcie histogramu płytkowego w prawą stronę (ryc. 8, 9) [6].

Niektóre analizatory mają możliwość wyznaczania liczby płytek olbrzymich na podstawie analizy histogramu, przyjmując jako wartość odcinającą 12 fl [8]. Tak samo jak dla erytrocytów obliczany jest hematokryt, dla płytek obliczany jest płytkokryt PCT, czyli procent objętości krwi zajmowany przez płytki.

Wyznaczanie wartości hematokrytu

Podstawowy wynik morfologii zawiera również wskaźnik zwany hematokrytem określający, jaki procent objętości próbki krwi jest zajmowany przez elementy komórkowe. Jego wartość jest wyliczona na podstawie liczby erytrocytów oraz średniej objętości erytrocytów (MCV). Tak wyznaczona wartość hematokrytu nie jest równoważna z wartością hematokrytu wyznaczonego metodą wirówkową, ponieważ wartość MCV jest parametrem statystycznym, nieoddającym rzeczywistej objętości erytrocytów. Dodatkowo hematokryt wyznaczony przez analizator nie uwzględnia objętości takich elementów morfotycznych, jak krwinki białe i płytki krwi [5, 6, 8].

Piśmiennictwo

1. Pińkowski R. *18-parametrowe analizatory hematologiczne możliwości i ograniczenia w diagnostyce laboratoryjnej*. ABX Diagnostics Polska 2001.
2. Pińkowski R. *Badanie użyteczności klinicznej wyników z analizatorów hematologicznych*. Rozprawa habilitacyjna. 2000.
3. Rajter I, Kopczyński Z. *Technologie pomiarowe stosowane w analizatorach hematologicznych*. Abbott Laboratories Poland 2001.
4. Schofeff L, Williams R. *Principles of laboratory instruments*. Mosby-Year Book 1992.
5. Tilton R, Balows A, Hohnadel D, Reiss R. *Clinical laboratory medicine*. Mosby-Year Book 1992.
6. Materiały informacyjne firm Abbott, Horiba, ABX Diagnostics.
7. Sułek K. *Diagnostyka niedokrwistości (wskazówki dla analityków i lekarzy)*. Abbott 2000.
8. Mariańska B, Fabijańska-Mitek J, Windyga J. *Badania laboratoryjne w hematologii*. Warszawa: PZWL; 2006.
9. Mazur A. Automatyczna analiza płytek krwi. *Badanie i diagnoza* 2008; 14: 9–13.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Płaczowska
Zakład Praktycznej Nauki Zawodu Analityka
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Grunwaldzka 2
50-355 Wrocław
Tel.: (071) 784-01-67, 784-01-51
E-mail: splacz@ak.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.01.2009 r.
Po recenzji: 10.03.2009 r.
Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Podejście holistyczne w leczeniu pacjentów z wysiękowym AMD

Holistic treatment of patients with exudative AMD

HANNA ZAJĄC-PYTRUS^{A, D, E}, AGATA SPERA^{A, B, D, E, F}, KATARZYNA MAJEWSKA^{A, B, D, E, F}, MARTA MISIUK-HOJŁO^E

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Zwyródnienie plamki związane z wiekiem jest główną przyczyną ślepoty w krajach wysoko rozwiniętych. Powstaje na skutek zmian degeneracyjnych zachodzących w okolicy plamki żółtej. Pacjenci chorujący na AMD skarżą się na postępujący spadek ostrości wzroku w postaci mroczków, zamgleń i zniekształceń obrazu (metamorfopsje, makropsje i mikropsje). W zaawansowanej postaci AMD pojawia się mroczek centralny, w postaci ciemnej plamy, co prowadzi do trudności w czytaniu, pisaniu, codziennym funkcjonowaniu. Zmiany występują obustronnie, lecz rozwijają się nierównocześnie, co może być przyczyną niezauważenia przez chorego pierwszych symptomów. W postaci wysiękowej AMD dodatkowo dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych, które pękając powodują krwawienia wewnątrzgałkowe. Stosowanie antykoagulantów, ze względu na choroby towarzyszące, dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzgałkowego. Ryzyko to jest wprost proporcjonalne do intensywności oraz czasu trwania terapii lekami przeciwzakrzepowymi. AMD stanowi aktualny problem cywilizacyjny XXI wieku. Postać wysiękowa tej choroby może w krótkim czasie doprowadzić do utraty widzenia centralnego oraz pogorszyć znacznie jakość życia pacjenta. Nie jest znane skuteczne leczenie AMD. W profilaktyce stosuje się preparaty witaminowe zgodne z formułą AREDS, które zapewniają odpowiednio wysokie stężenie antyoksydantów w krwi. Niestety obecnie możemy jedynie spowolnić rozwój choroby, dlatego tak ważne w podejściu holistycznym lekarza rodzinnego jest dbanie o jak najlepszą jakość widzenia i życia pacjenta.

Słowa kluczowe: wysiękowe AMD, krwawienie wewnątrzgałkowe, terapia przeciwzakrzepowa, profilaktyka AMD, jakość życia.

Summary The age-related macular degeneration is the main cause of blindness in highly developed countries. This disease is caused by degenerative changes in the macula. The progress of visual acuity as scotomas, blurred vision and image deformation are observed by patients with AMD. A central scotoma which can cause difficulties in reading, writing and everyday life arises in advanced AMD. In exudative type intraocular hemorrhages are observed due to the presence of pathological vessels in subretinal neovascular membranes. The risk of subretinal bleeding increases in patients with anticoagulant therapy. The risk is proportional to the intensity and duration of anticoagulant therapy. AMD is a civilization-related disease in XXI century. The exudative AMD leads to acute loss of vision and reduces quality of life. There is no effective treatment of AMD. The vitamins are used in prophylaxis. Their use should be compatible with AREDS formula which provides high level of antioxidants in serum. Unfortunately nowadays it is possible only to slow down the illness progression therefore holistic treatment is so important.

Key words: exudative AMD, intraocular hemorrhage, anticoagulant therapy, AMD prophylaxis, quality of life.

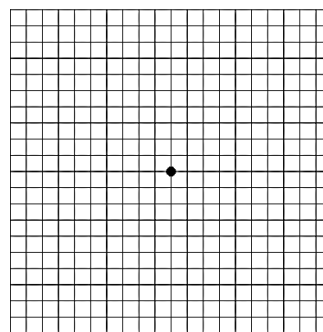
Wstęp

Zwyródnienie plamki związane z wiekiem, nazywane również starym zwyródnieniem plamki (AMD – *age-related macular degeneration*), jest główną przyczyną ślepoty w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie obserwuje się wzra-

stającą średnią długość życia. Chorobę tę definiuje się jako utratę widzenia centralnego u osób powyżej 50. roku życia na skutek zmian degeneracyjnych w okolicy plamki żółtej, które dotyczą fotoreceptorów, warstwy barwnikowej siatkówki, graniczącej z nią błony Brucha (blaszki podstawnej błony naczyniowej) oraz naczyń włosowa-

tych naczyńiówki. W ich wyniku dochodzi do powstania druzów twardych i miękkich, obszarów zaniku warstwy barwnikowej siatkówki oraz podsiatkówkowej neowaskularyzacji. Ryzyko zachorowania na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że aż 30 mln osób na świecie cierpi z powodu AMD, w tym w Polsce 1,2 mln. Rocznie notuje się w naszym kraju około 120 tys. nowych przypadków zachorowań na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem [1].

Pacjenci chorujący na AMD skarżą się na postępujący spadek ostrości wzroku w postaci mroczków, zamgleń i zniekształceń obrazu (metamorfozy, makropsje i mikropsje). W zaawansowanej postaci AMD pojawia się mroczek centralny, w postaci ciemnej plamy, co prowadzi do trudności w czytaniu, pisaniu oraz codziennym funkcjonowaniu. Zmiany występują obustronnie, lecz rozwijają się nierównocześnie, co może być przyczyną niezauważenia przez chorego pierwszych symptomów. Zgłoszenie się do okulisty często następuje dopiero, gdy AMD występuje już obuocześnie. Dlatego też tak ważna jest kontrola widzenia centralnego każdego oka osobno za pomocą siatki Amslera (ryc. 1). Badanie takie może być wykonywane zarówno w gabinecie lekarza rodzinnego, jak i w domu przez samego pacjenta do codziennej kontroli po dokładnym wytłumaczeniu jego przeprowadzenia. Siatka Amslera to kwadrat o boku 10 cm, podzielony na kwadraciki o boku 0,5 cm. W centrum siatki znajduje się czarny punkt, na który skierowana jest oś widzenia. Całość oglądana z odległości 30 cm obejmuje pole widzenia w promieniu 20 stopni. Każdy z kwadracików odpowiada kątowi widzenia wielkości 1 stopnia [2]. Pacjent fiksuje wzrok jednym okiem na środkowym punkcie, w dobrym oświetleniu z odległości około 30 cm. W przypadku posiadania okularów do czytania cała procedura powinna być w nich wykonana. Zauważenie przez pacjenta jakichkolwiek zniekształceń



Rycina 1. Siatka Amslera

na siatce Amslera jest wskazaniem do badania okulistycznego.

Wyróżnia się dwie postaci AMD: suchą oraz wysiękową. Ich charakterystykę przedstawia tabela 1.

Postać wysiękowa rokuje zdecydowanie gorzej, gdyż charakteryzuje się szybkim przebiegiem oraz może prowadzić do znaczącej utraty widzenia. W postaci tej dochodzi do neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Powstają nowe, patologiczne naczynia krwionośne, które wnika do wnętrza błony Brucha, oddzielając ją od nabłonka barwnikowego siatkówki. Powstanie niepełnowartościowych naczyń może doprowadzić do krwawień, ze względu na nieprawidłowość budowy oraz nieszczelność ścian tych naczyń. Dochodzi wówczas do powikłań, jakimi są: odwarstwienie nabłonka barwnikowego i warstwy sensorycznej siatkówki oraz krwotoki: podsiatkówkowy, śródsiatkówkowy i doszklistkowy [2].

Częstość występowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem rośnie znacząco od 6. dekady życia. Ta grupa wiekowa pacjentów jest dodatkowo narażona na występowanie innych chorób. Z tego powodu często u nich jest stosowana terapia wielolekowa, w tym przeciwzakrzepowa.

Tabela 1. Leczenie przeciwzakrzepowe chorych w zależności od obecności czynników ryzyka (wg [6])

Chory	Leczenie przeciwzakrzepowe
Migotanie przedsionków <ul style="list-style-type: none"> wiek < 60 lat wiek > 60 lat bez czynników ryzyka (niewydolność serca, LVEF < 35%, nadciśnienie tętnicze) 	kwas acetylosalicylowy (300 mg/d)
Migotanie przedsionków <ul style="list-style-type: none"> wiek > 75 lat wiek > 65 lat (niewydolność serca, cukrzyca, choroba wieńcowa) 	doustny antykoagulant (INR 2,0–3,0)
Przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy lub utrzymująca się skrzeplina w przedsionku	doustny antykoagulant (INR 2,5–3,5)
Protezy zastawkowe serca Stenoza mitralna	doustny antykoagulant (INR 2,5–3,5)

Leki przeciwzakrzepowe

Krzepnięcie krwi jest procesem enzymatycznym, uwarunkowanym działaniem wielu enzymów i kofaktorów, tzw. czynników krzepnięcia oraz płytek krwi. Można blokować je na wielu poziomach. W praktyce stosuje się trzy główne grupy leków hamujących krzepnięcie: przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne oraz trombolityczne i zwiększające fibrylizację. Charakterystyka leków przeciwzakrzepowych została przedstawiona w tabeli 2.

Tabela 2. Leki potęgujące działanie doustnych antykoagulantów (wg [8])

Leki stosowane w leczeniu dny
Steroidy anaboliczne
Leki przeciwyarytmiczne: amiodaron, propafenon, chinidyna
Antybiotyki o szerokim zakresie działania
Leki przeciwgrzybicze: flukonazol, ketokonazol, mikonazol
Leki przeciwlipemiczne: klobibrat, gemfibrozyl, lowastatyna
Pochodne sulfonilomocznika stosowane w cukrzycy
Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wpływ leków przeciwzakrzepowych na występowanie ocznych powikłań krwotocznych

Z wiekiem wrażliwość na antykoagulanty wzrasta. Przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego mogą wystąpić komplikacje krwotoczne. Najczęstszymi są:

- krwiak podpajęczynówkowy,
- krwotok z nosa,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- krwawienie z układu moczowego.

Oczne komplikacje terapii antykoagulantami występują rzadko i dotyczą:

- krwawienia podspojówkowego (najczęściej) [5],
- krwawienia podsiatkówkowego [6–9],
- krwawienia doszkliskowego [10],
- krwawienia do komory przedniej oka [11],
- krwawienia wewnątrzoczdolowego.

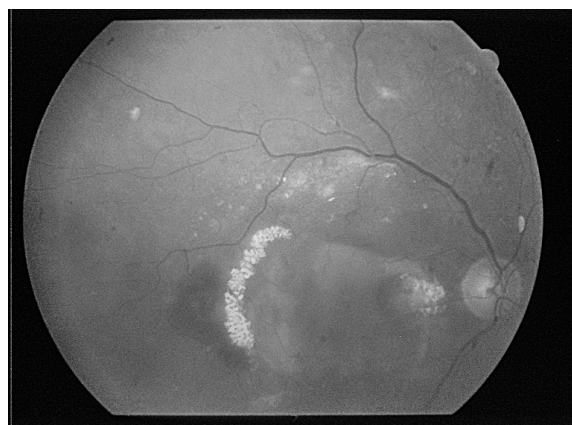
Udowodniono także, że ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzgałkowego jest wprost proporcjonalne do intensywności oraz czasu trwania terapii lekami przeciwzakrzepowymi [12–15]. Dlatego proponuje się, o ile jest to możliwe, zastępowanie antykoagulantów lekami przeciwagregacyjnymi u pacjentów chorujących na wysiękową postać AMD.

Wykazano również, że istnieje 5-krotnie większe ryzyko masowego krwotoku w przypadku

stosowania antagonistów witaminy K w porównaniu z lekami przeciwplatekcyjnymi [16].

W przypadku AMD krwawienie występuje w postaci wysiękowej (ryc. 2). Jest to związane ze zmniejszeniem krzepliwości krwi przy obecności niepełnowartościowych (patologicznych) naczyń w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych, które różnią się od prawidłowych naczyń nietypową lokalizacją oraz przede wszystkim budową nieszczelnej ściany, która jest przepuszczalna dla osocza oraz elementów morfotycznych krwi. Podsiatkówkowe złoże krwi działają toksycznie na fotoreceptory oraz zwiększają obszar ich uszkodzenia oraz zakres mroczka centralnego. Główną przyczyną neowaskularyzacji jest nadmierna ekspresja śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń – VEGF. W zdrowym oku VEGF zapewnia wystarczające ukrwienie w obrębie błony Brucha oraz fotoreceptorów. W AMD bierze on jednak udział w patologicznej angiogenezie. Bodźce inicjujące, takie jak: pogorszenie ukrwienia choriokapilar, kumulacja zbędnych produktów przemiany materii, niedotlenienie (stres oksydacyjny) i zmiany w obrębie błony Brucha, powodują uruchomienie kaskady, prowadzącej do nadmiernej ekspresji VEGF, który wiążąc się z komórkami śródbłonka pobudza ich proliferację oraz powstawanie nieprawidłowych naczyń. Tak znaczne pobudzenie neowaskularyzacji w siatkówce powoduje, że u nieleczonych pacjentów z postacią wysiękową dochodzi do nieodwracalnej utraty wzroku bardzo szybko, bo od kilku miesięcy do dwóch lat od rozpoznania choroby [17].

Dlatego niektórzy badacze zalecają u pacjentów jednoocznych chorujących na AMD, by przed wprowadzeniem leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi skonsultowany on został przez okulistę, aby ocenić ryzyko wystąpienia w tym oku postaci neowaskularnej tej choroby. Jeżeli ryzyko to jest wysokie, wprowadzenie leczenia antykoagulantami u chorego może skutkować całkowitą utratą wzroku. W sytuacji, gdy pa-



Rycina 2. Krwawienie w postaci wysiękowej w AMD

pacjent wymaga leczenia przeciwzakrzepowego, należy go poinformować o ryzyku takiej terapii. Jednak nie tylko lekarz rodzinny i kardiolog powinni pamiętać o takich powikłaniach. Również okuliści, zbierając wywiad u pacjentów chorujących na AMD, powinni pytać o przyjmowanie doustnych antykoagulantów oraz poinformować pacjenta oraz lekarza prowadzącego o skutkach takiej terapii w przypadku występowania wysiękowej postaci AMD [18, 19].

Profilaktyka AMD

Czynniki ryzyka wystąpienia AMD można podzielić na podlegające i niepodlegające modyfikacji. Do tych drugich zalicza się wiek, predyspozycje genetyczne, płęć żeńską, nadwzroczność oraz jasny kolor tęczówek.

Istotne znaczenie ze względu na profilaktykę mają czynniki modyfikowalne. Należą do nich: palenie papierosów, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, zbyt wysokie stężenie cholesterolu, cukrzyca, otyłość i światło widzialne [20].

Zmiana stylu życia jest zasadniczym elementem profilaktyki starczego zwyrodnienia plamki. Przede wszystkim istotne jest rzucenie palenia, gdyż związki chemiczne zawarte w dymie tytoniowym upośledzają procesy antyoksydacyjne zachodzące w siatkówce oraz zmniejszają przepływ krwi w naczyniówce. Korzystne rezultaty przynoszą też działania zapobiegające rozwojowi miażdżycy, do których należą, poza zaprzestaniem palenia tytoniu, utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego, ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych i alkoholu, aktywność fizyczna, profilaktyka cukrzycy oraz zmniejszenie masy ciała.

Również istotna z punktu widzenia profilaktyki jest odpowiednia dieta bogata w antyoksydanty, których wysokie stężenie we krwi wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju AMD. Do najważniejszych z nich zalicza się karotenoidy: luteinę i zeaksantynę [21, 22], których naturalnym źródłem są m.in.: szpinak, pomidory, zielona sałata, brokuły, jarmuż, natka pietruszki, por, marchew, rzeżucha, brukselka i groszek. Są one naturalnym barwnikiem plamki żółtej oraz bronią ją przed wolnymi rodnikami. Należy jednak pamiętać, iż luteina gromadzi się konkurencyjnie w tkance tłuszczowej. Głównie problem ten dotyczy kobiet i osób otyłych, stąd ta grupa pacjentów obciążona jest większym ryzykiem rozwoju AMD. Istotne jest również odpowiednie stężenie innych antyoksydantów, takich jak: glutation, witamina C i E, selen, cynk oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 zawartych w rybach i olejach roślinnych. Ponieważ dieta współczesnego człowieka jest coraz bardziej przetwo-

Tabela 3. Stany chorobowe potęgujące działanie doustnych antykoagulantów (wg [8])

Choroby nowotworowe
Kolagenozy
Biegunka
Wysoka gorączka
Nadczynność tarczycy
Niedożywienie
Alkoholizm
Choroby wątroby i dróg żółciowych

Tabela 4. Formuła AREDS

Formuła AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

500 mg witaminy C
400 IU witaminy E
15 mg β-karotenu
80 mg cynku w postaci tlenku cynku
2 mg miedzi w postaci tlenku miedzi

rzona i coraz mniej w niej naturalnych składników, a przede wszystkim warzyw i owoców, rekomendowane są doustne preparaty zgodne z formułą AREDS [23, 24] (tab. 3), które zapewnią odpowiednio wysokie stężenie antyoksydantów we krwi. Nie ma jednak na polskim rynku preparatu idealnie odpowiadającego tej formule. W tabeli 4 przedstawiono kilka wybranych preparatów stosowanych w okulistyce. W związku z mniejszą zawartością witaminy C i E, β-karotenu, cynku oraz miedzi można uzupełniać suplementację przez doustne przyjmowanie preparatów wyżej wymienionych składników. Należy jednak pamiętać, że samo zażywanie tabletek nie zwalnia od stosowania sensownej i zbilansowanej diety.

Rehabilitacja w AMD

Leczenie pacjenta z AMD to także pomoc w jego zachowaniu jak najlepszej jakości życia. Dlatego nie wolno zapomnieć u osób cierpiących na zaawansowaną postać tej choroby o rehabilitacji okulistycznej, której celem jest poprawa widzenia centralnego i poczucia kontrastów oraz poszerzenie pola widzenia.

Do pomocy optycznych zalicza się m.in.: pomoce optyczne do dali i bliży (lupy, lunety, okulary lornetowe), powiększalniki telewizyjne, systemy komputerowe. Przy doborze odpowiedniej metody powinno się brać pod uwagę wiek pa-

cjenta, stan okulistyczny, choroby towarzyszące, zawałów i zainteresowania pacjenta.

Możliwości refundacji pomocy optycznych reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2005 r. (Dz.U. 04.276.2739 z dnia 28 grudnia 2004 r.).

Wnioski

Coraz powszechniej uważa się, iż nie powinno się dbać jedynie o długość życia pacjenta, ale też o jego jakość. Leki przeciwzakrzepowe przedłużają życie pacjenta oraz niewątpliwie poprawiają, zmniejszając liczbę epizodów niedotlenienia mózgu i wieloletnich, uciążliwych dla pacjenta, powikłań udarów niedokrwiennych. Należy jednak również pamiętać, że leki te mogą w znaczny sposób obniżyć jakość życia u pacjentów chorujących na postać wysiękową AMD.

Mogą u nich bowiem powodować nieodwracalną ślepotę, a narząd zmysłu, jak żaden inny narząd, nie wpływa w tak znacznym stopniu na jakość życia. Dlatego też lekarz rodzinny, podchodzący w sposób holistyczny do pacjenta, powinien zawsze taką możliwość rozważyć w trakcie wieloletniego leczenia pacjenta.

U osób zgłaszających pogorszenie widzenia (trudności w czytaniu) przed wprowadzeniem leków przeciwzakrzepowych proponujemy skierować pacjenta na konsultację okulistyczną w celu wykluczenia wysiękowej postaci AMD. Sugerujemy to również z tego powodu, iż firmy farmaceutyczne rzadko podają w swoich ulotkach możliwość krwawienia wewnątrzgałkowego jako skutek stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Z powyższych względów bardzo ważna jest współpraca między okulistą a lekarzem rodzinnym i kardiologiem celem poprawienia jakości coraz dłuższego życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Białek-Szymańska A, Misiuk-Hojło M, Witkowska K. Ocena częstości występowania czynników ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Klin Oczna* 2007; 109(4–6): 127–130.
2. Kański J. *Okulistyka kliniczna*. Wyd. 2. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2005: 405–418.
3. Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Warszawa: PZWL; 2006: 201–211.
4. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia*. Warszawa: PZWL; 2005: 596–617.
5. Stead LG, Judson KA. Images in clinical medicine. Ocular bleeding due to anticoagulation. *N Engl J Med* 2006 Aug; 24; 355(8): e7.
6. Schlote T, Freudenthaler N, Gelisken F. Anticoagulative therapy in patients with exudative age-related macular degeneration: acute angle closure glaucoma after massive intraocular hemorrhage. *Ophthalmologie* 2005 Nov; 102(11): 1090–1096.
7. Edwards P. Massive choroidal hemorrhage in age-related macular degeneration: a complication of anticoagulant therapy. *J Am Optom Assoc* 1996 Apr; 67(4): 223–226.
8. Barsam A. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary to thrombolysis for the treatment of myocardial infarction. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006 Mar; 34(2): 177–179.
9. Alexandrakis G, Chaudhry NA, Liggett PE, Weitzman M. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage an age-related macular degeneration presenting as angle-closure glaucoma. *Retina* 1988; 485–486.
10. Googe JM, Hirose T, Apple DJ, Melgen S. Vitreous hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 32: 123–130.
11. Koehler MP, Sholiton DB. Spontaneous hyphema resulting from warfarin. *Annals Ophthalmol* 1983; 15: 858–859.
12. Lewis H, Sloan SH, Foos RY. Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 59–64.
13. Knox FA, Johnston PB. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage in a patient with age-related macular degeneration on excessive anticoagulation therapy. *Eye* 2002 Sep; 16(5): 669–670.
14. Wong JS. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage in a patient receiving low-molecular-weight heparin (fraxiparine) therapy. *Aust NZ/Ophthalmol* 1999; 27: 433–434.
15. Superstein R, Gomolin JES, Hammouda W et al. Prevalence of ocular hemorrhage in patients receiving warfarin therapy. *Can J Ophthalmol* 2000; 35: 385–389.
16. Tilanus MA, Vaandrager W, Cuyppers MH et al. Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 Jun; 238(6): 482–485.
17. Ulińska M. Zastosowanie soli sodowej pegaptanibu w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Klin Oczna* 2006; 10–12.
18. Kowal LM, Harper CA. Visual complications of warfarin. *Med J Aust* 2002 Apr 1; 176(7): 351.
19. Ung T, James M, Gray RH. Long term warfarin associated with bilateral blindness in a patient with atrial fibrillation and macular degeneration. *Heart* 2003 Sep; 89(9): 985.
20. Drobek-Słowik M, Tarczewicz D, Safranow K. Eye-s risk factor in AMD. *Klin Oczna* 2008; 110: 44–49.
21. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 2001; 385: 28–40.

22. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML et al. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1873–1881.
23. Report No. 8: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zink for age-related degeneration and visio loss. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–1436.
24. Jones AA. AMD-should your patients be taking additional supplements. *Aust Fam Physician* 2007; 36(12): 1026–1028.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Hanna Zając-Pytrus
Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław
Tel.: (071) 784-24-27
E-mail: zajac@okulist.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.11.2008 r.

Po recenzji: 18.02.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE KAZUISTYCZE • CASE REPORTS

Zanim zdarzy się nieszczęście – różne formy maltretowania dzieci. Część II

Before disaster happens – multiple forms of childhood maltreatment. Part II

EWA OTTO-BUCZKOWSKA^{1, A, B, D-F}, JERZY SZCZEPAŃSKI^{2, A, B, D-F}¹ Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach² Katedra Medycyny Sądowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Maltretowanie dziecka jest współcześnie nadal wielkim problemem mimo dużego postępu w walce o prawa dziecka. Krzywdzenie dziecka często jest przyczyną prowadzącą do zachorowalności i śmiertelności u niemowląt i małych dzieci. Pediatrzy odgrywają znaczącą rolę w prewencji, rozpoznawaniu i leczeniu dzieci krzywdzonych, zwłaszcza dzieci niepełnosprawnych, które mogą być szczególnie narażone na maltretowanie. Ponadto dzieci podejrzewane, że są ofiarami maltretowania powinny być oceniane w kierunku zaburzeń rozwojowych. Dzieci krzywdzone przy przyjęciu do szpitala mogą prezentować różne objawy. W artykule przedstawiono opis 4 przypadków ofiar różnych form krzywdzenia.

Słowa kluczowe: maltretowanie dziecka.

Summary Child abuse is still a huge problem of our time despite great progress in child rights. Child abuse is frequently a leading cause of morbidity and mortality in young children and infants. Pediatricians play a significant role in the prevention, identification, and treatment of child abuse and neglect, especially in children with disabilities, who may be at increased risk of maltreatment. Furthermore, children suspected of maltreatment should be evaluated for developmental disabilities. Children who are abused may present to hospital with a variety of symptoms and signs. This article provides detailed reports of 4 illustrative maltreatment cases.

Key words: child abuse.

Wstęp

Zagadnienie krzywdzenia dzieci nie jest nowe. Bardzo interesujące przedstawienie problemu krzywdzenia dziecka na tle historycznym przedstawili Stoba i Sroka [1]. We wcześniej opublikowanej pierwszej części tego opracowania [2] omówione zostały najczęściej spotykane formy maltretowania dzieci. W tej części zostanie przedstawiony opis czterech przypadków, które stanowią ilustrację różnych form krzywdzenia dzieci. Nie są to jakieś przypadki szczególne, chodziło raczej o zwrócenie uwagi na konieczność starannego rozważenia, czy zgon dziecka lub dramatyczne pogorszenie jego stanu zdrowia nastąpił rzeczywiście z przyczyn naturalnych czy też, przynajmniej w części, nie był skutkiem którejś z form krzywdzenia dziecka przez najbliższe otoczenie. Pragniemy zwrócić uwagę, że często stwierdzenie w czasie sekcji jakiegoś schorze-

nia stanowi podstawę do zwolnienia opiekunów dziecka od odpowiedzialności karnej, bez dostatecznej analizy, czy schorzenie to, a także jego niekorzystny przebieg, nie było zawinione przez opiekunów.

Zjawisko maltretowania dzieci wciąż jest problemem, mimo istnienia wielu instytucji państwowych i społecznych zobowiązanych do chronienia dziecka przed krzywdzeniem. Co roku wiele dzieci ginie w wyniku maltretowania lub zaniedbań, wiele z nich zostaje kalekami na całe życie. Konieczne jest uświadomienie społeczeństwu tego zagrożenia [3–10]. Amerykańskie organizacje zajmujące się opieką nad dziećmi niepełnosprawnymi zwracają uwagę, że szczególnej troski wymagają dzieci i młodzież niepełnosprawna, może ona bowiem podlegać maltretowaniu, a jego skutki mogą łatwo ująć uwagi otoczenia [11]. Także inni autorzy zwracają uwagę na takie zagrożenie [12].

Opis przypadków

Przypadek 1., dziewczynka B.A. ur. w maju 1999 r.

Rodzina patologiczna, rodzice dziecka skazani przez sąd w maju 2003 r. na karę pozbawienia wolności z warunkowym zawieszeniem wykonania kary na okres 5 lat i poddania oskarżonych pod dozór kuratora za znęcanie się nad synem matki z innego związku. Ustalono też, że wcześniej ojciec wykorzystywał seksualnie swoje dwie córki z poprzedniego związku, za co był skazany przez sąd.

Dziewczynka w kwietniu 2004 r. decyzją sądu oddana została do tymczasowej rodziny zastępczej. Do rodziny tej przywieziona została z pogotowia opiekuńczego. Przy przyjęciu u dziecka stwierdzono z tyłu na głowie obecność dużych zgrubień, dziecko zapytane odpowiedziało, „że tata ją bił głową o ścianę, mama też ją biła o ścianę”. Opiekunowie zeznali, że w czasie pierwszego 2-tygodniowego pobytu zaobserwowali, że dziewczynka bardzo łapczywie je, jest wystraszona oraz wykazuje nieprawidłowe zachowania o zabarwieniu seksualnym w stosunku do innych dzieci. Na zapytanie opiekunki, dlaczego tak robi, dziecko odpowiedziało: „ja tak robię, bo mama na mnie tak leżała i tata też tak robił, a mnie to bolało”. W zeznaniu tym opiekunka cytuje jeszcze cały szereg wypowiedzi dziewczynki wskazujących, że mogła być seksualnie molestowana przez oboje rodziców. Opiekunowie zgłosili się z dzieckiem do neurologa, dziewczynka była także konsultowana przez psychiatrę. W czasie konsultacji u dziecka rozpoznano „zespół dziecka molestowanego seksualnie”. Na podstawie całości obrazu konsultujący neurolog ustalił, że: „Dziecko to na pewno było molestowane seksualnie zarówno przez matkę, jak i przez ojca”. Stwierdzenie, czy dziewczynka była zgwałcona, wymagałoby przeprowadzenia badania ginekologicznego, to jednak uzależniono od decyzji psychologa.

W dalszych zeznaniach fakt wykorzystywania seksualnego dziecka przez ojca potwierdzili inni świadkowie.

Z opinii biegłego psychologa sądowego wynika, że u dziewczynki nie stwierdzono tendencji do konfabulowania oraz że z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że relacje dziecka dotyczące przestępstwa oparte są na doświadczeniach faktycznych.

U dziecka, obok cech wykorzystywania seksualnego, jako czynniki składowe „zespołu dziecka maltretowanego” zaliczyć należy zaniedbania higieniczne, upośledzenie przyrostu masy ciała, które najpewniej związane było z niedostatecznym odżywianiem w domu, dziecko bowiem

umieszczone poza domem (szpital, pogotowie opiekuńcze, rodzina zastępcza) wykazywało bardzo dobre łaknienie i przyrost masy ciała. Kolejnym czynnikiem składającym się na zespół dziecka maltretowanego jest bardzo znaczne opóźnienie funkcji psychoruchowych, a także zaburzenia nastroju (dziecko smutne, agresywne itd.), które to zaburzenia wyraźnie się zmniejszały po umieszczeniu poza domem rodzinnym. Wskazuje to na bardzo duże zaniedbania wychowawcze.

Zastanawiające jest, że mimo długiego okresu (dziecko urodzone w maju 1999 r. do pogotowia opiekuńczego trafiło dopiero we wrześniu 2003 r.). Nikt z przesłuchiowanych sąsiadów ani członków rodziny „nic nie widział ani nic nie słyszał”. Nic nie zauważył także kurator sądowy sprawujący nadzór nad rodziną od lipca 2002 do września 2003 r. (!). **Istotna pomoc dla dziecka rozpoczęła się w zasadzie dopiero w kwietniu 2004 r., po przeniesieniu dziewczynki do tymczasowej rodziny zastępczej, a więc kiedy miała ona 5 lat.**

Przypadek 2., chłopiec K.K. ur. w kwietniu 1989 r., zgon luty 2004 r.

Z dokumentacji wynika, że dziecko chorujące na porażenie mózgowie, przebywające w domu pod opieką rodziców przywiezione zostało przez karetkę „R” o godz. 15.20 do szpitala w stanie skrajnie ciężkim, o godz. 17.35 stwierdzono zgon dziecka „wśród objawów zamierającego krążenia”.

Przy analizie przedstawionych dokumentów uwagę zwraca bardzo skąpa dokumentacja dotycząca stanu zdrowia dziecka w pierwszych latach życia.

Książeczka zdrowia zawiera dane dotyczące porodu, z których wynika, że dziecko urodziło się w wojewódzkim szpitalu specjalistycznym siłami natury w stanie dobrym (10 punktów w skali Apgar), z wagą 3350 g, wypisane zostało w 3. dobie z adnotacją „Przebieg okresu wczesnonorodkowego bez powikłań”. Następnym wpisem w maju 1989 r.: „Bilans zdrowia 0 prawidłowy”. Wpis w rubryce „Bilans zdrowia dziecka w wieku 2 lat – „wysokość: nie można zmierzyć; ciężar ciała: 11 kg < 10 centyla; rozwój psychomotoryczny: nieprawidłowy. Bilans gr. IV”. Brak jest dalszych wpisów dotyczących rozwoju, natomiast są 3 wpisy dotyczące hospitalizacji w roku 1990 i 1994. W epikryzie z 1990 r. znajduje się adnotacja, że ze względu na obciążający wywiad rodzinny i niewiadomą przyczynę zaburzeń neurologicznych ustalono miejsce na oddziale neurologii dziecięcej celem przeprowadzenia dalszej diagnostyki, jednak rodzice zabrali dziecko na własne żądanie. Podejmowane jeszcze później (rok 1994) próby przeprowadzenia diagnostyki nie powiodły się ze względu na odmowę rodzi-

ców. W epikryzie podano, że chłopiec „od okresu wczesniemowlęcego pozostaje pod kontrolą poradni neurologicznej i rehabilitacyjnej”. Ta ostatnia uwaga nie znajduje odzwierciedlenia w przedstawionej dokumentacji, oparta była chyba tylko na oświadczeniach rodziców. Z załączonej do akt kserokopii kart zdrowia dziecka z okresu od listopada 1992 r. do lipca 2003 r. wynika, że kontakty pracowników poradni dziecięcej z rodziną chłopca ograniczały się w zasadzie do wpisów o wydaniu recept na leki przeciwpadaczkowe. Z dokumentacji wynika, że chłopiec praktycznie pozbawiony był zarówno opieki lekarskiej, jak i nie był poddawany żadnym zabiegom rehabilitacyjnym.

Z protokołu przesłuchania pracownika socjalnego wynika, że ponieważ rodzina nie była zakwalifikowana jako rodzina patologiczna, ograniczano się jedynie do przekazywania zasiłku pielęgnacyjnego, nie widziano wskazań do interwencji.

Załączony do akt protokół sądowo-lekarskich oględzin i sekcji zwłok stwierdza, że przyczyną śmierci dziecka było **wyniszczenie głodowe organizmu**.

Do dokumentacji dołączone są zdjęcia fotograficzne, wykonane po śmierci dziecka, na których widoczne jest skrajne wyniszczenie, przykurcze kończyn oraz odleżyny.

W omawianym przypadku mamy do czynienia z „zespołem maltretowanego dziecka”. Wśród elementów uzasadniających rozpoznanie takiego zespołu należy wymienić:

1. Od wczesnego dzieciństwa, tzn. od chwili zauważenia nieprawidłowości rozwoju dziecka, nie zapewniono mu należytej pomocy. Nie przeprowadzona została diagnostyka procesu chorobowego. Mimo zaleceń rodzice nie poddali dziecka badaniom specjalistycznym, w związku z tym pozbawiono go szansy prawidłowego leczenia, chłopiec otrzymywał jedynie leki objawowe (przeciwpadaczkowe). Biorąc pod uwagę wywiad rodzinny, pacjent był trzecim dzieckiem z podobnymi objawami w tej rodzinie, prawdopodobne jest, że w grę wchodziło jakieś genetycznie uwarunkowane zaburzenie, np. w postaci bloku metabolicznego. W takiej sytuacji realne mogło być zahamowanie procesu chorobowego, np. przez eliminację jakiegoś składnika pożywienia bądź zastosowanie jakiegoś brakującego składnika. Mogłoby to doprowadzić do wyzdrowienia dziecka, a w każdym razie do zmniejszenia rozmiarów uszkodzenia mózgu. Rodzice swoim nieodpowiedzialnym postępowaniem przekreślili taką szansę.

2. Doprowadzono do śmierci głodowej. Proces, który doprowadził do tak skrajnego wyniszczenia musiał trwać długo, najpewniej wiele lat, biorąc pod uwagę, że waga 15-letniego

dziecka w czasie sekcji wynosiła 8,75 kg (!), a wzrost 112 cm (!). Świadczy to o bardzo długotrwałym procesie wyniszczenia.

Jeśli były trudności w karmieniu chłopca z powodu braku łaknienia, to są metody, aby mimo wszystko dostarczyć mu potrzebne do życia składniki. Najprostszą możliwą do zastosowania w warunkach domowych metodą jest założenie zgłębnika do żołądka i tą drogą podawanie specjalnie przygotowanych mieszanek odżywczych. Jeśli rodzina nie potrafiłaby sobie sama lub przy pomocy pielęgniarki środowiskowej poradzić z tym zadaniem, to chłopca należało umieścić w specjalnym zakładzie opiekuńczym. **Tak więc winą za śmierć głodową dziecka obarczyć należy opiekunów, przede wszystkim rodziców. Nie bez winy jednak są też pracownicy służby zdrowia (wieloletnie wypisywanie recept bez badania dziecka), a także pracownicy opieki socjalnej.**

Przypadek 3., chłopiec T.P. ur. w lipcu 2001 r., zgon w listopadzie 2006 r.

We wrześniu 2005 r. u dziecka wystąpiły objawy nerczycy. Leczony był w szpitalu terenowym, a następnie konsultowany w specjalistycznej poradni wojewódzkiej. Uzyskano remisję i w kwietniu 2006 r. zalecono zakończenie podawania leków, zlecając dalszą okresową kontrolę. Lekarz po raz ostatni widział dziecko w połowie lipca, kiedy to wystąpiły objawy infekcji układu oddechowego. Od tej pory matka nie kontaktowała się z lekarzem. Z dokumentacji wynika, że w wykonywanych w okresie od lipca do sierpnia analizach moczu występował narastający białkomocz, ale matka nie zgłosiła się do lekarza. Prawdopodobnie w tym czasie zaczęła korzystać z usług znachora. W listopadzie 2006 r. doszło do zgonu dziecka. Wezwany lekarz pogotowia stwierdził zgon, uwagę personelu karetki pogotowia zwróciły kolosalne obrzęki całego ciała. Na wykonanych pośmiertnie przez policję zdjęciach widoczne są, na odsłoniętych częściach ciała dziecka (głowa, dłonie, podudzia), bardzo duże obrzęki.

Na podstawie analizy dokumentów rozpoznać należy „zespół maltretowania dziecka”. Nerczyca jest schorzeniem poważnym, przewlekłym, cechującym się przebiegiem z okresami remisji i nawrotów schorzenia, prawidłowo leczona ma dobre rokowanie co do życia. Stosunkowo łatwy do opanowania pierwszy rzut choroby wskazuje, że była szansa pomyślnego opanowania kolejnego rzutu. **Zgon dziecka był ewidentnie zawiniony przez matkę.** Szczególne obciążenie stanowi fakt, że był to nawrót choroby, a więc matka była poinformowana o sposobie leczenia i miała ustalone kontakty zarówno z oddziałem szpitalnym, w którym chłopiec był leczony przy ujawnieniu się choroby, a także ze specjalistycz-

ną poradnią nefrologiczną. Zaniechanie podjęcia leczenia dziecka przez matkę, wobec ewidentnych objawów zaostrożenia się procesu chorobowego, miało bezpośredni wpływ na zgon dziecka i **w tym rozumieniu można matkę uznać za sprawczynię śmierci dziecka.**

Przypadek 4., dziewczynka G.E. ur. w listopadzie 2005 r.

Matka alkoholiczka, dwoje jej starszych dzieci przebywa w rodzinie zastępczej.

W grudniu 2005 r. powiatowe centrum pomocy rodzinie powiadomione zostało, że w jednym z mieszkań pod opieką pijanej matki znajduje się niemowlę. Pod wskazany adres udali się pracownicy PCPR oraz MOPS, którzy zastali pijanych rodziców i ich 5-tygodniowe dziecko. Pracownicy zgłosili natychmiast ten fakt w sądzie i po uzyskaniu decyzji sądu, dziecko zostało zabrane, a po konsultacji w szpitalu przekazane, zgodnie z decyzją sądu, pod opiekę rodziny zastępczej, która stanowi rodzinę zastępczą także dla starszego rodzeństwa dziewczynki.

Z dokumentacji wynika, że w chwili urodzenia stan dziecka był skrajnie ciężki. Zachowany był jedynie ślad funkcji życiowych (Apgar 1 na należnych 10 punktów). O ciężkości uszkodzenia świadczy to, że mimo podjęcia działań resuscytacyjnych nie udało się przywrócić funkcji życiowych (po 10 minutach Apgar 3). Wobec braku własnego oddechu dziecko zostało zaintubowane i przewiezione do klinicznego oddziału intensywnej terapii, w którym przebywało przez tydzień, a następnie przeniesiono go do szpitala terenowego. Po miesiącu wypisane zostało na żądanie ojca wbrew zaleceniom lekarskim, z zaleceniem dalszej kontroli w poradniach specjalistycznych (okulistycznej, neurologicznej i kardiologicznej) oraz stosowania leków.

Z dokumentacji wynika, że matka dziecka w 25. tygodniu ciąży hospitalizowana była na oddziale ginekologiczno-położniczym z powodu ciężkiej niedokrwistości, stwierdzono wówczas wysoki poziom alkoholu we krwi (2,8%). W chwili przyjęcia do porodu u matki stwierdzono również stan upojenia alkoholowego.

Po analizie danych uznać należy obecność „zespołu maltretowania dziecka” wyrażony narażeniem na przewlekłą ekspozycję na działanie alkoholu w czasie życia płodowego. U dziecka podejrzewać należy obecność zespołu FAS (Fetal Alcohol Syndrome – alkoholowy zespół płodowy), który jest zespołem umysłowych i fizycznych zaburzeń, które trwają całe życie. U dzieci z FAS obserwuje się m.in. ścięczenie lub całkowity zanik ciała modzelowatego, zmniejszenie zwojów podstawy oraz ogólne zmniejszenie rozmiarów mózgu.

Omówienie

Przedstawienie przypadków ma na celu ilustrację złożoności zagadnienia „zespołu dziecka maltretowanego”. W potocznym rozumieniu zespół taki rozpoznaje się zwykle wówczas, kiedy dochodzi do ewidentnych działań ze strony opiekunów dziecka – bicie, gwałcenie itp. (przyp. 1).

Pamiętać jednak należy, że najczęstszą formą maltretowania jest zaniedbanie. Jak już wspomniano, sposoby krzywdzenia dzieci mogą być różne:

- Głodzenie, nieleczenie zaburzeń somatycznych (przyp. 2).
- Niestosowanie się opiekunów do zaleceń lekarskich czy opóźnienie lub zaniechanie wezwania pomocy lekarskiej (przyp. 3).
- Narażenie dziecka na szkodliwe działanie leków lub innych szkodliwych substancji (narkotyków, alkoholu, nikotyny czy innych substancji toksycznych), dostęp do broni palnej itd. (przyp. 4).

Należy przypomnieć wyniki badań autorów amerykańskich, którzy wykazali, że wśród zgonów dzieci maltretowanych zgony częściej wiązały się z zaniedbywaniem (aż w 37,6%) niż z jakimkolwiek innym rodzajem przemocy.

W polskim prawodawstwie zamieszczone są przepisy chroniące dziecko przed złym traktowaniem, a ustawa o zawodzie lekarza nakłada obowiązek zgłaszania faktów przemocy wobec dzieci. Przepisy te jednak nie zawsze są dostatecznie ściśle sprecyzowane, a co za tym idzie – zbyt rzadko stosowane, zwłaszcza gdy maltretowanie dziecka nie stwarza bezpośredniego zagrożenia utraty życia [13].

Zespół dziecka maltretowanego nie jest dostatecznie rozpoznawany przez lekarzy specjalności pediatrycznych. Wynika to zapewne po części z braku znajomości problemu, ale także z niechęci angażowania się lekarzy w procedury prawne.

Jako regułę należy przyjąć, że dzieci w wieku poniżej roku, z objawami uszkodzenia układu kostnego, przy braku informacji o okolicznościach wystąpienia tych objawów, powinny być podejrzane o niewypadkowe obrażenia powstałe w wyniku stosowania przemocy fizycznej. Powinny być przyjmowane do szpitala w celu ustalenia wczesnego, właściwego rozpoznania zespołu dziecka maltretowanego.

Niestety, nierzadko zbrodniczemu, karalnemu postępowaniu opiekunów towarzyszy niepokojąca obojętność czy brak wiedzy otoczenia, a także personelu placówek służby zdrowia, do których trafia dziecko, nierzadko niejednokrotnie z wyraźnymi, „książkowymi” cechami zespołu dziecka maltretowanego.

Nic nie zwalnia lekarza od odpowiedzialności za wszczęcie działań zmierzających do ochrony dziecka przed krzywdzeniem.

Piśmiennictwo

1. Stoba C, Sroka M. Historyczne i etyczne aspekty przemocy nad dzieckiem. *Psychiatr Prakt Ogólnolek* 2002; 2: 245–250.
2. Otto-Buczowska E, Szczepański J. Zanim zdarzy się nieszczęście – różne formy maltretowania dzieci. Część I. *Fam Med Prim Care Rev* 2009; 11, 1: 61–67.
3. Bennett S, Grenier D, Medaglia A. The Canadian Paediatric Surveillance Program: a framework for the timely data collection on head injury secondary to suspected child maltreatment. *Am J Prev Med* 2008; 34(Suppl. 4): S140–S142.
4. Black T, Trocmé N, Fallon B, Maclaurin B. The Canadian child welfare system response to exposure to domestic violence investigations. *Child Abuse Negl* 2008; 32: 393–404.
5. Butchart A. Epidemiology the major missing element in the global response to child maltreatment? *Am J Prev Med* 2008; 34(Suppl. 4): S103–S105.
6. Christian CW. Professional education in child abuse and neglect. *Pediatrics* 2008; 122(Suppl. 1): S13–S17.
7. Flaherty EG, Sege RD, Hurley TP, Baker A. Strategies for saving and improving children's lives. *Pediatrics* 2008; 122(Suppl. 1): S18–S20.
8. Jones R, Flaherty EG, Binns HJ et al. Child Abuse Reporting Experience Study Research Group. Clinicians' description of factors influencing their reporting of suspected child abuse: report of the Child Abuse Reporting Experience Study Research Group. *Pediatrics* 2008; 122: 259–266.
9. Mathews B, Kenny MC. Mandatory reporting legislation in the United States, Canada, and Australia: a cross-jurisdictional review of key features, differences, and issues. *Child Maltreat* 2008; 13: 50–63.
10. McCarthy C. Doing the right thing: a primary care pediatrician's perspective on child abuse reporting. *Pediatrics* 2008; 122(Suppl. 1): S21–S24.
11. American Academy of Pediatrics: Committee on Child Abuse and Neglect and Committee on Children With Disabilities. Assessment of maltreatment of children with disabilities. *Pediatrics* 2001; 108: 508–512.
12. Hershkowitz I, Lamb ME, Horowitz D. Victimization of children with disabilities. *Am J Orthopsychiatry* 2007; 77: 629–635.
13. Bloch-Bogusławska E, Wolsk E, Duzy J. Child abuse syndrome. *Arch Med Sąd Kryminol* 2004; 54: 155–161.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ewa Otto-Buczowska
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice
Tel.: (032) 231-06-11; 605 362-588
E-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.03.2009 r.

Po recenzji: 15.04.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009 r.

PRACE KAZUISTYCZE • CASE REPORTS

Nijmegen Breakage Syndrome in two neonates – case report

Zespół Nijmegen u dwóch noworodków – opis przypadku

MAGDALENA MAZURAK^{1, A, B, D-F}, MAŁGORZATA CZYŻEWSKA^{1, B, D, E}, MAREK USSOWICZ^{2, B, D}¹ Department of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Wrocław Medical University, Poland
Head: Prof. Mariusz Zimmer, MD, PhD² Department of Pediatric Oncology, Hematology and BMT Unit, Wrocław Medical University, Poland

Head: Prof. Alicja Chybicka, MD, PhD

A – Study Design, B – Data Collection, C – Statistical Analysis, D – Data Interpretation,
E – Manuscript Preparation, F – Literature Search, G – Funds Collection

Streszczenie Zespół Nijmegen (Nijmegen Breakage Syndrome – NBS) należy do rzadko występujących schorzeń, których przyczyną jest wrodzony defekt systemów naprawczych DNA. Głównym i stałym objawem jest małowłowie. Często rozpoznawane są niedobory immunologiczne. Charakterystyczne dla tego zespołu jest wysokie ryzyko rozwoju nowotworu, szczególnie wywodzącego się z układu chłonnego. Z powodu niskiej częstości występowania zespołu Nijmegen jest on zbyt późno rozpoznawany i leczony, co pogarsza rokowanie. Często rozpoznanie nowotworu wyprzedza zdiagnozowanie zespołu Nijmegen. Średni wiek pacjentów w chwili postawienia diagnozy to 7 lat. Na świecie zidentyfikowano około 200 pacjentów z tym zespołem. W pracy przedstawiamy dwa przypadki zespołu Nijmegen rozpoznanego we wczesnym dzieciństwie u noworodków z małowłowieciem oraz charakterystycznymi cechami dysmorfii twarzy. Rozpoznanie zespołu zostało potwierdzone badaniami genetycznymi. Zespół Nijmegen po raz pierwszy opisano w 1981 r. u pacjenta pochodzącego z Danii. Później przypadki pacjentów z tym zespołem opisywano na całym świecie, ale zdecydowana ich większość pochodziła z Europy Środkowej, a zwłaszcza z Polski. Częstość nosicielstwa mutacji genu *NBS1* (657del5, tzw. mutacja słowiańska) w populacji polskiej szacuje się na 0,5%. Jednakże liczba zidentyfikowanych pacjentów jest niższa od oczekiwanej na podstawie stwierdzonej częstości występowania mutacji w polskiej populacji. Z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z tym zespołem wczesne rozpoznanie jest istotnym czynnikiem prognostycznym.

Słowa kluczowe: zespół Nijmegen, NBS, noworodek, małowłowie.

Summary Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) is a rare disease which belongs to the DNA repair disorders. The main and constant symptom of the disease is microcephaly. Immunodeficiency is often diagnosed. Very high risk of developing cancer in the young is observed, predominantly high risk of lymphoid malignancies. The mean age at the diagnosis is 7 years. The estimated number of patients is 200. Because of a rare frequency the disease is often late diagnosed and treated what makes the prognosis for patients with NBS poor. Often cancer appears prior to the diagnosis of NBS. In the paper we present two cases of Nijmegen Breakage Syndrome diagnosed in early infancy in the neonates with microcephaly and characteristic facial features. The diagnosis of NBS was confirmed by molecular study results. NBS was firstly reported in 1981 in a Dutch patient. Later NBS was described worldwide but the majority of patients are of Central European ancestry, in particular of Polish origin. The frequency of heterozygous *NBS1* mutations (657del5 mutation, i.e. "Slavonic mutation") in Polish population is about 0.5%. However the number of patients with NBS is lower than expected basing on the frequency of NBS mutation in Polish population. Because of an elevated cancer risk an early diagnosis is an important prognosis factor.

Key words: Nijmegen Breakage Syndrome, NBS, newborn, microcephaly.

Background

Nijmegen Breakage Syndrome (NBS; OMIM: 251260) is an autosomal recessive chromosomal instability disorder caused by mutations in the *NBS1* gene whose product (nibrin) is part of the complex involved in the DNA double strand break response pathway. The main and the con-

stant symptom of NBS is microcephaly. Immunodeficiency is often diagnosed. Very high predisposition to malignancy in the young is observed, predominantly high risk of lymphomas development.

Because of the rare frequency the disease is often late diagnosed and treated what makes the prognosis for patients with NBS poor. Very often

cancer appears prior to the diagnosis of NBS. The mean age at the diagnosis is 7 years [1–5].

In the paper we present two cases of the neonates with NBS.

Case 1

A girl was born by vaginal delivery at the 39th week of gestation. It was the second child of young, healthy, unrelated parents. The newborn received 10 points of the Apgar scoring system. Further testing revealed intrauterine growth retardation (IUGR – birth weight was 2730 g, height 49 cm), dysmorphic facial features, microcephaly (head circumference 30 cm, i.e. well under the 3th percentile), and facial dysmorphism (prominent midface, epicanthal folds, long philtrum, small receding mandibula). The anterior fontanelle was small (0.5 × 0.5 cm). The hair was delicate, thin and fair. Moreover, syndactyly of 4th and 5th toes in both feet and 2nd and 3rd toes in the right foot was present.

The older brother of our patient died two months earlier (at the age of 4 years) because of a ganglioneuroblastoma in the course of NBS. The clinical investigation of the newborn suggested the possibility of a repetition of the disease in this child.

Abdominal ultrasonography was normal. In the cranial ultrasonography internal hydrocephalus was seen, confirmed by the cranial NMR. There were no signs of intracranial hypertension. Heart echography revealed persistent oval foramen. Cytomegalovirus and Toxoplasmosis screening was negative. Ophthalmological examination revealed upward slanting palpebral fissures; rearrangement of pigment was seen on the periphery of the ocular fundus. Immunological studies showed a decreased concentrations of serum immunoglobulin IgG1, total IgA and total IgM.

Genetic test results revealed a normal karyotype (46 XX); moreover, translocations involving chromosomes 7 and 14 were present: t (7,14), t (7,7). Molecular tests revealed the presence of 5 base-pairs deletion in the *NBS1* gene (657 del 5; i.e. "Slavonic mutation") in both alleles (homozygosity), confirming the diagnosis of NBS in the newborn.

At the age of 13 months the girl was admitted to the Department of Pediatric Oncology because of a tumor in the posterior part of the nasopharynx. During hospitalization infiltration of the right palpebra was observed. Histopathological investigation revealed lymphoma and the girl was treated by chemotherapy. The doses of cytostatics were reduced because of the increased cytostatic sensitivity typical for NBS. After chemotherapy severe bone marrow aplasia was observed, com-

pllicated by serious infections in spite of intensive antimicrobial and antimycotic treatment. The girl died at the age of 16 months.

Case 2

15 months after the birthday of the previous patient, another neonate with NBS was born in our hospital. A girl was born by caesarean section at the 40th week of gestation. The pregnancy was complicated by ventriculomegalia of the fetus. Furthermore, IUGR was observed. The girl was born in a good state. Birth weight was 2600 g, height 47 cm. Further testing revealed microcephaly (head circumference 31 cm, well under the 3th percentile) and dysmorphic facial features (prominent midface, Gothic palate, epicanthal folds, hypotelhorism, oblique palpebral fissures).

Cytomegalovirus and Toxoplasmosis screening was negative. Abdominal ultrasonography was normal. In cranial ultrasonography internal hydrocephalus was seen, confirmed by CT imaging. Moreover, a congenital malformation of the corpus callosum was present. There were no signs of intracranial hypertension. Heart echography revealed persistent oval foramen and ventricular septal defect. During the hospitalization in our neonatology department the newborn was in a good state; the girl was breastfed. She left the neonatology department at 13 days of age. The results of the genetic tests were not known at that time.

When the girl was 10 months old, hypothyreosis was recognized and treated. Because of a poor gain of weight the girl was diagnosed in the Department of Pediatric Gastroenterology. Clinical investigations excluded malabsorption syndrom and CF. The karyotype was normal: 46, XX.

At the age of 22 months the girl was admitted to the hospital because of pneumonia. Due to a progressive pancytopenia with recurrent fever she was transferred to the Department of Pediatric Oncology. Molecular genetic study results revealed "Slavonic mutation" in the *NBS1* gene. The girl died two days after her second birthday because of infection in the course of lymphoma.

Discussion

NBS is an autosomal recessive disorder whose clinical signs include microcephaly, dysmorphic facial appearance, growth retardation, immunodeficiency and increased risk of malignancy. NBS seems to occur worldwide, it has been observed in the Netherlands, Chile, Italy, Croatia, Great Britain, Mexico, USA, Turkey, Spain, Germany,

Australia, France but the majority of the patients is of the Central European ancestry, in particular of Polish origin. They carry a major founder mutation in the *NBS1* gene (i.e. "Slavonic mutation"). NBS was first described in 1981 in Dutch patients: in the first half of the 17th century, after a battle of Wessenberg, a large number of Bohemian protestants emigrated to the Netherlands from the area presently part of Poland and the Czech Republic [1]. The frequency of 657del5 mutation in Poland is reported to be 1/190. The last data pointed out the regional distribution of heterozygous mutation 657del5 mutation carriers of the *NBS1* gene: the higher frequency (1/131) in Wielkopolska province was observed [6].

In the 1st case study we described a newborn with microcephaly and characteristic facial features. The newborn's brother died a few months earlier (at the age of 4) because of *ganglioneuroblastoma* in the course of NBS. The association of these facts aroused a suspicion of NBS repetition in this newborn. Thanks to this coincidence, we established a correct diagnosis as early as the neonatal period. NBS was confirmed by molecular study results. The mean age of the diagnosis of NBS is 7 years [3]; often cancer develops prior to this diagnosis. We hoped that this early diagnosis, an important prognostic factor, would allow us to protect the child and extend her survival. However the girl died at 16 months because of lymphoma.

In the 2nd case study, we described a child with microcephaly and a dysmorphic face. Until the girl left our hospital, we did not know the results

of the genetic tests. As NBS is a very rare disease (approximately 200 cases identified worldwide), we did not expect another patient with NBS to be born in our hospital 15 months after the previous case. Primary hydrocephalus is not typical for NBS. However, both our patients presented microcephaly – the main and constant symptom of NBS (microcephaly was present in 100% of NBS patients in a large international study). According to the Czech investigators NBS appears in 13% children with primary microcephaly [1, 5].

The total number of patients identified worldwide is systematically increasing because of a greater knowledge of the disease. In 2000 there were 55 patients with NBS reported all over the world. In 2003 the number of patients diagnosed increased to 130. The last data (February, 2007) concern 200 patients with NBS [4]. However, the syndrome is underdiagnosed. In approximately 30% of cases cancer appears prior to the diagnosis of NBS [3, 4]. Recently studies revealed that NBS 657del5 mutation is associated with an elevated cancer risk not only in homozygotes but in heterozygotes too [7]. Early correct diagnosis is a key factor in appropriate prevention and care. According to the Czech investigators (Seeman et al.) children with primary microcephaly, which is an easily recognizable sign present already at birth, should be tested for the presence of 657del5 mutation in the *NBS1* gene. Such a procedure can, at least in Slavonic patients, help newly born NBS children receive the appropriate preventive care and therapy [5].

References

1. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group: Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82, 400–406.
2. Digweed M, Sperling K. Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. *DNA Repair (Amst)*. 2004 Aug-Sep; 3(8–9): 1207–1217.
3. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska KH et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome and prevalence of the major mutation 657 del 5 in three Slav populations. *Eur J Hum Gen* 2000; 8: 900–902.
4. Chrzanowska KH, Janniger CK. Nijmegen breakage syndrome. <http://www.emedicine.com/derm/topic725.htm>.
5. Seeman P, Gebertova K, Paderova K et al. Nijmegen breakage syndrome in 13% of age-matched Czech children with primary microcephaly. *Pediatr Neurol* 2004 Mar; 30(3): 195–200.
6. Ziolkowska I, Mosor M, Nowak J. Regional distribution of heterozygous 657del5 mutation carriers of the *NBS1* gene in Wielkopolska province (Poland). *J Appl Genet* 2006; 47(3): 269–272.
7. Seemanova E, Jarolim P, Seeman P et al. Cancer risk of heterozygotes with the NBS founder mutation. *J Natl Cancer Inst* 2007 Dec 19; 99(24): 1875–1880. Epub 2007 Dec 11.

Address for correspondence:

Magdalena Mazurak, MD, PhD
ul. Międzyrzecka 9 „B”
50-421 Wrocław
Tel.: 691 509-787
E-mail: madzia-mazurak@wp.pl

Received: 15.10.2008

Revised: 25.02.2009

Accepted: 15.05.2009

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE • CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

Neuraminidase inhibitors resistance in influenza viruses – a current medical problem

Oporność na inhibitory neuraminidazy – współczesny problem medyczny

ANETA NITSCH-OSUCH^{1, A, B, D-F}, LIDIA BERNADETA BRYDAK^{1, 2, A, B, D-F}

¹ Department of Family Medicine, Warsaw Medical University

Head: Prof. Kazimierz A. Wardyn, MD, PhD

² National Influenza Center, National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene

Head: Prof. Lidia B. Brydak, MD, PhD

A – Study Design, B – Data Collection, C – Statistical Analysis, D – Data Interpretation,
E – Manuscript Preparation, F – Literature Search, G – Funds Collection

Streszczenie Inhibitory neuraminidazy, takie jak oseltamir i zanamir, są ważną grupą leków przeciwwirusowych, stosowanych w profilaktyce i leczeniu grypy: sezonowej, ptasiej i pandemicznej. Coraz częstsze stosowanie inhibitorów neuraminidazy może sprzyjać pojawieniu się i nasileniu zjawiska lekooporności wirusów grypy na tę grupę leków – podobnie jak wystąpiło to w przypadku adamantanów. Wyróżnia się trzy rodzaje oporności na leki przeciwwirusowe: genotypową, fenotypową i kliniczną. Przez wiele lat oporność na inhibitory neuraminidazy pozostawała na bardzo niskim poziomie (0,33% szczepów). W ostatnich latach obserwowane jest zwiększanie liczby szczepów wirusów grypy opornych na oseltamir (2% u dorosłych, 5–6% u dzieci). W 2007 r. opublikowano dane europejskie wskazujące na 14% szczepów H1N1 opornych na oseltamir. Jak dotąd nie stwierdzono oporności krzyżowej między oseltamirem i zanamirem – co może wynikać z różnicy podanych dawek leków, różnic w budowie i właściwościach farmakokinetycznych leków. Należy podkreślić, że laboratoryjne stwierdzenie oporności nie wyklucza klinicznej skuteczności leków przeciwwirusowych. W celu uniknięcia narastania oporności na leki przeciwwirusowe ich stosowanie powinno być bardzo racjonalne, tzn. użycie powinno być poprzedzone potwierdzeniem rozpoznania grypy w badaniach laboratoryjnych. Konieczna jest międzynarodowa i stała współpraca w celu monitorowania oporności wirusów grypy na inhibitory neuraminidazy w celu zapewnienia ich skutecznego działania podczas stosowania profilaktycznego i terapeutycznego w przypadku grypy sezonowej, grypy ptasiej, jak i grypy pandemicznej.

Słowa kluczowe: inhibitory neuraminidazy, oseltamir, zanamir, oporność.

Summary Influenza virus neuraminidase inhibitors (NAIs) – oseltamir and zanamir – are an important class of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza: seasonal, avian and pandemic influenza. Increasing use of NAIs brings into focus the risk of drug resistance arising to the class. There are generally three levels of antiviral resistance: genotypic, phenotypic and clinical resistance. For many years influenza viruses' resistance to NAIs was low (0.33%). There has been described an increasing number of resistant seasonal influenza strains to oseltamir (2% in adults, 5–18% in children). In 2007 there were published data describing 14% resistant strains H1N1 in Europe. It should be underlined that oseltamir resistance in influenza viruses is relative and despite its presence patients with oseltamir-resistant viruses may still benefit from receiving oseltamir. Clinical resistance and the response to treatment with antivirals remains the most important proof of antiviral effectiveness. Oseltamir is the drug of choice for treatment of avian influenza in humans (single cases of resistant strains were described). Currently it has been not observed a cross-resistance among oseltamir and zanamir which may be a consequence of number of given doses, differences in drug structure and duration of drug concentrations in site of infection. Global collaboration, phenotypic and genotypic testing of drug sensitivity of circulating influenza viruses for neuraminidase inhibitors sensitivity are critical in order to provide an effective prophylaxis and treatment of the diseases caused by these influenza viruses.

Key words: neuraminidase inhibitors, oseltamir, zanamir, resistance.

Background

Neuraminidase inhibitors (NAIs), including oseltamir and zanamir, are an important class

of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza.

In contrast to the older class of antivirals – the adamantanes (amantadine and rimantadine) –

NAIs are effective against both influenza virus type A and B, they are associated with less side effects and a better profile concerning drug-resistance [1].

A problem of drug-resistance has already been described among the adamantanes. Adamantane-resistant isolates of influenza A viruses are generally stable, can be transmitted to susceptible contacts and can be shed for prolonged periods in immunocompromised patients taking the drug. This potential for the development of resistance especially limits the use of the adamantanes for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza – according to ACIP recommendations these drugs should not be used during epidemic influenza (90% of viruses are resistant) [2]. Adamantanes are not recommended for the treatment and prophylaxis of avian influenza [3].

Because of a high resistance of influenza virus to adamantanes, the newer group of antivirals – neuraminidase inhibitors seems to be a best choice for the treatment and prophylaxis for seasonal influenza, avian influenza and future pandemic influenza.

Rational usage of NAIs is necessary to preserve their potential power in fighting against H5N1 virus infection and future pandemic, that why the problem of influenza viruses to NAIs should be considered as current medical problem of a high impact and it is worth to present for general practitioners.

Mechanism of action of NAIs

The neuraminidase inhibitors interfere with the release of progeny influenza virus from infected host cells. All influenza viruses bear two surface glycoproteins: a hemagglutinin and a neuraminidase. The neuraminidase – the target molecule of the neuraminidase inhibitor compounds – cleaves the cellular-receptor sialic acid residues to which the newly formed particles are attached. Without neuraminidase, infection would be limited to one round of replication [2, 4].

Indications for NAIs

Seasonal influenza

Both oseltamivir and zanamivir are recommended for treatment and prophylaxis of seasonal influenza. Early initiation of treatment (max. 36–48 hours after the onset of symptoms) provides the reduction of duration of symptoms (mostly fever); treated patients have a lower frequency of secondary complications [5–7]. Several large, controlled studies have demonstrated that

both zanamivir and oseltamivir are effective (70–90%) in preventing clinical influenza in healthy adults when the drugs are used either as prophylaxis after exposure for close contacts, such a household members or as seasonal prophylaxis in the community [8–10].

Avian influenza

Oseltamivir is a drug of choice for treatment influenza caused by H5N1 virus, up to date there is lack of knowledge about patients treated with zanamivir, although it is active against H5N1 virus in an animal model and *in vitro* [11, 12].

Oseltamivir and zanamivir may be used in prophylaxis of avian influenza [11–13]. Workers should receive an influenza antiviral drug daily for the duration which direct contact with infected poultry or contaminated surfaces occurs. Chemoprophylaxis against H5N1 infection should not be routinely offered to low-risk groups, including health-care workers without a direct exposure to H5N1 infection or healthcare or poultry workers who used appropriate protective equipment during a potential exposure [13, 14].

Pandemic influenza

The potential impact of pandemic influenza makes effective measures to limit the spread and morbidity of virus infection a public health priority. Antiviral drugs are seen as essential requirements for control of initial influenza outbreaks caused by a new virus, and in pre-pandemic plans there is a heavy reliance on drugs stockpiling [15]. WHO recommends stockpiling antivirals (both oseltamivir and zanamivir) for 25% of population while American Infectious Diseases Society – for 50% [11, 15].

Resistance to NAIs

A key advantage of neuraminidase inhibitors, and a major difference from the adamantanes, is the development of resistance is very rare (< 1%) [1]. The problem of resistance is of a high importance and that is way there has been created the global neuraminidase inhibitor susceptibility network (NISN) which coordinates the analysis of clinical isolates collected through the WHO surveillance network. Surveillance of the antiviral susceptibility of influenza viruses circulating in Europe has been established in 2004 through the European Union-funded European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance (VIRGIL), in collaboration with European Influenza Surveillance Scheme (EISS), WHO and national influenza centers [16].

There are generally three levels of antiviral resistance according to the way that resistance can be detected or inferred [17]:

- genotypic resistance (detecting through sequencing of the viral genome and identification of mutations previously associated with certain level of drug resistance);
- phenotypic resistance (resistance of the virus to drugs is tested *in vitro* (not in living systems) by measuring viral replication at a different drug concentrations (IC₅₀);
- clinical resistance (based on animals (ferret or mice) and human patients and measuring or observing the actual response to treatment with antivirals.

Resistance to neuraminidase inhibitors may be due to mutations in haemagglutinin, which often confers resistance to both zanamivir and oseltamivir, while mutation in neuraminidase may render oseltamivir ineffective but retains susceptibility to zanamivir [18].

Resistance to oseltamivir

Viral resistance to oseltamivir may develop by alteration of the amino acid composition of neuraminidase or by alteration in the affinity of haemagglutinin to the receptors on the cell surface, in addition, according to a recent study, a few influenza strains may completely lack of neuraminidase activity, which may also result in viral resistance to neuraminidase inhibitor. Resistant strains have been generated *in vitro* and such strains have also been found in a small proportion of patients during or after treatment of oseltamivir. Oseltamivir-resistant strains have also been detected in individuals not exposed to oseltamivir. Mutations in the viral neuraminidase gene can be generated *in vitro* by repeated passages in the presence of low concentrations of oseltamivir [18, 19].

So far, about 50 million of doses of oseltamivir have been given to patients all over the world, in patients treated with oseltamivir the incidence of resistant viruses was estimated for 1–2% in adults and 5–6% of children [20, 21]. The clinical course of influenza in oseltamivir treated patients, from whom the resistant viruses were isolated, appeared to be similar to that with wild-type virus [20, 21]. Predominant mutations of NA were Arg292Lys and Glu119Val in H3N2 virus. Oseltamivir resistant virus was isolated from 16.3% of Japanese children treated with oseltamivir for influenza A (H3N2) infections (2004) [22]. The small number of children in this examination (43) is also found as a limitation of its results, however it is underlined that the rate of the oseltamivir-resistance in children should be

of concern because children are the most important source of the disease and play a vigorous role in the transmission of the disease [22].

According to NISN the susceptibility of 2287 from 1999–2002 was monitored and 8 isolates (0,33%) had reduced (> 10-fold) susceptibility to oseltamivir and 6 resistance-associated mutations. None were from patients who were known to have received NAI. Further clinical isolates with oseltamivir resistance-associated mutations were detected by NISN in Japan during the 2003–2006 influenza seasons [16]. The clinical significance of oseltamivir-resistance strains of influenza appears to be limited because of reduced infectivity, replicative ability and pathogenicity of the resistant strains [16,17].

The significance of the resistant strains observed in individuals who were not exposed to oseltamivir is unclear at the present. Such a situation was described in 2007/2008 seasons in Europe. Results from analysis of the early winter (November 2007–January 2008) A (H1N1) virus isolates has revealed a significant proportion, approximately 14% of European strains resistant to oseltamivir (Tamiflu), but retain sensitivity to zanamivir (Relenza) and the adamantanes [26]. Oseltamivir resistance viruses have been detected in 9 countries (Denmark, Finland, France, Germany, Netherlands, Norway, Portugal, Sweden and United Kingdom), in particular in Norway (70%), France (17%) Germany (7%) and Great Britain (5%) carry the same mutation causing the substitution of histidine by tyrosine at residue 274 (H274Y) of the neuraminidase, which is known to confer a high level resistance to oseltamivir. All these viruses remain sensitive to the other anti-neuraminidase drug zanamivir and to the anti M2 drugs amantadine and rimantadine. There was no information that these viruses were isolated from patients who had been either treated with oseltamivir or been in a close contact with another individual treated with this drug [23].

These finding indicates the necessity for a careful virological and epidemiological surveillance concerning oseltamivir resistance but it is also agreed that there is currently insufficient evidence for authorities to consider changes to clinical guidelines [24].

There is also currently no evidence that the mutated H1N1 viruses are more virulent than other strains of seasonal influenza (all the Norwegian patients had typical influenza illness symptoms) [17, 24].

What should be also underlined, oseltamivir resistance in influenza viruses is relative and despite its presence patients with oseltamivir-resistant viruses may still benefit from receiving oseltamivir. The clinical course for patients with

resistant viruses and treated with antivirals is not any different from patients carrying fully sensitive strains. Clinical resistance and the response to treatment with antivirals (the clinical response) remains the most important proof of antiviral effectiveness [17, 24].

Resistance to zanamivir

In vitro studies have shown that mutations in both haemagglutinin and neuraminidase are associated with resistance development over prolonged passage (but the clinical significance of HA mutations is unknown) [18].

The susceptibility of 2287 isolates from 1999–2002, post-licencesure of the neuraminidases, was monitored and only two isolates (0.1%) had reduced susceptibility to zanamivir and possible resistance-associated mutations. The clinical usage of zanamivir is still limited (according to information provided by a producer – till now 70,000 doses of a drug have been administered to patients) but, for so far, zanamivir-resistant viruses have not been isolated from immunocomponent individuals who have received zanamivir [16]. One resistant virus was isolated from an immunocompromised child after bone-marrow transplantation infected with type B influenza virus [28]. The mutant showed a small decrease in sensitivity to zanamivir in infected mice but there was no detectable resistance to zanamivir in ferrets. Immunocompromised patients have difficulties with cleaning virus and this appears to promote a selection of drug resistance virus.

As with oseltamivir, mutations that confer resistance to zanamivir may also reduce the virulence of the virus. Up to date influenza virus strains which are resistant to oseltamivir stay susceptible to zanamivir – *in vitro*. Lack of a cross-resistance between oseltamivir and zanamivir may be explained by the longer usage of oseltamivir and a limited number of zanamivir dosages, but there are other hypotheses, which are presented to describe lack of cross-resistance [25].

It is possible that differences in chemical structure and binding to the NA catalytic site result in different drug resistance profiles. This has been attributed how closely the compounds mimic the transition state analog for NA. Hence zanamivir, which closely resembles the natural substrate for NA, has a low resistance index [26].

Although both drugs, zanamivir and oseltamivir, are based on the transition state analog of sialic acid, zanamivir has a single substitution of a guanidine group at the 4' position on the sugar ring, whereas oseltamivir has an amino group at

the 4 position and, more importantly, a bulky hydrophobic pentyl ether group replacing the glycerol side chains at 6' position. Reorientation of E 276 in the active site is required to create a hydrophobic pocket necessary to accommodate thospentyl ether group. Mutations that prevent this reorientation occurring, lead to high levels of specific oseltamivir resistance (H 274Y, R292K), while for zanamivir this reorientation is not required [26–29].

It is also considered that differences in the mode of delivery and pharmacokinetics of zanamivir have implications for drug resistance. Differences in concentrations of NAIs at the site of viral replication could contribute to differences not only in efficacy but also to the risk of emergence of NAI resistant viral strains. Low drug concentrations, which only partly block viral replication, could enhance the risk by providing an environment for drug resistance virus to emerge [26].

Resistance of H5N1 to NAIs

Oseltamivir is a drug of choice for treatment of patients infected with H5N1 influenza virus [30]. The treatment should be implemented as early as possible (because of mentioned mechanism of action of NAIs). Up to date there has been notified 409 cases of avian influenza in humans, among them 256 (> 60%) were fatal (status for 2 March 2009) [30]. Reasons of high mortality among people infected with H5N1 virus were found: late diagnosis and late introduction of treatment with oseltamivir. Currently experts postulate higher doses (150 mg twice a day) and longer duration of treatment (7–10 days versus traditional 5 days) [31–33].

Two different strains of highly pathogenic aian influenza A (H5N1) have been circulating since 2003: clade 1 has been found in Vietnam, Thailand, Cambodia, Lao People's Democratic Republic and Malaysia; clade 2 emerged and spread from People's Republic of China to Indonesia, Europe and Africa in 2004–2005. It has been shown that compared with clade 1 isolates from 2004, some clade 1 Cambodian isolates and clade 2 Indonesian isolates from 2005 demonstrate reduced sensitivity to oseltamivir (by phenotyping testing) [28].

It is necessary to underline that according to a recent report from Neuraminidase Inhibitor susceptibility Network, 96/97 (99%) H5N1 human and poultry isolates tested by WHO and CDC were sensitive to oseltamivir [29]. However, a few report of emergence of oseltamivir resistance in viral isolates from osletamivir-treated patients with H5N1 infection in Vietnam and Egypt have been published [34–36].

Table 1. The use of neuraminidase inhibitors in prophylaxis and treatment of seasonal influenza (after [1])

Drug	Treatment	Prophylaxis
zanamivir	10 mg (2 inhalations) 2 × a day Duration: 5 days Age limits: > 5 years Formulation: powder for inhalations by diskhaler	10 mg (2 inhalations) 1 × a day Duration: contact prophylaxis: 10 days social prophylaxis: 28 days Age limits > 5 years Formulation: powder for inhalations by diskhaler
oseltamivir	Doses depend on body mass in children: 30–75 mg/2 × a day Adults: 75 mg 2 × a day Duration: 5 days Age limits: > 1 year Formulations: Suspension Capsules 30,45 and 75 mg	Doses depend on body mass in children: 30–75 mg 1 × a day Adults: 75 mg 1 × a day Duration: Contact prophylaxis: 10 day Social prophylaxis: 6 weeks Age limits: > 1 year Formulations: Suspension Capsules 30,45 and 75 mg

In vitro studies indicate that oseltamivir is likely to be effective also against other viruses with a pandemic potential (H9N2, H7N7) the great majority of the currently circulating H5N1 [17].

Data from animal models suggest that zanamivir is effective against H5N1 virus that caused fatal illness in Hong Kong in 1997. Intranasally administered zanamivir protects mice against lethal challenge, reducing viral replication in the lungs and reducing morbidity and mortality. The H5N1 isolate from Vietnam (A/Hanoi/390408/2005) has also been shown to be sensitive to zanamivir in the ferret mode [17, 26].

Directions for general practitioners

Neuraminidase inhibitors, oseltamivir and zanamivir, are potent antivirals for prophylaxis and treatment of seasonal influenza, avian influenza and future pandemic influenza. In order to limit the risk of spreading resistant strains of influenza viruses to neuraminidase inhibitors it is necessary to carefully diagnose and treat all cases of seasonal influenza – it is also a challenge for general practitioners. Diagnostic procedures should include rapid tests and immunofluorescent tests, and they should be more often used in every day practice. Using of antivirals for seasonal influenza treatment (not longer than 5 days) and prophylaxis (10 days) should be limited only to laboratory confirmed cases. Doses of NAIs in prophylaxis and treatment of influenza presents Table 1 [1].

References

1. Brydak LB. *Grypa, pandemia grypy, mit czy realne zagrożenie*. Wyd. 1. Warszawa: Wydawnictwo Rytm; 2008: 4–34, 200–233, 270–298, 320–367.
2. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1–54.

Each general practitioner should be familiar with antivirals – oseltamivir and zanamivir, including doses, side effects, indications and contraindications, because of the essential role of these medicines in fighting against seasonal and pandemic flu.

Conclusions

1. Global collaboration, phenotypic and genotypic testing of drug sensitivity of circulating influenza viruses for neuraminidase inhibitors sensitivity are critical.
2. There is a trend of increasing number of seasonal influenza viruses resistant to oseltamivir but this data should be interpreted very precisely: clinical resistance and the response to treatment with antivirals (the clinical response) remains the most important proof of antiviral effectiveness. There have been described clades of H5N1 virus resistant to oseltamivir.
3. Up to now there has not been described a cross-resistance between neuraminidase inhibitors: oseltamivir and zanamivir among seasonal and avian influenza viruses.
4. General practitioners should be familiar with actual epidemiological and virological situation concerning influenza and possess general knowledge about antivirals such as oseltamivir and zanamivir.

3. Lye D, Ang B, Leo Y. Review of human infections with avian influenza H5N1 and proposed local clinical management. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 285–292.
4. Moscona AM. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363–1374.
5. Monto AS, Fleming DM, Henry D. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 254–261.
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016–1024.
7. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845–1850.
8. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282–1289.
9. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440–449.
10. Wellive R, Monto AS, Carewicz O. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748–754.
11. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines.
12. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Clin Microbiol Rev* 2005; 11: 189–199.
13. Bridgess CB, Matz JM, Seto WH. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344–348.
14. Schultsz C, Dong VC, Chau NV. Avian influenza H5N1 and health care workers. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1158–1159.
15. Pandemic influenza – science to policy. Report of the Royal Society. The Academy of Medical Sciences. www.royalsoc.ac.uk
16. Monto AS, McKimm-Breschikin JL, Macken C. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(7): 2395–2402.
17. European Medicines Agency: Updated review of influenza antiviral medicinal products for potential use during pandemic by the Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) of the European Medicine Agency. www.emea.europa.eu.
18. Gubareva LV. Molecular mechanisms of influenza viruses resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004; 103: 199–203.
19. McKimm-Breschikin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors. *Antivir Res* 2000; 46: 1–17.
20. Jackson HC, Roberts N, Wang ZM, Belshe R. Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 447–454.
21. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *J Pediatr Infect Dis* 2001; 30: 127–133.
22. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an avian influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: i5–i25.
23. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, Zambon MC. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A (H1N1) viruses in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13: 1–3.
24. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P. Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. *Eurosurveillance* 2008; 13(5): 3–6.
25. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 1257–1262.
26. Reece PA. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol* 2007; 79: 1577–1586.
27. Varghese JN, Smith PW, Sollins SL, Blick TJ. Drug design against a shifting target: a structural basis for resistance to inhibitors in a variant of influenza virus neuraminidase. *Structure* 1998; 6: 735–746.
28. McKimm-Breschikin J, Selleck P, Usman T, Johnson M. Reduced sensitivity of influenza A (H5N1) to oseltamivir. *Emerg Infect Dis* 2007; 25: 3–12.
29. Yen HL, Hoffmann E, Taylor G, Scholtissek C. Importance of neuraminidase active site residues to the neuraminidase inhibitor resistance of influenza viruses. *J Virol* 2006; 80(17): 8787–8795.
30. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/
31. Chotpitayasunonndh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul N. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1158–1159.
32. Tran TH, Nguen TL, Luong TS, Pham PM. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179–1188.
33. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 192: 665–672.
34. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, VoMH, Smith GJ. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667–2672.
35. Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai T. Avian flu: isolation of drug-resistance H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108–1109.
36. WHO. Avian influenza situation in Egypt – update, 18 January 2007. www.who.int/csr/don/2007.

Address for correspondence:
Aneta Nitsch-Osuch MD, PhD
Department of Family Medicine
Warsaw Medical University
Banacha Str 1a, block F
02-097 Warsaw, Poland
Tel. (+48 22) 599-21-90
Fax: (+48 22) 599-21-78
E-mail: anitsch@amwaw.edu.pl

Received: 30.10.2008

Revised: 18.02.2009

Accepted: 15.05.2009

Pytania dotyczące artykułu

1. Wskaż mechanizm działania inhibitorów neuraminidazy:
 - a) blokowanie kanałów wapniowych,
 - b) hamowanie aktywności enzymu odpowiedzialnego za uwalnianie wirionów potomnych z zakażonej komórki,
 - c) hamowanie aktywności enzymu odpowiedzialnego za przytwierdzenie wirusa do zakażonej komórki,
 - d) wszystkie powyższe.
2. W jakim czasie po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych grypy należy podać inhibitory neuraminidazy?
 - a) do 12 godzin,
 - b) do 24 godzin,
 - c) do 36–48 godzin,
 - d) czas podania nie ma znaczenia.
3. Zgodnie z rekomendacjami WHO lekiem z wyboru w leczeniu „grypy ptasiej”, wywołanej wirusem grypy typu A (H5N1) jest:
 - a) oseltamiwir,
 - b) zanamiwir,
 - c) peramiwir,
 - d) amantadyna.
4. Wskaż zdanie PRAWDZIWE dotyczące problemu oporności wirusów grypy na inhibitory neuraminidazy,
 - a) jak dotąd nie stwierdzono wirusów grypy typu H5N1 opornych na oseltamiwir,
 - b) nie obserwuje się narastania oporności wirusów grypy sezonowej na oseltamiwir,
 - c) nierozważne, zbyt częste stosowanie inhibitorów neuraminidazy może sprzyjać pojawianiu się wirusów opornych,
 - d) pacjenci, u których izoluje się wirusy oporne na inhibitory neuraminidazy zawsze mają cięższy przebieg choroby.
5. Zgodnie z zaleceniami WHO obecnie rekomendowanymi do leczenia i profilaktyki grypy sezonowej (pod warunkiem wykonania badań wirusologicznych) są:
 - a) amantadyna,
 - b) rymantadyna,
 - c) oseltamiwir,
 - d) zanamiwir,
 - e) peramiwir.

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Aby zostać członkiem PTMR należy:

1. wypełnić deklarację członkowską (dostępna w sekretariacie lub na stronach internetowych)
2. uiścić **opłatę wpisową** (jednorazowo) w wysokości **20 PLN**
3. opłacać regularnie **składkę** (jeden raz w roku) – **60 PLN**

Nr konta PTMR: **47 1370 1356 0000 9540 3500 0110**
BISE BANK S.A. I Oddział we Wrocławiu
ul. Żmigrodzka 11 a/b, 51-118 Wrocław

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu
ul. W. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław
tel.: +48 (071) 325-51-26
tel./fax: +48 (071) 325-43-41
<http://www.zmr.am.wroc.pl>

Odpowiedzi na pytania do artykułu Anety Nitsch-Osuch i Lidii Brydak: Neuraminidase inhibitors resistance in influenza viruses – a current medical problem (s. 203–209).

Prawidłowe odpowiedzi na pytania:

1 – b, 2 – c, 3 – a, 4 – c, 5 – c

**SPRAWOZDANIA
REPORTS****3. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy na temat Medycyny Rodzinnej Łódź, 8–9 maja 2009 r.****3rd International Conference of Medical Students and Junior Doctors on Family Medicine
Lodz, 8–9 may 2009**

PAWEŁ LEWEK

I Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W dniach 8–9.05.2009 r. w Łodzi odbyła się, zorganizowana przez I Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Studenckie Towarzystwo Naukowe przy tymże Zakładzie, 3. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy na temat Medycyny Rodzinnej (3rd International Conference of Medical Students and Junior Doctors on Family Medicine). W piątkowy poranek w dziewiętnastowiecznym wnętrzu łódzkiego centrum konferencyjnego „U Fabrykanta” gości przywitali dr hab. n. med. Przemysław Kardas oraz Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego dr Michał Matyjaszczyk. Inauguracyjny wykład wygłosiła dr Dorota Kaleta – przedstawicielka Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w Polsce, która przybliżyła zebrany znaczenie podstawowej opieki zdrowotnej na całym świecie w oparciu o niedawny raport WHO poświęcony tej tematyce. Patronat nad konferencją objęli Minister Zdrowia – Ewa Kopacz, Jego Magnificencja Rektor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – prof. Paweł Górski oraz Przewodniczący Naczelnej Izby Lekarskiej – dr n. med. Konstanty Radziwiłł.

Na obradach nie zabrakło ekspertów światowego formatu, którzy przedstawiali zgromadzonym zawłóści swoich dziedzin w możliwie najbardziej przystępny i rzeczowy sposób. Prof. Ronald Steingard z University of Massachusetts w USA przybliżył obecnym szczegóły funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych. Dzięki przytoczonym danym udowodnił, że system prywatnych ubezpieczeń nie jest ostatecznym rozwiązaniem problemów w ochronie zdrowia. Receptą na sukces, według prof. Steingarda, jest właściwe połączenie systemu publicznego i sektora prywatnego – współpraca na

tych dwóch obszarach daje największe korzyści pacjentom. O sukcesach i bolączkach litewskiej medycyny poinformował w swoim wykładzie doc. dr Giedrius Vanagas z Uniwersytetu Medycznego w Kownie. Tamtejszą ochronę zdrowia, choć zarządzaną na światowym poziomie, wciąż czeka wiele wyzwań. Zachęcam Państwa do podejmowania specjalizacji z medycyny rodzinnej – mówił do studentów podczas swego wykładu Krzysztof Klichowicz, kierownik Sekcji POZ i STO Wydziału Lecznictwa Ambulatoryjnego Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej Narodowego Funduszu Zdrowia – jest to bardzo dynamicznie rozwijająca się dziedzina medycyny, co również dostrzega Narodowy Fundusz Zdrowia. Dlatego w najbliższych latach na dofinansowanie podstawowej opieki zdrowotnej przeznaczone zostaną dodatkowe środki – mówił. O tym, w jaki sposób tymi środkami gospodarować, poinformował zaś prof. Łukasz Sułkowski z Clark University w swoim wykładzie na temat podstaw zarządzania w ochronie zdrowia.

Nieodłączną częścią trzeciej edycji łódzkiej konferencji były interaktywne warsztaty. Dr Janusz Kabata z Clinical Resource Network Europe w jednym z nich potwierdził, że w medycynie rodzinnej potrzebni są młodzi naukowcy, udowadniając, że istnieje wiele niezbadanych obszarów, które pozostają domeną tej specjalizacji, a młodzi lekarze podejmujący specjalizację z medycyny rodzinnej mogą się włączyć do prowadzenia badań klinicznych na światowym poziomie. Dużym zainteresowaniem cieszyło się również szkolenie poprowadzone przez dr. hab. n. med. Przemysława Kardasa na temat odpowiedzi pacjentów na zalecenia lekarskie. Posługując się wziętymi z życia scenkami doc. Kardas uświa-



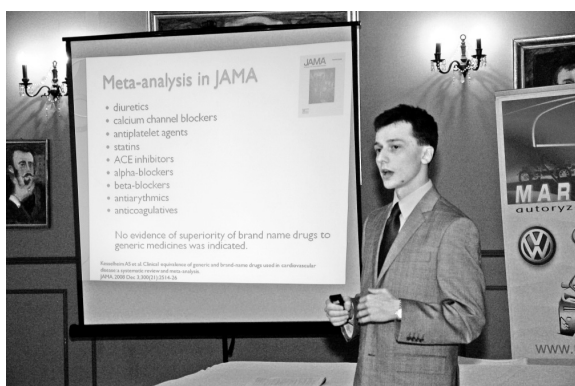
Ronald Steingard z University of Massachusetts w USA przybliżył zalety i wady amerykańskiego systemu ochrony zdrowia



Prof. Łukasz Sułkowski z Clark University odpowiada na pytania słuchaczy



Dr Ricardo Cypreste z Bostonu w trakcie swego wykładu



Dr Paweł Lewek przekonywał zebranych, że brak jest dowodów na to, iż leki generyczne są gorsze od oryginalnych



W trakcie konferencji prof. Przemysław Kardas przeprowadził cieszące się dużym zainteresowaniem szkolenie na temat stosowania się przez pacjentów do zaleceń lekarskich. W przygotowanych scenkach ilustrujących szkolenie udział wzięli dr Michał Matyjaszczyk (po lewej) i dr Paweł Lewek (po prawej)

domił młodym lekarzom, jakich zasad przestrzegać, aby ich pacjenci stosowali się do leczenia, przyjmowali przepisane leki i przychodzili na kontrolne wizyty. Na uwagę zasługują także zaprezentowany przez prof. Jarosława Drożdża i prof. Jerzego Wrancza z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi kurs podstaw EKG oraz przeprowadzona z wykorzystaniem bezprzewodowego sy-

stemu do głosowania sesja oparta na opisach przypadków klinicznych, z udziałem lek. Mai Tylińskiej – rezydentki ze szpitala im. Biegańskiego w Łodzi. Całej sesji przewodniczył dr Jerzy Pawlak – lekarz podstawowej opieki zdrowotnej w Ka-

nadzie. Znany pasjonat fotografii medycznej zaprezentował serię trudnych przypadków z własnej praktyki. Dzięki możliwości anonimowego zliczania głosów każdy z uczestników sesji mógł sam zdecydować, jak postąpiłby w danym przypadku i decyzję tę porównać z innymi odpowiedziami.

Na tym jednak atrakcje dla zebranych się nie kończyły. Po dniu obrad uczestnicy mogli odpocząć na wieczornym Friday Night Party, które odbyło się w restauracji „U Fabrykanta”. W otoczeniu dziewiętnastowiecznych wnętrz kompleksu Scheiblera uczestnicy konferencji mogli się zrelaksować przy muzyce Samokhin Band. Szczególnie dla gości z zagranicy nie lada atrakcją był również występ góralskiej kapeli „Jontki”.

Jak co roku na konferencji rozdano dwie główne nagrody. Spośród wielu nadesłanych streszczeń ostatecznie na konferencję zakwalifikowanych zostało prawie 40 prac. Spośród nich międzynarodowe jury wybrało dwie najlepsze. 500 euro za najlepszą pracę dla lekarza przyznane zostało dr Izabeli Banaś za opracowanie pt. „Protocol for the study on prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents in family physician’s practice”. Nagroda o tej samej wartości przyznana została także studentom: Maciejowi Mazurkiewiczowi, Michałowi Głogowskiemu, Marcinowi Pakulskiemu i Dobrosławie Mrowińskiej za wystąpienie pt. „Usage of mind boosters among students in Poland”. Wyróżnienie

otrzymała także praca plakatu Izabeli Burzyńskiej-Pędziwiatr, Waldemara Machały i Lucyny Woźniak pt. „The analysis of chemical structure and antioxidative properties of polyphenols present in the evening primrose (*Oenothera Paradoxa*) extract”.

Uczestnicy konferencji zgodnie podsumowali to wydarzenie jako ważną inicjatywę o znaczeniu międzynarodowym. Sprawna organizacja i obecność licznych gości z całego świata pozwala sądzić, że kolejna edycja spotka się z jeszcze większym zainteresowaniem. Sprawdzający się od trzech lat pomysł na wykorzystanie konferencji jako platformy do międzynarodowego porozumienia zaowocuje w przyszłym roku organizacją kolejnej edycji, prawdopodobnie w Kownie – wstępne ustalenia potwierdzone zostały już bowiem przez stronę litewską.

Tegoroczna konferencja, która zgromadziła gości z całego świata, zakończyła się sukcesem, a delegaci pełni wrażeń rozjechali się do swoich krajów. Wszystkich chcących ponownie wziąć udział w międzynarodowej wymianie doświadczeń w zakresie medycyny rodzinnej pozostaje zatem zaprosić na czwartą edycję konferencji, którą organizatorzy zaplanowali na 7–8 maja 2010 r. Najświeższe informacje dotyczące tego przedsięwzięcia można znaleźć na stronie I Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod adresem: www.zmr.lodz.pl

Regulamin ogłaszania prac w kwartalniku

Family Medicine & Primary Care Review

(dawniej: Polska Medycyna Rodzinna)

Kwartalnik FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW (dawniej: *Polska Medycyna Rodzinna*) jest recenzowanym czasopismem naukowym, adresowanym do osób zajmujących się badaniami naukowymi w dziedzinie medycyny rodzinnej, podstawowej opieki zdrowotnej oraz w dziedzinach pokrewnych, nauczycieli akademickich medycyny rodzinnej, lekarzy rodzinnych i innych osób pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej, lekarzy w trakcie specjalizacji, rezydentów oraz studentów. Czasopismo przeznaczone jest także dla osób zajmujących się badaniami doświadczalnymi i epidemiologicznymi z zakresu innych dyscyplin medycznych.

Kwartalnik jest organem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, wydawanym przy współdziałaniu Stowarzyszenia Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych. Wartość merytoryczna *Polskiej Medycyny Rodzinnej* została doceniona przez lekarzy rodzinnych, Ministerstwo Zdrowia, CMKP oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej – czasopismo znajduje się na wykazie lektur obowiązujących do egzaminu specjalizacyjnego z medycyny rodzinnej.

Chcąc rozszerzyć zakres tematyczny czasopisma oraz powiększyć zarówno krąg jego autorów, jak i czytelników, Redakcja w porozumieniu z Wydawcą podjęła decyzję o zmianie formuły kwartalnika i – począwszy od 2005 roku (tj. tomu 7.) – przekształceniu go w FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW – czasopismo naukowe o międzynarodowym charakterze. Naszą **misją** jest stworzenie platformy współpracy oraz wymiany informacji, myśli i doświadczeń z zakresu medycyny rodzinnej i podstawowej opieki zdrowotnej, która obejmowałaby Europę Środkową i Wschodnią. W regionie tym nie ma bowiem podobnego czasopisma konsolidującego środowiska naukowe i zawodowe w tych dziedzinach. Chcielibyśmy także zaistnieć w międzynarodowych bazach piśmiennictwa biomedycznego, takich jak: Index Medicus, PubMed/MEDLINE czy Current Contents. Obecnie kwartalnik znajduje się w Excerpta Medica/EMBASE oraz w Index Copernicus (5,72 pkt.) i w punktacji Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (4 pkt.).

Redakcja przyjmuje do druku prace w języku polskim i/lub angielskim (*UK English*). Publikowane są one w następujących działach kwartalnika:

- **Artykuły redakcyjne (Editorials)**
- **Prace pogładowe (Reviews)**
- **Prace oryginalne (Original papers)** – także doświadczalne;
- **Prace kazuistyczne (Case reports/studies)** – opisy przypadków dotyczące: a) nowej lub rzadkiej jednostki chorobowej, b) nowego rozumienia patogenezы, etiologii, diagnozy, przebiegu choroby lub terapii, c) nowego odkrycia dotyczącego znanej jednostki chorobowej;
- **Kształcenie przed-/podyplomowe (Under-/postgraduate education)** lub **ustawiczne (CME)** – m.in. programy kształcenia, specjalne opracowania dla celów dydaktycznych (np. programy edukacyjne);
- **Sprawozdania (Reports)** – ze zjazdów, kongresów, stażów krajowych i zagranicznych itp.;
- **Listy do Redakcji (Letters to the Editor)** – nadesłane w odpowiedzi na materiał publikowany w czasopiśmie, przedstawiające uwagi i/lub inny punkt widzenia;
- **Recenzje książek i przeglądy piśmiennictwa (Book/literature reviews)**
- **Komunikaty (Announcements)**
- **Varia**

Priorytet w druku mają prace oryginalne oraz publikacje w języku angielskim. Artykuły powinny spełniać **standardy i wymagania** określone przez International Committee of Medical Journal Editors, znane jako „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication” (zob. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [editorial]. *N Engl J Med* 1997; 336: 309–915; uaktualniona wersja z października 2004 roku dostępna jest na stronie WWW – <http://www.icmje.org/icmje.pdf>). Obowiązują również zasady Dobrej Praktyki Edytorskiej („Consensus Statement on Good Editorial Practice 2004”), sformułowane przez Index Copernicus International Scientific Committee.

Każda praca jest recenzowana przez członków Kolegium Redakcyjnego oraz dwóch niezależnych Recenzentów, wytypowanych przez Redakcję – najczęściej z grona samodzielnych pracowników naukowych Akademii Medycznych. W szczególnych przypadkach prace mogą recenzować również osoby z tytułem profesora innych uczelni. Redakcja zapoznaje Autorów z tekstem recenzji, bez ujawniania nazwisk recenzentów. Recenzent może uznać pracę za:

- nadającą się do druku bez dokonywania poprawek,
- nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji,
- nadającą się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy,
- nie nadającą się do druku.

Praca może być również odesłana Autorom z prośbą o dostosowanie do wymogów redakcyjnych. Redakcja zastrzega sobie prawo do dokonywania koniecznych poprawek i skrótów bez porozumienia z Autorami.

Prace wymagające korekty zostaną przesłane Autorom wraz z uwagami Recenzenta i Redakcji. Autorzy prac oryginalnych, doświadczalnych, poglądowych, kazuistycznych otrzymują jedną korektę, bez maszynopisu. Zmiany w treści artykułu, dopisywanie nowego tekstu, poprawki na rysunkach powstałe z winy Autorów nie będą uwzględniane przez Redakcję na etapie korekty. Korekty należy zwrócić w ciągu 7 dni od daty wysłania z Redakcji. W przypadku zakwalifikowania pracy do druku Autorzy zostaną o fakcie poinformowani pisemnie.

Prawa autorskie (copyright). Praca zakwalifikowana do druku w kwartalniku staje się własnością FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW. Tym samym wszelkie prawa autorskie – do wydawania i rozpowszechniania nadesłanego materiału we wszystkich znanych formach – zostają przeniesione na Wydawcę. Praca nie może więc być m.in. publikowana (w całości lub w częściach) w innych wydawnictwach w kraju ani za granicą bez uzyskania pisemnej zgody Wydawcy.

Zasady etyki. Publikowane prace nie mogą ujawniać danych osobowych pacjentów, chyba że wyrazili oni na to pisemną zgodę (wówczas należy dołączyć ją do manuskryptu). Prace dotyczące badań, których przedmiotem jest człowiek i które mogą nieść w sobie element ryzyka, muszą zawierać oświadczenie, że protokół badawczy jest zgodny z Deklaracją Helsińską (zob. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284(23): 3043–3045) i uzyskał akceptację odpowiedniej komisji etycznej. Również publikacje dotyczące badań doświadczalnych na zwierzętach muszą zawierać oświadczenie, że badania były zaakceptowane przez taką komisję. Fakt akceptacji powinien być zaznaczony w pracy w opisie metodyki badań.

Autorstwo pracy powinno być wyraźnie zdefiniowane w postaci określenia wkładu poszczególnych współautorów, jeśli chodzi o: a) koncepcję pracy i jej projekt, b) zbieranie danych, c) analizę statystyczną, d) interpretację danych, e) wyszukiwanie piśmiennictwa, f) pozyskiwanie funduszy, a także: g) napisanie tekstu pracy, h) krytyczne uwagi na temat treści, i) ostateczną akceptację wersji przeznaczonej do druku. Osoba niemająca znaczącego wkładu w powstanie publikacji nie powinna być wymieniana jako współautor pracy.

Źródła finansowania pracy i sprzeczność interesów. Autor lub autorzy powinni podać źródła wsparcia finansowego – nazwę sponsora/instytucji i numer grantu – jeśli z takiego korzystali. Możliwe jest użycie następujących sformułowań: „Praca wykonana w ramach projektu badawczego (grantu itp.) nr ..., finansowanego przez ... w latach ...”, „Praca zrealizowana ze środków uczelnianych (badania własne, działalność statutowa itp.)” lub „Praca sfinansowana ze środków własnych autora(ów)”. Autor lub autorzy muszą również ujawnić swoje związki ze sponsorem, wymienionym w pracy podmiotem (osobą, instytucją, firmą) lub produktem, które mogą wywołać sprzeczność interesów.

Odpowiedzialność. Wydawca i Redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam i ogłoszeń. Reklamy leków sprzedawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy mają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia reklam i ogłoszeń, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z charakterem pisma lub interesem wydawcy.

Przygotowanie pracy do druku

Do pracy należy dołączyć pisemną zgodę kierownika jednostki (zakładu, kliniki itp.) na druk oraz oświadczenie Autora, że praca nie była uprzednio publikowana i nie została złożona do druku w innym czasopiśmie. Autor musi również dołączyć wypełniony „Formularz zgłoszeniowy pracy” (zamieszczany w FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW oraz dostępny na stronie WWW Redakcji), w którym poświadczą spełnienie warunków określonych w poszczególnych punktach niniejszego Regulaminu.

Układ pracy: tytuł, imiona i nazwiska Autorów, nazwa zakładu, instytutu lub placówki, w której praca została wykonana, imię, nazwisko i tytuł naukowy kierownika zakładu (do 600 znaków). Praca powinna się składać ze streszczenia strukturalnego (zawierającego nie mniej niż 200 i nie więcej niż 250 słów), 3–6 słów kluczowych, tekstu głównego (w przyjętym układzie: wstęp, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski), spisu piśmiennictwa oraz tytułu, streszczenia strukturalnego i słów kluczowych w języku angielskim (pochodzących ze standardowego wykazu MeSH, tj. *Medical Subject Headings* obowiązującego w *Index Medicus*). W przypadku opracowań dydaktycznych, sprawozdań, recenzji oraz listów do Redakcji dopuszcza się odstępstwa w układzie tekstu głównego (m.in. nie dołącza się streszczeń). Praca powin-

na zawierać także pełny, aktualny adres i telefon (prywatny lub miejsca pracy), ewentualnie adres poczty elektronicznej pierwszego Autora, pod który można kierować korespondencję.

Należy ustalić **rolę i udział każdego współautora w przygotowaniu pracy** według załączonego klucza: **A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy.

Struktura streszczeń powinna pokrywać się ze strukturą tekstu głównego, z wyjątkiem dyskusji. W streszczeniu (Summary) należy więc wyodrębnić cztery części: Wstęp (Background), Materiał i metody (Material and methods), Wyniki (Results) i Wnioski (Conclusions). Streszczenie powinno zawierać 200–250 słów (do 2200 znaków).

Jednostki i skróty. W pracach należy używać jednostek metrycznych (SI). Można stosować standardowe skróty, które należy jednak zdefiniować w streszczeniu i/lub przy pierwszej wzmiance w tekście. Skróty stosuje się tylko wtedy, gdy dany termin jest stosowany wielokrotnie, a jego skrót stanowi dla Czytelnika ułatwienie.

Piśmiennictwo powinno zawierać wyłącznie pozycje cytowane w tekście pracy, w którym oznacza się je kolejnymi liczbami w nawiasach klamrowych, np. [1], [6, 13]. To samo dotyczy cytowań umieszczanych w tabelach lub opisach rycin – nadaje się im kolejne numery, zachowując ciągłość z numeracją w tekście pracy. Piśmiennictwo należy ograniczyć do niezbędnego minimum – liczba cytowanych pozycji nie powinna przekraczać 20 dla pracy oryginalnej, a 40 – dla pogładowej. Zalecane jest korzystanie z publikacji spełniających wymogi „medycyny opartej na potwierdzonych danych naukowych” (*evidence based medicine*). Należy unikać cytowania abstraktów zjazdowych, a informacje niepublikowane (tzw. informacje własne, doniesienia ustne itp.) nie mogą służyć jako źródło cytatu.

Spis piśmiennictwa umieszcza się na końcu pracy w kolejności zgodnej z pojawianiem się cytowanych prac w tekście. Jeśli liczba autorów publikacji nie przekracza 6, podaje się wszystkie nazwiska oraz inicjały (bez kropek). Jeśli autorów jest 7 lub więcej, wymienia się nazwiska pierwszych trzech, a po nich zamieszcza skrót „i wsp.” lub „et al.”. Skróty tytułów czasopism muszą odpowiadać skrótom podawanym w *Index Medicus*; pisze się je kursywą, bez kropek. Po podaniu roku wydania stawiamy średnik, po podaniu tomu – dwukropek, po podaniu stron (od–do) – kropkę. W przypadku wydawnictw zwartych podaje się: nazwisko redaktora (-ów), inicjały imienia lub imion, tytuł publikacji pisany kursywą, miejsce wydania, nazwę wydawnictwa, rok wydania, ewentualnie numery stron.

Należy bezwzględnie przestrzegać zasad bibliograficznych znanych jako System Vancouverski (*Vancouver System of Bibliographic Referencing*). Poniżej znajdują się przykłady, które trzeba naśladować:

a) artykuł w czasopiśmie

- Connors MM. Risk perception, risk taking and risk management among intravenous drug users: implications for AIDS prevention. *Soc Sci Med* 1992; 34(6): 591–601.
- Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979; 301: 1382–1385.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008–2012.

b) artykuł bez podanych autorów lub organizacja występująca jako autor

- Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84: 15.
- 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325 (7357): 184.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; 40(5): 679–686.

c) artykuł z Internetu (np. z czasopisma w wersji elektronicznej online)

- Thomas S. A comparative study of the properties of twelve hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds* [serial online] 1997 Jul [cyt. 3.07.1998]. Dostępny na URL: <http://www.smtl.co.uk/World-Wide-Wounds/>

d) książka/podręcznik autorstwa jednej lub kilku osób

- Juszczyk J, Gładysz A. *Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych*. Wyd 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996: strona od–do.
- Milner AD, Hull D. *Hospital paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.

e) książka/podręcznik – praca zbiorowa pod redakcją...

- Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

f) książka/podręcznik – wydawcą jest instytucja lub organizacja

- NHS Management Executive. *Purchasing intelligence*. London: NHS Management Executive; 1991.

g) rozdział w książce/podręczniku

- Krotochwil-Skrzyrkowa M. *Odczyny i powikłania poszczepienne*. W: Dębiec B, Magdzik W, red. *Szczepienia ochronne*. Wyd 2. Warszawa: PZWL; 1991: 76–81.

- Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jun, Sodeman WA, editors. *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457–472.
- h) dysertacja
- Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
 - Scorer R. *Attitudes to dynamic psychotherapy and its supervision among consultant psychiatrists in Wales* [dissertation]. London: Univ. of London; 1985.
- i) materiały konferencyjne – zbiór prac pod redakcją...
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V*. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- j) praca w materiałach konferencyjnych/zjazdowych
- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182–191.

Wydruk pracy zgłaszanej do druku należy dostarczyć w 3 egzemplarzach (z dołączoną dyskietką), na kartach formatu A4 jednostronnie zadrukowanych. Tekst powinien być pisany czcionką Arial 12 pkt, z podwójną interlinią, wyrównaniem do lewej strony, marginesami o szerokości 2,5 cm, bez podziałów słów na końcu wiersza. Strony należy numerować w prawym górnym rogu. Na jednej stronie wydruku powinno się znajdować 30 wierszy po około 60 znaków. Na marginesach należy zaznaczyć proponowane miejsca wcięcia rycin, tabel oraz fotografii. Tytuły rubryk w tabelach, poza pierwszą literą, należy pisać małymi literami (tzw. pismem podręcznym). **Objętość pracy wraz z literaturą cytowaną oraz podaniem na końcu artykułu adresu do korespondencji, telefonu, e-maila nie może przekraczać dla prac poglądowych – 24 500 znaków, dla prac oryginalnych, prac kazuistycznych, sprawozdań i innych materiałów – 14 500 znaków.**

Ryciny, fotografie, wykresy do wmontowania w tekst należy również nadsyłać w trzech egzemplarzach (oryginał i odbitki ksero), oddzielnie, poza tekstem, w którym muszą być zacytowane. Wszystkie powinny być ponumerowane i opisane, zgodnie z kolejnością występowania w pracy, sygnowane nazwiskiem i tytułem pracy (w skrócie).

Wersja elektroniczna prac. Redakcja przyjmuje prace na dyskietkach komputerowych 3,5" lub na CD-ROM-ach, nagranych na komputerach klasy IBM PC. *Nie będą* przyjmowane prace dostarczone wyłącznie w formie maszynopisu. Tekst na dyskietce musi być zgodny z wydrukiem. Należy przygotować go w programie MS Word 6.0 lub nowszym, pliki natomiast zapisać w formacie „doc” lub „rtf”. Materiał ilustracyjny powinien być przygotowany w formacie „tiff” – dla skanów, jako pliki utworzone w programach Corel Draw lub Adobe Illustrator – dla grafiki wektorowej, pliki MS Excel – dla wykresów i diagramów. Należy dołączyć czytelne wydruki komputerowe rysunków. Każda dyskietka powinna być opisana nazwiskiem, tytułem pracy, nazwą pliku oraz numerem telefonu Autora(ów). Tekst oraz materiał ilustracyjny powinny być zapisane w oddzielnych plikach.

Autorzy otrzymują bezpłatnie jeden egzemplarz czasopisma z wydrukowanym artykułem, nie otrzymują natomiast honorariów autorskich.

Internet. Redakcja FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW uruchomiła własną stronę internetową. Na stronie tej Redakcja zamieszcza streszczenia drukowanych prac oraz istotne wiadomości o kwartalniku. Są tam także zamieszczone elektroniczne wersje Regulaminu i niezbędnych formularzy, szablon dla autorów (w formacie MS Word) przedstawiający wymagany układ pracy oraz informacje dla ogłoszeniodawców. Adresy: <http://www.pmr.am.wroc.pl>, <http://www.familymedreview.org>

Opłata za druk artykułu, którego pierwszy Autor nie jest członkiem PTMR wynosi 300 zł + VAT.

Prace należy nadsyłać na adres:

Redakcja Kwartalnika FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
tel./fax (071) 325-43-41, e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl

Uwaga dla zamieszczających reklamy: format publikacji po obcięciu wynosi 208 × 295 mm (szerokość × wysokość), do tego trzeba dodać po około 3 mm na obcięcie do zrównania. Szczegółowe informacje o kwartalniku i zasadach współpracy dostępne są na stronie internetowej Redakcji.

Instruction for Authors submitting papers to the quarterly Family Medicine & Primary Care Review (formerly: *Polska Medycyna Rodzinna*)

The quarterly journal **FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW** (formerly: *Polska Medycyna Rodzinna*) is a peer-reviewed scientific journal, open to research workers in family medicine, primary care, and related fields, academic teachers, general practitioners/family doctors, and other primary health care professionals, as well as physicians-in-training, residents and medical students. The journal is also addressed to those who carry out experimental and epidemiological research in other disciplines.

Our **mission** is to lay foundations for cooperation and an exchange of ideas, information and experience in family medicine/primary care that could involve all Central and Eastern Europe. This region lacks a journal of the kind. We also desire to be included in reputed international databases of biomedical periodicals, such as *Index Medicus*, *PubMed/MEDLINE* or *Current Contents*. Currently, we are indexed by *Excerpta Medica/EMBASE* and listed in the *Index Copernicus* (with 5.72 points) and the Polish Ministry of Science and Higher Education (4 points).

The Editorial Board accepts **manuscripts written in Polish or English** (preferably *UK English*). They may be considered for publication in the following sections of the quarterly:

- **Editorials**
- **Reviews**
- **Original papers** – including experimental research
- **Case reports/studies**
- **Under-/postgraduate education or Continuing medical education (CME)**
- **Reports** – on conferences, congresses, fellowships, scholarships, etc.
- **Letters to the Editor**
- **Book/literature reviews**
- **Announcements**
- **Miscellaneous**

The priority will be given to original papers and/or articles written in English. The submitted manuscripts should meet the general **standards and requirements** agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, known as *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (see *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [editorial]. *N Engl J Med* 1997; 336:309-915; an updated version from October 2004 is available online: <http://www.icmje.org/icmje.pdf>). They should also conform to the high quality editorial procedures and practice (formulated by the Index Copernicus International Scientific Committee as *Consensus Statement on Good Editorial Practice 2004*).

Submitted manuscripts are first examined by the Editorial Board members, and then, if generally accepted, **sent to two independent experts** for scientific evaluation. The authors will receive the reviews within several weeks after submission of the manuscript. The reviewers, whose names are undisclosed to the author, may qualify the paper for:

- immediate publication,
- returning to authors with suggestions for modification and improvement, and then publishing without repeated review,
- returning to authors for rewriting (according to the reviewer's instructions or requests), and then for publishing after a repeated review,
- rejection as unsuitable for publication.

The Editorial Board reserves a right to adjust the format of the article or to shorten the text, if necessary. The authors of the **accepted papers** will be notified in writing. The **manuscripts requiring modification** and improvement or rewriting will be returned to the authors. Proofs of these papers will be sent to them for proofreading. Corrections other than printer's errors, however, should be avoided. Proofs should be returned to the Editor within 7 days.

Copyright transfer. Upon acceptance a paper to print, authors transfer copyright to the FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW, and all published manuscripts become the permanent property of the Publisher. Thus no part of these documents may be reproduced or transmitted in any form or by any means, for any purpose, without the express written permission of the Publisher.

Ethical issues. Authors are obliged to respect patients' confidentiality. Do not publish patients' names, initials, or hospital numbers. Written permission to use patients' pictures and their informed consent must accompany such materials. In reports on the experiments on human subjects, it should be clearly indicat-

ed whether the procedures followed were in accordance with the Declaration of Helsinki (see World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284(23): 3043-3045). The investigator's Institutional Review Board or a local ethical committee should have approved the protocols for both human and animal studies. Information on this approval should be provided in the "Material and methods" section of the manuscript.

Authorship criteria. The exact contribution of each co-author should be clearly defined. Authorship credit should be based only on substantial contributions to: a) study concept and design, b) acquisition of data, c) statistical analysis, d) data interpretation, e) literature search, f) funds collection, g) drafting the article, h) revising the article critically for its important intellectual content, i) final approval of the version to be published. No one should be listed as a co-author who has not made a significant contribution to the work.

Sources of financial support and conflict of interests. The authors should give the name of the supporting institution and grant number, if applicable. They should also disclose any relationships (especially financial arrangements) they may have with the sponsor, other subject, institution, commercial company, or a product-under-study that could be construed as causing a conflict of interest with regard to the manuscript under review.

Disclaimer. The Publisher and the Editorial Board assume no responsibility for opinions or statements expressed in advertisements. The opinions expressed in by-lined articles are those of the author(s) and do not necessarily reflect those of the Publisher.

Manuscript Preparation

Each submitted manuscript must be accompanied by a covering letter signed by all authors confirming that (1) they consent to publication, and (2) the paper has not been published before in any form, and is not under consideration/accepted for publication elsewhere. The "Paper submission form" (reproduced in the journal or available on its website), containing a checklist of all conditions to be fulfilled, dated and signed by the first author should also be included.

The **title page** should contain: (1) the full title of the paper; (2) the names of all authors; (3) the department(s) and institution(s) where the work was done; (4) the institutional affiliation of each author, if any; (5) the exact contribution of each co-author; (6) the full name and address (including telephone, fax and e-mail) of the corresponding author; (7) sources of financial support. The **paper** should carry a structured abstract (see below), 3–6 key words (from the *Medical Subject Headings* [MeSH] catalogue of the *Index Medicus*), and the main text structured in the conventional style (Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References). A **structured abstract** (Summary) of no more than 250 words (2200 characters) should follow the main text structure (excepting Discussion), and include four headings: Background, Material and methods, Results, and Conclusions. In case of the Reports, Letters to the Editor, Book/literature reviews, and Miscellaneous papers, some departures from these rules are acceptable (e.g. Summary is not necessary).

It should be established the role and the participation of every co-author in preparing the manuscript according to the enclosed key: **A** – study design, **B** – data collection, **C** – statistical analysis, **D** – data interpretation, **E** – manuscript preparation, **F** – literature search, **G** – funds collection.

Units and abbreviations. All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Use only standard abbreviations and symbols. The term should be written in full when it appears in the text for the first time, followed by the abbreviation in parentheses; only abbreviation is used in the text thereafter.

References should be indicated in the text by Arabic numerals in square brackets (e.g. [1], [6,13]), numbered consecutively, including references first cited in tables or figure legends. Only the most essential publications should be cited. However, their number should not exceed 20 (for original papers) or 40 (for review articles). It is recommended to use evidence-based sources of medical information. Unpublished observations or personal communications cannot be used. Avoid using abstracts as references. The list of references should appear at the end of the text in numerical order. Titles of journals should be abbreviated according to the format used in *Index Medicus*, and written in italics, without punctuation marks.

The style of referencing that should be strictly followed is the *Vancouver System of Bibliographic referencing*. Please note the examples for format and punctuation:

- a) Journal article (list all authors; if more than 6 authors, list the first three, followed by *et al.*)
 - Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979; 301: 1382-1385.
 - Stroup DF, Berlin JA, Morton S.C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008-2012.
- b) No author
 - Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

- 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357): 184.
 - Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; 40(5): 679–686.
- c) Electronic journal/WWW page
- Thomas S. A comparative study of the properties of twelve hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds* [serial online] 1997 Jul [cited 3.07.1998]. Available from URL: <http://www.smtl.co.uk/World-Wide-Wounds/>
- d) Books/Monographs/Dissertations
- Milner AD, Hull D. *Hospital paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.
 - Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
 - NHS Management Executive. *Purchasing intelligence*. London: NHS Management Executive; 1991.
 - Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
- e) Chapter within a book
- Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jun, Sodeman WA, editors. *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.
- f) Conference proceedings
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V*. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
 - Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182–191.

The length of the manuscript (along with the references) should not exceed 24,500 characters for reviews, 14,500 characters for original papers, case reports and other materials.

Authors are requested to **submit 3 copies of their manuscript as well as a removable data carrier** (a floppy or compact disk, IBM PC compatible) containing the electronic files of the paper. It is essential that the file on disk and the printout are identical. The manuscript should be typed on a white paper of the ISO A4 size, one-sided, using double-spacing and standard Arial fonts, 12-point typeface. Do not use bold, capitalized text, etc. Margins: 2.5 cm at top, bottom, right, and left.

Illustrations. Drawings, photographs, charts in a traditional format (e.g. professionally drawn figures, colour or B&W photographic prints, etc.) to be included into the text should be sent separately in 3 copies. Ensure that each illustration is properly labelled on its back, and numbered consecutively in order of citation in the text. Photographs should be glossy prints.

Electronic submission. Use 3.5-inch diskettes, CDs, alternatively send the paper by e-mail. Submit the text, tables and illustrations as separate files. MS Word is preferred, and files should be saved as the "*.doc" or "*.rtf" ones. Tables, figures, drawings and photographs may be processed using any mode and software (*.txt, *.doc, *.xls, *.cdr, *.bmp, *.jpg, *.tiff preferably). Always use table editor function. Name the file(s) clearly; label the disk with the format of the file and the file name. Diskettes should also be labelled with the title of the paper and author's name. The word-processing/compressing software and its version should be indicated (preferred formats: *.zip, *.rar, and *.arj).

Offprints. Each author will receive one copy of the issue free of charge; however, the authors are not paid any remuneration/royalties.

The Internet. The Editorial Board of the quarterly FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW has developed the journal's website: <http://www.familymedreview.org>

Payment for publishing a paper whose first Author is not a member of PTMR is PLN 300 + VAT.

The papers should be sent to the Editor:

Redakcja Kwartalnika/Editor
FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
Poland
Tel./Fax (+48 71) 325 43 41
e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl