

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część IV



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2019

Redakcja naukowa

dr inż. Jędrzej Nyckowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66139-81-7)

ISBN (wydanie online 978-83-66392-20-5)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66392-19-9)

Ilość znaków w książce: 611 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 15.3

Data wydania: sierpień 2019

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Żywnienie pozajelitowe – podstawowe informacje	7
<i>Gabriela Bielecka-Papierz, Joanna Filarowska-Jurko, Małgorzata Łupina, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek, Paweł Grochecki, Sylwia Talarek, Ewa Poleszak</i>	
2. Żywnienie pozajelitowe – najważniejsze niezgodności	13
<i>Gabriela Bielecka-Papierz, Joanna Filarowska-Jurko, Małgorzata Łupina, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek, Paweł Grochecki, Sylwia Talarek, Ewa Poleszak</i>	
3. Przegląd rekombinowanych enzymów terapeutycznych	18
<i>Gwiżdż Joanna, Wojnar Tomasz, Woroszyło Szymon, Simka Klaudia</i>	
4. Szacowanie wieku przy użyciu metod molekularnych	25
<i>Gwiżdż Joanna, Wojnar Tomasz, Skowronek Bartłomiej</i>	
5. Możliwości wykorzystania muzykoterapii w pracy terapeutycznej z osobami autoagresywnymi	31
<i>Joanna Krawczyk</i>	
6. Poziom myślenia konstruktywnego, autopercepcji zdolności rozwiązywania problemów oraz natężenie autoagresji u osób suicydalnych i niesuicydalnych	37
<i>Joanna Krawczyk</i>	
7. Rola szlaku kinazy mTOR w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym	44
<i>Małgorzata Łopatyńska-Mazurek, Paweł Grochecki, Joanna Filarowska, Małgorzata Łupina, Gabriela Bielecka-Papierz, Ewa Gibuła-Tarłowska, Ewa Kędzierska, Jolanta Kotlińska</i>	
8. Płodowy zespół alkoholowy- podstawowe objawy i rozpoznanie u dzieci, których matki spożywały alkohol w czasie ciąży	50
<i>Małgorzata Łopatyńska-Mazurek, Paweł Grochecki, Joanna Filarowska, Małgorzata Łupina, Gabriela Bielecka-Papierz, Ewa Gibuła-Tarłowska, Ewa Kędzierska, Jolanta Kotlińska</i>	
9. Metabolomika – przyszłość diagnostyki medycznej	56
<i>Karolina Anna Mielko</i>	
10. Szlaki sygnałacyjne w regulacji apoptozy za pośrednictwem rodziny białek Bcl-2	63
<i>Miśkiewicz Joanna, Strzelec Karolina, Kaźmierczak Agata, Strzałka-Mrozik Barbara</i>	
11. Otyłość jako przykład choroby zespołu metabolicznego towarzyszącej łuszczycy	69
<i>Miśkiewicz Joanna, Kaźmierczak Agata, Strzelec Karolina, Barbara Strzałka-Mrozik</i>	
12. Porównanie sposobu żywienia dzieci na diecie tradycyjnej i wegetariańskiej w kontekście otyłości	75
<i>Joanna Skoczylas, Aleksandra Białek, Olga Sularz, Mariola Drozdowska, Aneta Kopeć, Ewa Piątkowska</i>	
13. Nawyki żywieniowe osób o zwiększonej aktywności fizycznej	82
<i>Skoczylas Joanna, Łabuzek Klaudia, Olga Sularz, Doniec Joanna, Drozdowska Mariola, Kopeć Aneta</i>	
14. Kieszonki retrakcyjne – patologiczna zmiana błony bębenkowej o nieoczywistym obrazie klinicznym	90
<i>Stępniewska Klara, Zaborek Monika, Łyczba Jakub, Kucharski Andrzej</i>	
15. Przyzwojaki kości skroniowej	97
<i>Stępniewska Klara, Zaborek Monika, Łyczba Jakub, Kucharski Andrzej</i>	

16. Rola białka BNIP3 w rozwoju łuszczycy stawowej	104
<i>Strzelec Karolina, Miśkiewicz Joanna, Kaźmierczak Agata, Strzałka-Mrozik Barbara</i>	
17. Surwiwina, jako przedstawiciel białek z rodziny inhibitorów apoptozy (IAP)	110
<i>Strzelec Karolina, Kaźmierczak Agata, Miśkiewicz Joanna, Strzałka-Mrozik Barbara</i>	
18. Problem stresu pourazowego	116
<i>Kamil Szpiech, Patrycja Gierszon, Konrad Gładysz, Rafał Ziemiński, Małgorzata Szczepanek</i>	
19. Powrót do sportu po kontuzji	123
<i>Kamil Szpiech, Patrycja Gierszon, Konrad Gładysz, Rafał Ziemiński, Michał Pacyna</i>	
20. Badanie poziomu stresu wśród studentów uczelni medycznych oraz czynników na niego wpływających	129
<i>Marcin Zaniuk, Magdalena Zawisłak, Patrycja Gierszon, Tomasz Krysa, Rafał Kreft, Urszula Łopuszańska</i>	
21. Opinia studentów uczelni medycznych na temat zdobywania umiejętności praktycznych na fantomach	137
<i>Marcin Zaniuk, Magdalena Zawisłak, Patrycja Gierszon, Tomasz Krysa, Rafał Kreft</i>	
22. Znaczenie omentyny w ocenie ryzyka chorób o podłożu dietozależnym u pacjentek z zespołem policystycznych jajników – przegląd piśmiennictwa	145
<i>Iwona Zieleń-Zynek, Joanna Kowalska, Agnieszka Będkowska-Szczepańska, Katarzyna Bielak</i>	
23. Postępowanie żywieniowe w insulinooporności	152
<i>Joanna Kowalska, Iwona Zieleń-Zynek, Agnieszka-Będkowska-Szczepańska, Katarzyna Bielak</i>	
24. Przygnębenie poporodowe - patologia, czy wariant prawidłowego przebiegu połogu?	158
<i>Rafał Ziemiński, Patrycja Gierszon, Adam Domagała, Aleksandra Kołodyńska, Kamil Szpiech, Tomasz Gęca, Anna Kwaśniewska</i>	
25. Problem epidemii cięć cesarskich w Polsce	163
<i>Rafał Ziemiński, Patrycja Gierszon, Aleksandra Kołodyńska, Adam Domagała, Agata Stachura, Tomasz Gęca, Anna Kwaśniewska</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zacznie publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Żywnienie pozajelitowe – podstawowe informacje

Parenteral nutrition – basic information

Gabriela Bielecka-Papierz ⁽¹⁾, Joanna Filarowska-Jurko ⁽²⁾, Małgorzata Łupina ⁽²⁾, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek ⁽²⁾, Paweł Grochecki ⁽²⁾, Sylwia Talarek ⁽²⁾, Ewa Poleszak ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Ewa Poleszak

Gabriela Bielecka-Papierz: gabriela.bielecka@gmail.com

Słowa kluczowe: worek żywniowy, RTU, AIO

Streszczenie

Żywnienie pozajelitowe umożliwia podaż wszystkich niezbędnych składników odżywczych drogą dożylną pacjentowi, który ze względu na chorobę nie jest w stanie przyswoić ich poprzez przewód pokarmowy. Można je stosować u osób dorosłych, dzieci, a także noworodków i wcześniaków. Obecnie najczęściej stosowaną metodą żywienia jest metoda jednego worka – AIO (*All-in-One*), pozwalająca na podłączenie choremu jednego pojemnika z uprzednio przygotowaną mieszaniną do żywienia pozajelitowego. Mieszanina do żywienia pozajelitowego jest lekiem jałowym, który należy wykonać w sposób aseptyczny. Przygotowanie takiego leku odbywa się w odpowiednio wyposażonej pracowni żywienia pozajelitowego znajdującej się w obrębie apteki szpitalnej. Personel pracowni obejmuje farmaceutę, dodatkowo może pracować tam technik farmaceutyczny oraz pomoc apteczna. Worki żywniowe można wytwarzać w aptece szpitalnej na kilka sposobów, jednak najbardziej nowoczesny i zautomatyzowany proces przebiega z zastosowaniem mieszalników automatycznych. W żywieniu pozajelitowym stosować można także preparaty gotowe – RTU, które przed podłączeniem pacjentowi należy aktywować i suplementować brakującymi dodatkami. Pamiętać należy, że farmaceuta ponosi odpowiedzialność za cały proces produkcji i produkt końcowy, a przestrzeganie zasad GMP jest niezbędne w celu zagwarantowania najwyższej jakości leku i jego bezpieczeństwa.

1. Wstęp

Zgodnie z definicją żywnienie pozajelitowe (ŻP) jest to podawanie pacjentowi wszystkich niezbędnych substancji odżywczych tj. aminokwasów, tłuszczów, węglowodanów, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych oraz wody poprzez drogę żylną. Żywnienie pozajelitowe uznaje się za jedno z najważniejszych osiągnięć medycyny, zaraz po stosowaniu antyseptyki, znieczulenia oraz antybiotyków. Jego rozwój rozpoczął się w latach 60. XX wieku zainicjowany przez profesora Stanleya Dudricka (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Dzisiaj jest ono powszechnie stosowane, gdy chory nie może odżywiać się drogą przewodu pokarmowego lub żywnienie tą drogą jest niewystarczające. Przykładowo ŻP stosuje się w zespole krótkiego jelita, ciężkich stanach zapalnych jelit (ch. Leśniowskiego-Crohna), w okresach pooperacyjnych, w przebiegu chorób nowotworowych (szczególnie przewodu pokarmowego). ŻP jest rutynowo stosowane w ośrodkach szpitalnych, ale istnieje także możliwość prowadzenia go w warunkach domowych u pacjentów w stanie stabilnym, nie mogących jednak odżywiać się drogą przewodu pokarmowego np. po resekcji jelita (Ciszewska-Jędrasik i in. 2016; Pol i Jarosz 2011).

2. Opis zagadnienia

Mieszaninom do ŻP jako wieloskładnikowym postaciom leku, stawia się szereg bardzo wysokich wymagań. Przede wszystkim muszą spełniać wymagania aktualnej Farmakopei Polskiej stawiane płynom infuzyjnym, zatem muszą być to mieszaniny jałowe, apirogenne oraz wolne od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, a dodatkowo muszą pozostać stabilne przez cały okres

przechowywania i podawania. Należy zatem dołożyć wszelkich starań, by produkt końcowy miał najwyższą jakość, a przede wszystkim był bezpieczny dla pacjenta (Balcerzak i in. 2017; Farmakopea Polska XI 2017).

3. Przegląd literatury

ŻP możemy podzielić w zależności od stopnia pokrycia przez nie zapotrzebowania na składniki odżywcze. Jeśli chory jest odżywiany wyłącznie drogą pozajelitową mówimy o żywieniu pozajelitowym całkowitym (*Total Parenteral Nutrition* –TPN), a jeśli mieszanina nie pokrywa zapotrzebowania na składniki odżywcze w 100%, gdyż jego przewód pokarmowy jest w stanie częściowo przyswoić pożywienie, jest to żywienie pozajelitowe niecałkowite (Balcerzak i in. 2017). Bardzo istotny jest odpowiedni dobór rodzaju i ilości podawanych pacjentowi składników odżywczych. Ze względu na bezpośrednią podaż mieszaniny odżywczej do krwioobiegu organizm nie jest w stanie sam regulować wchłaniania, a nadmiar substancji pokarmowych może być bardzo szkodliwy. Z drugiej strony stosowanie zbyt ubogiej mieszaniny odżywczej także nie jest korzystne, gdyż pacjent pozostanie niedożywiony (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Ostrożnie zatem należy przestudiować przypadek każdego pacjenta, najlepiej przez powołany do tego Zespół Żywieniowy, w którego skład wchodzi specjaliści różnych dziedzin medycyny (lekarze, farmaceuci, pielęgniarki, dietetycy) przeszkoleni z zakresu leczenia żywieniowego (Balcerzak i in. 2017).

Wyjątkowym rodzajem ŻP jest żywienie pozajelitowe domowe. Pozwala ono na leczenie żywieniowe w warunkach domowych pacjentów, których stan zdrowia jest na tyle stabilny, iż nie potrzebują oni całodobowej opieki medycznej, jednak w dalszym ciągu nie mogą pobierać pokarmu drogą przewodu pokarmowego. ŻP domowe wymaga odpowiedniego przeszkolenia pacjenta lub jego opiekuna w obsłudze cewnika przez który podawana jest mieszanina odżywcza oraz z zasad aseptyki, których osoby te muszą przestrzegać (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i in. 2016).

Ze względu na to, iż zapotrzebowanie na składniki odżywcze może się bardzo różnić pomiędzy pacjentami, nie ma uniwersalnej mieszaniny, którą można byłoby stosować u wszystkich. Na rynku są dostępne fabrycznie gotowe preparaty do ŻP – worki gotowe do użycia (RTU - *Ready to Use*), jednakże najkorzystniejszą dla pacjenta jest wykonanie mieszaniny dobranej idealnie do jego potrzeb i stanu zdrowia. Wykonywanie jej wymaga posiadania odpowiedniej infrastruktury oraz przeszkolonego personelu przez ośrodek prowadzący terapię żywieniową (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

ŻP można stosować zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, w tym noworodków i wcześniaków, jednakże mieszaniny te znacząco między sobą się różnią. W ŻP stosowane są innego rodzaju substraty niż w żywieniu dla dorosłych, a także bardzo często emulsja tłuszczowa jest podawana noworodkom rozdzielnie od mieszaniny aminokwasowo-glukozowej (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

ŻP można podawać na różne sposoby. Krótkoterminowo (do 7 dni) stosuje się dostęp do żyły obwodowej, najczęściej przedramienia. Ogranicza się w tym przypadku osmolarność mieszaniny do około 800 mOsm/l (Pol i Jarosz 2011), jednak niektóre źródła mówią o dopuszczalnej osolarności do 1200 mOsm/l. Dostęp ten jest obciążony ryzykiem wystąpienia powikłanie w postaci zakrzepowego zapalenia żył (Petrykiewicz i in. 2007c). Innym rodzajem dostępu jest droga żyły centralnej poprzez różnego rodzaju centralne cewniki żyłne (poliuretanowe lub silikonowe, niektóre posiadają film z antybiotyków zmniejszający ryzyko zakażenia). Klasycznie cewnik zakłada się o prawej żyły szyjnej wewnętrznej (cewniki tunelizowane) lub prawej żyły podobojczykowej (cewniki nietunelizowane). Drogą tą podaje się mieszaniny o dużej osmolarności, zawierające duże stężenia glukozy i elektrolitów, a wlewy można prowadzić przez długi okres czasu (Petrykiewicz i in. 2007b). Do poważnych powikłań związanych z cewnikami centralnymi należą m.in. zakrzepica i powikłania septyczne, które mogą prowadzić do śmierci (Petrykiewicz i in. 2007d).

Obecnie powszechnie stosowanym systemem żywienia chorego jest metoda jednego worka – AIO (*All-in-One*). Oznacza to, że są w nim wymieszane wszystkie niezbędne pacjentowi substancje odżywcze, a także niektóre leki. Worek żywieniowy jest to odpowiedniej wielkości dla danej mieszaniny jałowy pojemnik z tworzywa sztucznego wypełniony mieszanką do ŻP. Wlew takiego preparatu prowadzony jest do 24 h. Metoda bezpieczniejsza i wygodniejsza od przestarzałej i obecnie

niestosowanej metody podłączania pacjentowi wielu butelek (oddzielnie glukoza, aminokwasy, tłuszcze) ze względu na mniejsze ryzyko powikłań metabolicznych oraz septycznych (Petrykiewicz i in. 2007a). Do metody AIO należy także żywienie mieszaninami fabrycznymi – RTU (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). W przypadku mieszanin dla noworodków zazwyczaj konieczne jest sporządzenie mieszaniny *Two-In-One*: rozdzielnie pojemnika (strzykawki) z emulsją tłuszczową i witaminami oraz worka z glukozą, aminokwasami, elektrolitami i pierwiastkami śladowymi. Dzieje się tak, gdyż worki neonatologiczne w niewielkich objętościach zawierają duże stężenia elektrolitów, co w przypadku połączenia z emulsją tłuszczową stwarzałoby ryzyko jej rozkładu (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Petrykiewicz i in. 2007a).

Całość procesu wytwarzania mieszaniny do żywienia pozajelitowego, od przygotowania miejsca pracy, poprzez szkolenia personelu, produkcję leku oraz jego kontrolę podporządkowana jest wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania (*Good Manufacturing Practice – GMP*) oraz odpowiednich ustaw i rozporządzeń (Balcerzak i in. 2017). Tego typu lek można wykonać jedynie w aptece szpitalnej. Ustawa z 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne ustala, iż do usług farmaceutycznych dostępnych w aptece szpitalnej należy także przygotowywanie leków do żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego (Prawo Farmaceutyczne). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2002 r., apteki zajmujące się wykonywaniem tego typu preparatów, muszą mieć zapewnione odpowiednie warunki lokalowe oraz standardy techniczne – w tym celu otwierane są pracownie żywienia pozajelitowego (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu pomieszczeń wchodzących w skład powierzchni podstawowej i pomocniczej apteki 2002). Cały układ pracowni musi być odizolowany od reszty apteki, a w skład pomieszczeń wchodzi boks aseptyczny, dwie śluzy osobowe, magazyny półproduktów oraz leku gotowego, śluza (jedna lub więcej) materiałowa oraz pomieszczenie administracyjne. Środowisko tego kompleksu jest ściśle kontrolowane pod względem zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz dostęp do nich mają jedynie osoby do tego uprawnione. Niewątpliwie sercem pracowni jest boks jałowy. Do produkcji mieszanin konieczna jest komora z nawiewem laminarnym umieszczona w boksie jałowym, która zapewnia najwyższą klasę czystości powietrza. Ważne jest utrzymywanie wyższego ciśnienia w tym pomieszczeniu względem sąsiednich, wynoszące ok. 10-15 paskali. Zapobiega to przesuwaniu się zanieczyszczeń z zewnątrz do boksu w razie otwarcia do niego drzwi. Śluzy osobowe są pomieszczeniami o charakterze przechodnim. Pierwsza z nich, „brudna”, wyposażona jest w umywalkę oraz produkty niezbędne do higienicznego umycia rąk oraz ich zdezynfekowania, pozostawia się w niej także odzież własną. W następnej, „czystej”, pracownicy przebierają się w zgromadzoną tam odzież jałową (włącznie z rękawicami jednorazowymi) (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki 2002).

Z przepisów Prawa Farmaceutycznego wynika między innymi, iż taki lek mogą wykonać farmaceuci, a funkcje pomocnicze mogą sprawować technicy farmaceutyczni, ale jedynie pod kontrolą wykwalifikowanego magistra farmacji (Prawo Farmaceutyczne 2001). W toku studiów farmaceuci nabywają wiedzę, która obejmuje technologię postaci leków, farmakologię czy toksykologię, które umożliwiają po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia stanowiskowego w pracowni żywienia pozajelitowego ocenić zlecenie lekarskie na worek żywieniowy pod kątem niezgodności farmaceutycznych, stężeń granicznych składników mieszaniny, osmolarności w aspekcie drogi podania oraz ustalić sposób wykonania mieszaniny (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Mirtallo i in. 2004). Dodatkowo w Pracowni Żywienia Pozajelitowego powinna być zatrudniona pomoc apteczna, która zajmuje się utrzymaniem w czystości wszystkich pomieszczeń, ich dezynfekcją oraz myciem substratów i sprzętów przed podaniem ich do boksu jałowego. Personel musi być odpowiednio przeszkolony w zakresie swoich obowiązków, znający zasady aseptyki przy sporządzaniu leków jałowych, a farmaceuci winni uczestniczyć w specjalistycznych kursach doszkalających z zakresu żywienia, produkcji leku jałowego czy aseptyki. W procesie przygotowania worka żywieniowego musi uczestniczyć pracownik doświadczony na tym stanowisku. Personel musi być przeświadczony o celowości przestrzegania surowych zasad aseptyki panujących w pracowni, a także znający jakie zachowania w boksie jałowym są niedozwolone, jak np. dotykanie nieosłoniętej maską części twarzy. W trakcie przygotowania

mieszanin w boksie aseptycznym muszą znajdować się minimum dwie przeszkolone osoby – operator oraz pomocnik. Mogą być to farmaceuci lub technicy farmaceutyczni (jednak każdy etap pracy musi być wtedy skontrolowany przez farmaceutę). Każdy pracownik pracowni podlega jej kierownikowi – magistrowi farmacji o odpowiednim poziomie wiedzy fachowej (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

Worki żywieniowe muszą być przygotowywane w warunkach aseptycznych. Produkt końcowy nie może być w żaden sposób jałowiony, w związku z tym całość prac związanych z wykonaniem mieszanki koniecznie musi przebiegać zgodnie z zasadami aseptyki. Do produkcji wykorzystane mogą być jedynie substraty jałowe, z wykorzystaniem jałowego sprzętu, przy zachowaniu odpowiednich procedur wynikających z przestrzegania w pracowni zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) oraz dodatkowo w Polsce stosowania się do zaleceń „Farmaceutycznych Standardów Sporządzania Mieszanin Do Żywienia Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego”. Boks aseptyczny musi być odpowiednio przygotowany do pracy, tj. posprzątany i zdezynfekowany przez odpowiednio przeszkoloną osobę. Można do niego wejść dopiero po odpowiednim przygotowaniu się – higienicznym umyciu rąk, zdjęciu odzieży wierzchniej i butów, zdezynfekowaniu rąk odpowiednim preparatem (te czynności wykonywane są w służbie „brudnej”) i przebraniu się w sterylną, jednorazową odzież w służbie „czystej”. Fartuch lub kombinezon ochronny muszą być wykonane z materiału niepyłącego. Bardzo istotne jest, by nogawki spodni były wsunięte w buty, które z kolei powinny być zdezynfekowane lub założone powinny być na nie ochraniacze. Konieczne jest zakrycie włosów czepkiem i twarzy poniżej oczu maską chirurgiczną. W boksie należy mieć założone sterylne rękawice jednorazowe, z wsuniętymi w nie rękawami fartucha/kombinezonu. Zakazane jest wchodzenie do boksu jałowego w biżuterii i zegarku (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Mirtallo i in. 2004).

Istnieje kilka metod sporządzania worków żywieniowych. Metoda grawitacyjna polega na napełnianiu worka żywieniowego substratami o dużej objętości (glukoza, aminokwasy, emulsja tłuszczowa, woda), do których uprzednio dodano mikroskładniki, bezpośrednio z butelek zawieszonych na stojaku. Mikroskładniki można także dodać do mieszaniny makroskładników poprzez wprowadzenie ich strzykawką przez port do wstrzyknięć. Metoda ta jest odpowiednia do przygotowania mieszanki dla dorosłych, jednak dość czasochłonna, w związku z czym może być stosowana na niewielką skalę. Worki żywieniowe można przygotować ręcznie, przetaczając substraty za pomocą strzykawek lub biurety. Zazwyczaj metodę tę stosuje się, gdy pracownia nie jest wyposażona w mieszalnik automatyczny lub nie ma on odpowiednio dużej dokładności, by móc prawidłowo sporządzić worek neonatologiczny. Procedura ta jest czasochłonna i nie pozwala na wystarczającą kontrolę procesu (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Obecnie najbardziej nowoczesną metodą jest stosowanie mieszalników automatycznych (pomp). Są to urządzenia sterowane komputerowo, obsługiwane za pomocą specjalistycznego oprogramowania. Na rynku istnieje kilka pomp, które różnią się m.in. ilością kanałów do których można podłączyć pojemniki z substratami, dokładnością dozowania, możliwością połączenia z wagą. Mieszalnikiem steruje się za pomocą specjalnego oprogramowania, które dokonuje obliczeń parametrów mieszaniny takich jak: zawartość kaloryczna, osmolarność, objętość substratów, a także pomaga ocenić ryzyko wystąpienia niezgodności. Tego rodzaju urządzenia pozwalają na większą automatyzację procesu, jego znaczne przyspieszenie i zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia gotowego preparatu. Ponadto pompy automatyczne pozwalają na raportowanie każdego etapu procesu produkcji. Praca na takim urządzeniu rozpoczyna się w pomieszczeniu administracyjnym, gdzie znajduje się komputer podłączony do pompy w boksie jałowym. Farmaceuta po ocenie zlecenia lekarskiego wprowadza do oprogramowania jego skład, który następnie jest przesyłany do mieszalnika. Zaraz po tej czynności można przystąpić do produkcji worka żywieniowego w boksie, wybierając odpowiednią recepturę oznaczoną zazwyczaj niepowtarzalnym kodem oraz imieniem i nazwiskiem pacjenta. Tego typu urządzenia często mają możliwość wydrukowania etykiety z dokładnym składem worka żywieniowego. Mimo tych wszystkich udogodnień nie można zapominać, iż końcowy produkt musi ocenić farmaceuta i to on bierze odpowiedzialność za prawidłowe wykonanie mieszanki (Balcerzak i in. 2017; Barnett i in. 2007; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Zamarska 2009).

Mieszanki do ŻP można także przygotować poprzez aktywację i suplementację preparatów przemysłowych RTU. Różnią się one budową – są dwu- lub trzykomorowe. Trzykomorowe worki zawierają roztwory glukozy z fosforanami/wapniem, aminokwasów z pozostałymi elektrolitami i emulsję tłuszczową, a dwukomorowe pozbawione są komory z emulsją tłuszczową. Aktywacja worka polega na zerwaniu spawu pomiędzy komorami i dokładnym wymieszaniu ich zawartości. Przeprowadzać ją należy zawsze zgodnie z wymaganiami producenta. Otrzymaną mieszaninę suplementujemy – poprzez port do wstrzyknięć podajemy strzykawką brakujące witaminy i pierwiastki śladowe oraz ewentualnie elektrolity, a w przypadku worków dwukomorowych przetoczyć należy również emulsję tłuszczową. Pamiętać należy, by nie przekraczać określonych przez producenta maksymalnych stężeń dodatków oraz suplementować preparaty, których stabilność w mieszaninie została przebadana. Producent worka RTU nie daje pewności co do czystości mikrobiologicznej po dodaniu preparatów uzupełniających, zatem należy przyłożyć wielką wagę, do tego by kompletna mieszanka przygotowana była w warunkach aseptycznych. Mieszanki takie przygotowuje się bardzo szybko, jednakże ich skład rzadko jest idealnie dopasowany do potrzeb danego pacjenta. Co więcej, zazwyczaj ich koszt jest wyższy od mieszaniny przygotowanej od podstaw (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik 2007; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

4. Podsumowanie i wnioski

Podaż wszystkich niezbędnych składników odżywczych drogą dożylną nazywamy żywieniem pozajelitowym. Niewątpliwie jego rozwój był przełomem w medycynie, polepszającym dobrostan pacjentów, którzy ze względu na swoją chorobę nie mogą przyjmować pokarmu drogą naturalną. ŻP wprowadzone w latach sześćdziesiątych XX wieku do czasów obecnych znacznie się rozwinęło. Dzisiaj mieszanki do żywienia najczęściej występują w postaci AIO – „wszystko w jednym”, czyli każdy niezbędny składnik odżywczy znajduje się w jednym pojemniku (worku), co jest dużo wygodniejsze i bezpieczniejsze niż przestarzała metoda podłączania pacjentowi wielu butelek. Można wykorzystywać worki gotowe – RTU, lub przygotowane w pracowniach żywienia pozajelitowego aptek szpitalnych worki żywieniowe o składzie dobranym idealnie dla danego pacjenta. Pracownia żywienia pozajelitowego, w której przygotowuje się żywienie pozajelitowe musi spełniać wiele bardzo wygórowanych wymagań lokalowych, sprzętowych, sanitarnych oraz dotyczących personelu określone przez wiele przepisów zawartych w m.in. Farmakopei Polskiej XI, Prawie Farmaceutycznym i wielu rozporządzeniach Ministra Zdrowia. Całość procesu wytwarzania musi przebiegać zgodnie z wytycznymi GMP dotyczącymi produkcji leku jałowego jakim jest mieszanka do żywienia pozajelitowego. W pracowni powinien istnieć system procedur opartych na wymienionych aktach prawnych i GMP. Personel zobligowany jest do pracy z zasadami aseptyki oraz winien być odpowiednio przeszkolony. Niezależnie od metody wytwarzania worków żywieniowych, stopnia automatyzacji pracy i wielkości produkcji, należy pamiętać, iż to farmaceuta odpowiada za produkt końcowy i do niego należy kontrola nad każdym etapem wytwarzania złożonego leku, jakim jest mieszanka do żywienia pozajelitowego.

5. Literatura

- Balcerzak E, Chmal-Jagiello K, Ciszewska-Jędrasik M i in. (2017) Farmaceutyczne Standardy Sporządzania Mieszanki do Żywienia Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o.
- Barnett HI, Pertkiewicz M, Cosslett A i in. (2007) Sporządzanie mieszanin przeznaczonych do żywienia pozajelitowego. W: Sobotka L (red.), Podstawy żywienia klinicznego (s. 261-265), Warszawa: PZWL.
- Ciszewska-Jędrasik M (2007) Zasady sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego w workach gotowych do użycia. Przegląd preparatów. Postępy Żywienia Klinicznego 2(2): 10-22.
- Ciszewska-Jędrasik M, Grabowska E, Górecka A i in. (2016) Żywienie pozajelitowe w domu. Podręcznik dla pacjentów. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o.
- Ciszewska-Jędrasik M, Petrykiewicz M (2004) Mieszanki do żywienia pozajelitowego. Warszawa: PZWL.

- Farmakopea Polska XI (2017) Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
- Mirtallo J, Canada T, Johnson D et al. (2004) Safe practices for parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 28: 39-70.
- Petrykiewicz M, Dudrick SJ, Ciszewska-Jędrasik M (2007a) Systemy żywienia pozajelitowego. W: Sobotka L (red.), *Podstawy żywienia klinicznego* (s. 252-254). Warszawa: PZWL.
- Petrykiewicz M, Dudrick SJ, Sobocki J (2007b) Żywienie pozajelitowe drogą żył centralnych. W: Sobotka L (red.), *Podstawy żywienia klinicznego* (s.237-246). Warszawa: PZWL.
- Petrykiewicz M, Dudrick SJ, Sobocki J (2007c) Żywienie pozajelitowe obwodowe (ŻPO). W: Sobotka L (red.), *Podstawy żywienia klinicznego* (s.233-237). Warszawa: PZWL.
- Petrykiewicz M, Sitges-Serra A, Dudrick SJ i in. (2007d) Powikłania związane z zakładaniem cewników centralnych i opieką nad nimi. W: Sobotka L (red.), *Podstawy żywienia klinicznego* (s. 246-252). Warszawa: PZWL.
- Pol K, Jarosz K (2011) Żywienie pozajelitowe. W: Jarosz M (red.), *Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach* (s.147-165). Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu pomieszczeń wchodzących w skład powierzchni podstawowej i pomocniczej apteki z 26.09.2002 (Dz. U. 2002 nr 161 poz. 1338).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki z 30.09.2002 (Dz. U. 2002 nr 171 poz. 1395).
- Ustawa Prawo farmaceutyczne z 6.09.2001 z późniejszymi zmianami (Dz. U. 2008 nr 45 poz. 271 – tekst jednolity).
- Zamarska J (2009) Funkcjonowanie pracowni żywieniowej – doświadczenia Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. *Farmacja Polska* 65(7): 463-466.

2. Żywienie pozajelitowe – najważniejsze niezgodności

Parenteral nutrition – most important incompatibilities

Gabriela Bielecka-Papierz ⁽¹⁾, Joanna Filarowska-Jurko ⁽²⁾, Małgorzata Łupina ⁽²⁾, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek ⁽²⁾, Paweł Grochecki ⁽²⁾, Sylwia Talarek ⁽²⁾, Ewa Poleszak ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Ewa Poleszak

Gabriela Bielecka-Papierz: gabriela.bielecka@gmail.com

Słowa kluczowe: worek żywniowy, RTU, AIO, precypitacja, załamanie emulsji

Streszczenie

Żywienie pozajelitowe jest jednym z najważniejszych osiągnięć medycyny XX wieku. Umożliwia odżywianie pacjentów, którzy z względów medycznych nie są w stanie przyjmować pokarmu drogą naturalną. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności terapii mieszanina żywieniowa musi wykazywać się stabilnością przez cały okres jej przechowywania i podawania, a personel ją przygotowujący musi znać potencjalne niezgodności mogące zajść w jej obrębie. Jednymi z najbardziej niebezpiecznych niezgodności są te dotyczące wytrącania się nierozpuszczalnego osadu fosforanu wapnia oraz rozkładu emulsji tłuszczowej w mieszance. By uniknąć krystalizacji tego osadu, stosować należy się do kilku zasad, m.in. o niełączeniu w jednym worku żywieniowym preparatów nieorganicznych wapnia i fosforanów, a stosowaniu w miarę możliwości tylko ich form organicznych, o nieprzekraczaniu granicznej wartości iloczynu stężeń jonów Ca^{2+} i PO_4^{3-} czy dodawaniu preparatów tych jonów do worka w odpowiedniej kolejności. W przypadku niezgodności emulsji tłuszczowej pamiętać należy o utrzymaniu odpowiedniego pH mieszaniny żywieniowej, dozowaniu emulsji tłuszczowej do worka zawierającego już glukozę i aminokwasy oraz nieprzekraczaniu granicznej wartości współczynnika CAN. Stosowanie się m.in. do powyższych zasad znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia u pacjentów bardzo groźnych powikłań związanych z wystąpieniem niezgodności w mieszance do żywienia pozajelitowego. Za jakość produktu końcowego odpowiada farmaceuta przygotowujący lek, zatem jego odpowiednie wyszkolenie jest konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa terapii żywieniowej.

1. Wstęp

Żywienie pozajelitowe (ŻP) to podać pacjentowi niezbędnych substancji odżywczych za pomocą dostępu żylnego. Taką metodę żywienia obiera się wtedy, gdy organizm nie jest w stanie przyswoić pokarmu drogą przewodu pokarmowego ze względu na występujące w jego obrębie nieprawidłowości. Mogą być to stany po operacjach brzusznych, stany wymagające opieki na oddziałach intensywnej terapii (np. po dużych traumach), choroby zapalne jelit (np. zaawansowana choroba Leśniowskiego-Chrona), zespół krótkiego jelita czy choroby nowotworowe przewodu pokarmowego oraz stany zapalne przewodu pokarmowego wynikające z działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych. ŻP stosuje się również u dzieci, w tym wcześniaków (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Obecnie w ŻP najczęściej stosuje się metodę jednego worka (AIO – *All-in-One*), gdzie wszystkie substancje odżywcze dozowane są do jednego pojemnika. Mieszaninę taką można wykonać na indywidualne zlecenie lekarskie w pracowni żywienia pozajelitowego w aptece szpitalnej lub skorzystać z worków przemysłowych (RTU – *Ready To Use*) (Petrykiewicz i in. 2007a; Ciszewska-Jędrasik 2007). Korzystniejszą finansowo oraz klinicznie jest produkcja od podstaw przez farmaceutów szpitalnych worka żywieniowego z wykorzystaniem dostępnych na rynku substratów (Zamarska 2009; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Jeśli stan pacjenta jest na tyle dobry, aby go wypisać ze szpitala, żywienie pozajelitowe można prowadzić w jego domu (Ciszewska-Jędrasik 2016).

U podstaw żywienia pozajelitowego leży leczenie żywieniowe (kliniczne), które jest całokształtem postępowania medycznego mającego na celu polepszenie odżywienia pacjenta, który nie jest w stanie pobierać pokarmu drogą naturalną. Obejmuje ono ocenę stanu zapotrzebowania pacjenta na składniki odżywcze i jego stanu odżywienia, opracowanie metody podawania składników odżywczych i składu diety. Istotnym elementem jest obserwacja stanu odżywienia pacjenta po wdrożeniu leczenia żywieniowego. Leczenie żywieniowe można prowadzić poprzez stosowanie leczenia żywienia dojelitowego lub pozajelitowego (Balcerzak i in. 2017). Należy pamiętać, iż niedożywienie białkowo-kaloryczne jest chorobą i bardzo istotnie wpływa na metabolizm całego organizmu oraz podawanych leków. Jest także przyczyną wzrostu śmiertelności, chorobowości, przedłużonego pobytu w szpitalu i zwiększenia kosztów leczenia. W związku z tym widać, jak bardzo istotne jest stosowanie leczenia żywieniowego (Pol i Jarosz 2011).

Żywnienie pozajelitowe dzielimy na kompletne oraz niekompletne. Pacjent otrzymujący żywnienie kompletne nie jest w stanie w żadnym stopniu zaspokoić swojego zapotrzebowania na składniki odżywcze drogą naturalną, w związku z tym otrzymuje je przez dostęp żylny. Zdarza się, iż przewód pokarmowy pacjenta jest w stanie przyjąć część tych składników. W takim przypadku jego mieszanina żywieniowa jest niekompletna, brakuje w niej np. części witamin, pierwiastków śladowych albo któregoś z makroskładników (glukozy, aminokwasów, emulsji tłuszczowej) (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

2. Opis zagadnienia

Mieszanina do żywienia pozajelitowego jest złożonym lekiem, który podlega wymaganiom Farmakopei Polskiej XXI. Jako płyn infuzyjny musi być jałowy, apirogenny, nie zawierać zanieczyszczeń nierozpuszczalnych oraz pozostać stabilny fizykochemicznie przez okres jego przydatności (Farmakopea Polska XI 2017). W dążeniu do wykonania worka żywieniowego o najwyższej jakości, czyli bezpiecznego dla pacjenta i o składzie zgodnym ze zleceniem lekarskim, niezbędne jest opracowanie wewnętrznych procedur pracowni żywienia pozajelitowego zgodnych z obowiązującymi standardami postępowania, wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP - *Good Manufacturing Practice*), obowiązującym prawem oraz najnowszą wiedzą medyczną i ściśle się do nich stosowanie personelu farmaceutycznego (Balcerzak i in. 2017). Farmaceuci muszą być wyszkoleni w zakresie sporządzania mieszanin żywieniowych. Wiedza taka obejmuje m.in. ogólne zasady pracy w boksie aseptycznym, znajomość metod wytwarzania mieszanin (m.in. najbardziej nowoczesnej metody z zastosowaniem mieszalników automatycznych) czy znajomość kolejności dozowania substratów. Równie ważnym elementem takiego wyszkolenia jest także wiedza z zakresu niezgodności farmaceutycznych mogących wystąpić w worku żywieniowym. Jako że w mieszaninie do żywienia parenteralnego wymieszanych jest ze sobą nawet kilkadziesiąt substancji, a między każdą z nich może dojść do różnego typu reakcji, krytyczną dla stabilności takiego leku jest stosowanie się ogólnych zasad jego sporządzania (Balcerzak i in. 2017; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). W przypadku mieszaniny do żywienia pozajelitowego każda niezgodność farmaceutyczna, czyli niechciana reakcja składników worka żywieniowego, może doprowadzić do zaburzenia jej stabilności, a co za tym idzie do bardzo poważnych konsekwencji zdrowotnych u pacjenta, któremu ją podano. Niestety, w niektórych przypadkach może być to nawet śmierć (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Hill i in. 1996).

3. Przegląd literatury

Szczególnie niebezpieczną niezgodnością jest wytrącanie się w mieszaninie fosforanu i wodorofosforanu wapnia (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Osady tych związków mogą być widzialne gołym okiem w mieszaninie, jednakże ich widoczny brak oceniony przez farmaceutę wykonującego i wydającego lek na oddział nie daje pewności co do jego bezpieczeństwa w tym zakresie. Ludzkie nieuzbrojone oko jest w stanie wychwycić cząstki o wielkości od 0,05 mm, a cząstki o wielkości już od 0.005 mm do 0.02 mm mogą powodować komplikacje z powodu osiadania w naczyniach włosowatych płuc. Ponadto rozpuszczalność fosforanu wapnia maleje w wyższej temperaturze, co oznacza, że do jego wytrącenia może dojść dopiero w organizmie pacjenta (National

Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition 1998; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004). Literatura donosi o zarejestrowanych zgonach z powodu zatorów płucnych po zastosowaniu żywienia pozajelitowego. Badania w materiale pobranym z obszaru zatoru od dwóch zmarłych w 1994 roku osób potwierdziły wystąpienie w nim wapnia i fosforu. Co więcej, doświadczenia przeprowadzone na świniax z zastosowaniem tego samego rodzaju mieszaniny spowodowały śmierć każdej z nich w przeciągu kilku godzin również z powodu zatoru małych tętnic płucnych (Food and Drug Administration 1994; Hill i in. 1996). Na wytrącenie się fosforanu i wodorofosforanu wapnia wpływ ma kilka czynników: stężenie jonów wapniowych i fosforanowych, pH i temperatura mieszaniny. W celu zminimalizowania ryzyka precypitacji tych związków należy się stosować do kilku opracowanych zasad. Przede wszystkim należy obliczyć iloraz wapniowo-fosforanowy, którego wartość nie powinna przekraczać $72 \text{ mmol}^2 \text{ l}^{-2}$, jednakże przy zbliżonej wartości stężeń jonów wapniowych i fosforanowych krystalizacja osadu może zajść przy iloczynnie niższym niż podany. pH mieszaniny jest najkorzystniejsze w zakresie 5,22-6,18, a wpływ na nie ma także skład aminokwasowy i obniżający pH dodatek MgSO_4 . Co więcej, roztwór aminokwasów działa kompleksująco na jony wapniowe. W związku z tym pamiętać należy, by Ca^{2+} dodawać już do mieszaniny zawierającej aminokwasy. Jednakże najważniejszymi zasadami pozwalającymi uniknąć tej bardzo niebezpiecznej niezgodności jest korzystanie z organicznych form wapnia i fosforanów, np. glubionianu wapnia (który dysocjuje słabiej niż chlorek wapnia) i glicerofosforanu sodu oraz niedodawanie do jednego worka preparatów jonów wapnia i fosforanowych nieorganicznych (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition 1998). Ryzyko stanowi również sposób przetaczania tych składników do worka z makroskładnikami, tj. nie wolno używać do preparatów wapnia i fosforanów tych samych przewodów (może tam nastąpić precypitacja i wytworzony osad dostać się do worka żywieniowego). Co więcej, zachować należy odpowiednią kolejność dodawania elektrolitów – najpierw fosforany, potem dodatkowe elektrolity, a na końcu jony wapnia. O ryzyku wytrącenia się fosforanu wapnia poinformowani powinni być również pozostali pracownicy ochrony zdrowia w celu uniknięcia ryzyka podania tym samym przewodem dożylnym mieszaniny do żywienia pozajelitowego i roztworu fosforanów lub wapnia. Co więcej, personel medyczny winien być poinformowany o zakazie dostrzykiwania do gotowych mieszanin innych substancji, w tym szczególnie wapnia i fosforanów (Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004; Balcerzak i in. 2017).

Innym rodzajem niezgodności występujących w mieszaninach do ŻP jest rozkład emulsji tłuszczowej. Nie da się uniknąć podaży tłuszczu w żywieniu pozajelitowym ze względu na fakt, iż są najlepszym źródłem energii, pozwalają na zmniejszenie ilości glukozy (której nadmierna podaż może skutkować zaburzeniami metabolicznymi), a dodatkowo obniżają osmolarność całej mieszaniny (Pol i Jarosz 2011; Petrykiewicz i in. 2007b). Co więcej emulsja tłuszczowa jest źródłem niezbędnych kwasów tłuszczowych, których ludzki organizm nie jest w stanie sam zsyntetyzować (Pol i Jarosz 2011). Wielkość kropeł oleju w lekach parenteralnych nie powinna wynosić więcej niż $3 \mu\text{m}$, a najkorzystniejsza jest wielkość odpowiadająca chylomikromom, tj. $0,25\text{-}0,5 \mu\text{m}$. Występowanie kropli powyżej $5\text{-}6 \mu\text{m}$ dyskwalifikuje preparat do podania pozajelitowego ze względu na ryzyko zablokowania naczyń włosowych płuc. Emulsja tłuszczowa utrzymuje swoją stabilność dzięki siłom odpychania się poszczególnych cząstek tłuszczu rozproszonych w rozpuszczalniku (wodzie) z użyciem odpowiedniego emulgatora. Na powierzchni kropli tłuszczu zgromadzony jest ładunek ujemny, co odpycha je od siebie i zapobiega łączeniu się ich w coraz większe krople i w konsekwencji do załamania się emulsji. Miarą takiego ładunku powierzchniowego jest potencjał zeta, który im jest wyższy tym mniejsze jest ryzyko rozkładu emulsji. Na to czy cząstki tłuszczu w mieszaninie się połączą w większe krople wpływ mają pozostałe substancje w niej zawarte. Niekorzystny wpływ na stabilność emulsji tłuszczowej mają wszystkie dodatki obniżające pH, tj. glukoza, kwaśne aminokwasy oraz preparaty pierwiastków śladowych. W celu obniżenia ryzyka związanego z pH należy stosować się do kilku zasad. Przede wszystkim konieczne jest zachowanie odpowiedniej kolejności napełniania worka – emulsję tłuszczową dodawać należy do mieszaniny glukozy z aminokwasami. W ten sposób wykorzystywany jest fakt, iż aminokwasy wykazują właściwości buforujące niskie pH glukozy. Dodatkowo, aminokwasy kompleksują dodawane zazwyczaj w późniejszym etapie elektrolity i jony pierwiastków śladowych, co zmniejsza ich negatywny wpływ

na emulsję. Do produkcji mieszanin AIO najlepiej wybierać zatem preparaty aminokwasów zawierające niewielką ilość aminokwasów kwasowych, o pH zbliżonym do 6. Olbrzymie znaczenie dla stabilności mieszaniny ma stężenie kationów, w szczególności dwu- i trójwartościowych. Im wyższe jest stężenie kationu i im wyższa jest jego wartościowość, tym większą ma zdolność do obniżania potencjału zeta, a co za tym idzie może powodować rozkład emulsji tłuszczowej. Użytecznym w praktyce jest współczynnik CAN (*Critical Agregation Number*). Wyliczamy go z prostego wzoru (a- kationy jedno-, b-dwu, c-trójwartościowe w mmol l⁻¹):

$$CAN = a + 64b + 729c$$

Maksymalna wartość CAN dla mieszanin stabilnych pod względem emulsji tłuszczowej wynosi 600. Kationy trójwartościowe pozyskujemy z pierwiastków śladowych – ich stężenie jest jednak bardzo niewielkie, ale zawsze podwyższa wartość CAN. Pamiętać należy także o obniżającym wpływie pH preparatów z pierwiastkami śladowymi (Petrykiewicz i in. 2007b; Ciszewska-Jędrasik i Petrykiewicz 2004).

Istnieje kilka etapów rozkładu emulsji tłuszczowej, które dzielą się na odwracalne i nieodwracalne. Początkowym etapem jest flokulacja, czyli łączenie się kropli tłuszczu w większe skupiska, ale jeszcze nie następuje ich zlewanie się. Kolejnym etapem jest śmietankowanie, które można zaobserwować gołym okiem. Polega na gromadzeniu się warstwy tłuszczu na powierzchni mieszaniny – widać odrębną białą warstwę. Na tym etapie nie dochodzi do zwiększenia wielkości kropli olejowej, a mieszaninę można podać pacjentowi w przypadku, gdy po wymieszaniu powraca do stanu wyjściowego. Koalescencja jest już etapem nieodwracalnym, w którym dochodzi do łączenia się cząstek oleju w większe widoczne krople. Gdy widoczne są dwie odrębne fazy mówimy o załamaniu emulsji. Po dojściu do koalescencji i załamania emulsji absolutnie zakazane jest podawanie takiej mieszaniny żywieniowej pacjentowi (Petrykiewicz i in. 2007b).

4. Podsumowanie i wnioski

Na przestrzeni wielu lat żywienie pozajelitowe przeszło olbrzymią metamorfozę. W chwili obecnej pomaga utrzymać przy życiu ogromną rzeszę pacjentów nie przyswajających składników odżywczych poprzez przewód pokarmowy, np. po operacjach brzusznych, z ciężkimi stanami zapalnymi jelita (np. w chorobie Leśniowskiego-Crohna) albo w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Jego rozwój umożliwił nawet wprowadzenie do powszechnego stosowania zestawów do prowadzenia żywienia pozajelitowego w domu pacjenta, o ile jego stan zdrowia pozwala na wypis ze szpitala. Pamiętać jednakże trzeba o tym, że mieszanina *All-in-One* do żywienia pozajelitowego jest wieloskładnikowym lekiem parenteralnym, w związku z czym mogą wystąpić w jej obrębie niezgodności farmaceutyczne. W celu ich uniknięcia opracowano szczegółowe zasady sporządzania takich leków. Jedną z istotniejszych niezgodności, którą można napotkać w przygotowaniu worka żywieniowego jest precypitacja fosforanu wapnia. Z literatury wiadomo, iż oko ludzkie nie jest w stanie wychwycić najmniejszych cząstek tego osadu w gotowej mieszaninie, a które mogą być śmiertelnym zagrożeniem dla pacjentów ze względu na blokowanie naczyń w płucach. W celu uniknięcia precypitacji przed wykonaniem worka żywieniowego należy ocenić ryzyko wystąpienia takiej niezgodności, tj. dokonać niezbędnych obliczeń (iloczynu stężeń jonów wapniowych i fosforanowych) oraz stosować się do określonych zasad pracy. Przede wszystkim uniknąć trzeba stosowania form nieorganicznych obu jonów w jednej mieszaninie, nigdy nie przetaczać tych składników tym samym przewodem oraz zachować odpowiednią kolejność dozowania – preparat fosforanów jako pierwszy elektrolit, a wapnia jako ostatni. Kolejną niezgodnością mogącą wystąpić w mieszaninie AIO jest rozkład emulsji tłuszczowej. Ryzyko to możemy zmniejszyć zachowując odpowiednie pH i stężenia elektrolitów w mieszaninie.

Z przytoczonych danych wynika, iż ocena wzrokowa gotowego preparatu po jego wykonaniu przez farmaceutę jest niezbędna. Można wtedy wychwycić niekorzystne zmiany zachodzące w mieszaninie, takie jak wytrącanie się osadu, rozkład emulsji tłuszczowej czy wystąpienie zanieczyszczeń mechanicznych, które dyskwalifikują ją do podania pacjentowi. Niezbędna jest również profesjonalna ocena zlecenia lekarskiego przez farmaceutę na mieszaninę do żywienia pozajelitowego przed jego wykonaniem w celu wyeliminowania ryzyka wystąpienia opisanych oraz innych niezgodności. Można zatem powiedzieć, iż mimo zwiększenia stopnia

automatyzacji produkcji worków żywieniowych w aptekach szpitalnych niezastąpionym ogniwem w procesie żywienia pozajelitowego jest odpowiednio przeszkolony personel apteczny. Tylko farmaceuta może zagwarantować stabilność i bezpieczeństwo mieszanin żywieniowych. Wiedza na temat niezgodności farmaceutycznych nabyta w toku studiów, na kursach doszkalających, sympozjach naukowych i z literatury branżowej pozwala na prawidłową ocenę ryzyka wystąpienia niezgodności w mieszaninach do żywienia parenteralnego, a co za tym idzie na minimalizację ryzyka wystąpienia bardzo niebezpiecznych powikłań u pacjenta.

5. Literatura

- Balcerzak E, Chmal-Jagiello K, Ciszewska-Jędrasik M i in. (2017) Farmaceutyczne Standardy Sporządzania Mieszanin do Żywienia Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o.
- Ciszewska-Jędrasik M. (2007) Zasady sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego w workach gotowych do użycia. Przegląd preparatów. Postępy Żywienia Klinicznego 2(2):10-22.
- Ciszewska-Jędrasik M, Grabowska E, Górecka A i in. (2016) Żywienie pozajelitowe w domu. Podręcznik dla pacjentów. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o.
- Ciszewska-Jędrasik M, Petrykiewicz M (2004) Mieszaniny do żywienia pozajelitowego. Warszawa: PZWL.
- Farmakopea Polska XI (2017) Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
- Food and Drug Administration (1994) Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. American Journal of Hospital Pharmacy 51:1427-1428.
- Hill SE, Heldman LS, Goo EDH et al. (1996) Fatal microvascular pulmonary embolism from precipitation of a total nutrient admixture. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 20:81-87.
- National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition (1998) Safe practices for parenteral nutrition formulations. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 22.2:49-66.
- Petrykiewicz M, Dudrick SJ, Ciszewska-Jędrasik M. (2007a) Systemy żywienia pozajelitowego. W: Sobotka L. (red.), Podstawy żywienia klinicznego (s. 252-254). Warszawa: PZWL.
- Petrykiewicz M, Cosslett AG, Muhlenbach S i in. (2007b) Stabilność mieszanin przeznaczonych do żywienia pozajelitowego. Sobotka L. (red.), Podstawy żywienia klinicznego (s. 252-254). Warszawa: PZWL.
- Pol K, Jarosz K (2011) Żywienie pozajelitowe W: Jarosz M (red.). Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach (s.147-165). Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia.
- Zamarska J (2009) Funkcjonowanie pracowni żywieniowej – doświadczenia Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Farmacja Polska 65(7): 463-466.

3. Przegląd rekombinowanych enzymów terapeutycznych

Review of recombinant therapeutic enzymes

Gwizdź Joanna⁽¹⁾, Wojnar Tomasz⁽¹⁾, Woroszyło Szymon⁽¹⁾, Simka Klaudia⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

dr hab. n. med. Joanna Gola

Gwizdź Joanna: joannagwizdz20@gmail.com

Słowa kluczowe: biofarmaceutyki, leki biotechnologiczne, choroby spichrzeniowe

Streszczenie

Rekombinowane enzymy terapeutyczne to białka wytwarzane metodami biotechnologicznymi. Mają one zastosowanie głównie w terapii rzadkich chorób genetycznych charakteryzujących się brakiem lub defektem konkretnego biokatalizatora (np. choroba Gauchera, choroba Pompego, choroba Fabry'ego). Wykorzystywane są także w przypadku innych schorzeń, gdzie aktywność katalityczna tych biomolekuł potencjalnie może przynieść zadowalające efekty (np. białaczka, mukowiscydoza, dna moczanowa).

Uzyskanie rekombinowanego enzymu, dedykowanego pod konkretną jednostkę chorobową nie gwarantuje jednak jeszcze sukcesu terapeutycznego. Biomolekuła musi zostać bardzo dobrze oczyszczona, aby nie była toksyczna dla organizmu człowieka. Dokonuje się także pewnych modyfikacji, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po podaniu dożylnym. Idealny enzym terapeutyczny charakteryzuje się ponadto dłuższym okresem półtrwania, dużą stabilnością oraz zdolnością penetracji do miejsc objętych chorobą w organizmie.

Naukowcy bezustannie prowadzą kosztowne badania w celu większej optymalizacji aktywności enzymu w organizmie oraz analizują skuteczność dostępnych preparatów na rynku farmaceutycznym.

1. Wstęp

Enzymy są biomolekułami niezbędnymi do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Odpowiadają za szereg przemian metabolicznych, a brak lub mutacja genu kodującego choćby jeden z nich może prowadzić do poważnych chorób, takich jak choroba Gauchera, choroba Pompego czy choroba Fabry'ego. Ponad trzy dekady temu zasugerowano dla tych schorzeń terapię, polegającą na wprowadzeniu do organizmu egzogennych enzymów. Biomolekuły te, tj. enzymy rekombinowane, należą do grupy biofarmaceutyków – leków pozyskiwanych metodami biotechnologicznymi. Ich produkcja opiera się na ekspresji heterologicznych genów kodujących pożądaną enzym w mikroorganizmach (Ries 2017).

2. Opis zagadnienia

Zastosowanie rekombinowanych enzymów terapeutycznych obejmuje głównie rzadkie choroby genetyczne, należące do grupy tzw. lizosomalnych chorób spichrzeniowych, takich jak choroba Gauchera, choroba Fabry'ego, choroba Pompego oraz mukopolisacharydozy, czyli MPS (ang. *mucopolysaccharidosis*) (Baldo 2015). Charakteryzują się one brakiem jednego z enzymów, w efekcie czego dochodzi do magazynowania nieprzetworzonych substancji w lizosomach. Enzymy terapeutyczne obecnie stosuje się także w terapii zawału mięśnia sercowego, mukowiscydozy, chronicznej dny moczanowej, zespołu rozpadu guza, białaczki, przykurczu Dupuytren'a oraz łączonych chorób niedoboru odporności (Baldo 2015).

Należy zaznaczyć, że nie każdą chorobę polegającą na braku lub defekcie danego enzymu można zwalczać na zasadzie suplementacji analogicznym biofarmaceutykiem. Niektóre choroby, np. Tay-Sachs'a lub choroba Sandhoff'a, powodują nieodwracalne uszkodzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego terapia tych chorób z zastosowaniem endogennych enzymów jest niemożliwa (Baldo 2015). Istnieją także inne ograniczenia w stosowaniu enzymów terapeutycznych: muszą się charakteryzować odpowiednią stabilnością i nie wywoływać odpowiedzi immunologicznej organizmu. Ważnym aspektem jest to, aby enzym po dostarczeniu do organizmu posiadał zdolność ukierunkowania się na konkretne komórki i wnikięcia do ich wnętrza, aby zadziałać (Baldo 2015).

Biofarmaceutyki charakteryzują się wysokim stopniem podobieństwa do substancji występujących naturalnie w organizmie, dlatego ryzyko ich toksyczności jest stosunkowo niewielkie w porównaniu do leków konwencjonalnych. Problemem jest jednak fakt, że mogą wywoływać reakcje immunologiczne wynikające nie tylko z samej natury białkowego terapeutu, ale także jego możliwych zanieczyszczeń biologicznych (Ries 2017).

3. Przegląd literatury

3.1 Choroba Gauchera

Choroba Gauchera była pierwszą chorobą, w której z powodzeniem zastosowano rekombinowane enzymy (Serratrice i in. 2016). Charakteryzuje się nieprawidłowym metabolizmem przez niedobór β -glukocerebrozydazy. Enzym ten katalizuje reakcję hydrolizy glukocerebrozydu z wytworzeniem glukozy oraz ceramidu. W przypadku braku tej biomolekuły dochodzi do nagromadzenia się glukocerebrozydu w lizosomach komórek, szczególnie makrofagów i innych komórek układu fagocytarnego. Preparatem o charakterze analogu β -glukocerebrozydazy, z tropizmem wobec makrofagów, uzyskanym z ludzkiego łożyska, jest Ceredase®. Nowszym lekiem jest imigluceraza, która w odróżnieniu od swojego pierwowzoru jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (Serratrice i in. 2016). W terapii choroby Gauchera po raz pierwszy zdecydowano się także na wykorzystanie rekombinowanych enzymów uzyskanych z komórek roślinnych (Ries 2017). Mowa tutaj o taliglucerazie α , która charakteryzuje się innym wzorem glikozylacji, unikalnym dla białek pochodzenia roślinnego (Serratrice i in. 2016).

Enzymy terapeutyczne dedykowane dla choroby Gauchera zostały zaprojektowane tak, aby były internalizowane poprzez receptory mannozowe znajdujące się na powierzchni monocytów i makrofagów (Serratrice i in. 2016). Nie u wszystkich pacjentów obserwuje się zmniejszenie objawów choroby po zastosowaniu terapii enzymami zastępczymi. Dzieje się tak prawdopodobnie przez to, że podawany lek w niewystarczających ilościach trafia do komórek docelowych. Postulowanych przyczyn tego zjawiska jest wiele. Możliwym jest, że różne immunofenotypy makrofagów oddziałują z lekiem w odmiennym stopniu. Powierzchnie tych komórek mogą charakteryzować się zróżnicowanym wysyceniem receptorów mannozowych. Zakłada się też, że u niektórych pacjentów, zanim enzym dotrze do komórki docelowej, zostaje zdegradowany w naczyniach krwionośnych przy udziale proteaz (Serratrice i in. 2016). Badania (Gras-Colomer i in. 2018) sugerują, że dawka enzymu stosowanego w terapii choroby Gauchera powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta (Gras-Colomer i in. 2018).

3.2 Choroba Fabry'ego

Wrodzony brak α -D-galaktozydazy, charakterystyczny dla choroby Fabry'ego, skutkuje akumulacją triheksozydu ceramidu w śródbłonku naczyń krwionośnych (Arends i in. 2018). Przyczynia się to do uszkodzenia nerek, serca, oczu, mózgu, tkanek nerwowych oraz skóry. Przy wykorzystaniu techniki rekombinacji DNA w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego stworzono agalazydazę α oraz agalazydazę β , których mechanizm działania polega na hydrolizie triheksozydu ceramidu. Oba preparaty są funkcjonalnie nierozróżnialne (Arends i in. 2018). Badania Tsuboi i Yamamoto, choć przeprowadzone na małej grupie pacjentów, dowodzą że terapia rekombinowaną agalazydazą α charakteryzuje się dobrą tolerancją, efektywnie utrzymuje prawidłową

funkcję organów, a ryzyko wystąpienia efektów ubocznych jest niewielkie (Tsuboi i Yamamoto 2017).

3.3 Choroba Pompego

Schorzeniem, w którym na skutek braku kwaśnej α -glukozydazy dochodzi do akumulacji glikogenu w tkankach jest choroba Pompego (Baldo 2015). Nagromadzenie tego polisacharydu powoduje miopatie, głównie w mięśniach szkieletowych, sercu, wątrobie i układzie nerwowym. Enzym dedykowany do terapii choroby Pompego – α -glukozydaza α - jest syntetyzowany przy użyciu rekombinowanych komórek jajnika chomika chińskiego lub mleka transgenicznych królików. Po wprowadzeniu do organizmu wiąże się on do powierzchni komórki, następnie jest transportowany do lizosomu, gdzie hydrolizuje wiązania α -1,4- i α -1,6-glikozydowe nie tylko w cząsteczce glikogenu, ale także w cząsteczkach maltozy i izomaltozy. Działania niepożądane wiążące się ze stosowaniem α -glukozydazy to między innymi wstrząs anafilaktyczny, reakcje alergiczne, niewydolność krążeniowo-oddechowa oraz trudności w oddychaniu (Ries 2017). W badaniach przeprowadzonych na pacjentach z postacią dziecięcą choroby Pompego, leczonych α -glukozydazą, wykazano poprawę pracy serca oraz zwiększenie siły mięśniowej. Pomimo, iż przeżywalność pacjentów wynosiła jedynie 4 lata, była znacząco wyższa niż w grupie, w której nie podawano α -glukozydazy, gdzie notowano przeżywalność w granicach 6-8 miesięcy. Znacznie lepsze wyniki uzyskano dla pacjentów z późnym początkiem choroby i resztkową aktywnością α -glukozydazy (Van den Hout i in. 2004).

3.4 Mukopolisacharydozy

Mukopolisacharydozy (MPS) w zależności od typu choroby, odznaczają się brakiem różnych enzymów, których nieobecność w organizmie skutkuje nagromadzeniem się glikozaminoglikanów; głównie siarczanu dermatanu, siarczanu heparanu oraz siarczanu chondroityny. Przykładami mukopolisacharydoz są: zespół Hurlera, zespół Huntera oraz zespół Maroteaux-Lamy (Ries 2017).

Dla zespołu Hurlera dedykowana jest laronidaza, czyli rekombinowana ludzka α -L-laronidaza, uzyskana przy użyciu komórek jajnika chomika chińskiego (Jameson i in. 2016). Idursulfaza, odpowiednik sulfazy-2-iduronowej, została zatwierdzona do terapii zespołu Huntera. Nie zmniejsza ona jednak objawów choroby ze strony OUN, gdyż ze względu na swoją wielkość cząsteczka ta nie może pokonywać bariery krew-mózg (Whiteman i Kimura 2017). Rekombinowana N-acetylogalaktozamina-4-sulfataza – galsulfaza stosowana do terapii zespołu Maroteaux-Lamy daje pożądane efekty jedynie dla niektórych objawów (Gomes i in. 2019).

Szywność stawów, zwłaszcza w przypadku zespołu Hurlera, zespołu Huntera i zespołu Maroteaux-Lamy, utrudnia wykonywanie prostych codziennych czynności. Wielu autorów prac naukowych potwierdza, że w przebiegu badań klinicznych przy zastosowaniu terapii enzymami rekombinowanymi zaobserwowano poprawę ruchomości stawów u pacjentów. Pozostają jednak przypadki, w których zastępcza terapia enzymami nie przyniosła korzyści. Być może wynika to z cech indywidualnych lub zbyt zaawansowanego postępu choroby. Klinicznie wykazano także pozytywny wpływ stosowanych enzymów na mięsień sercowy u pacjentów z MPS. Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa po zastosowaniu leku nieznacznie się poprawiła. Prawdopodobnie jest to wynikiem tego, że enzym terapeutyczny w tym przypadku działał tylko na jeden z licznych komponentów odpowiedzialnych za obniżone możliwości oddechowu u osób z MPS. U osób dotkniętych tą grupą schorzeń, leczonych enzymami, obserwuje się poprawę siły i wytrzymałości już po krótkim czasie trwania terapii. Słabe efekty działania leku na kości i chrząstki prawdopodobnie wynikają z niewystarczającej penetracji leku do tych tkanek. Możliwe jednak, że w przypadku wykrycia choroby jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów i zastosowaniu odpowiedniego leczenia, można uzyskać efekty terapeutyczne dla tych trudno dostępnych tkanek. Stosowanie terapii zastępczej enzymami u chorych z MPS poprawia ich jakość życia – mogą swobodniej wykonywać więcej codziennych czynności. Rekombinowane enzymy stosowane do leczenia MPS są uznane za dobrze tolerowane dla organizmu i mają zaakceptowany profil bezpieczeństwa. Rzeczywisty wpływ

tych leków na odpowiedź immunologiczną pozostaje jednak niewyjaśniony (Concolino i in. 2018; Jameson i in. 2016; Whiteman i Kimura 2017; Gomes i in. 2019).

3.5 Ostry zawał mięśnia sercowego

Tkankowy aktywator plazminogenu to proteaza serynowa, której zadaniem jest przekształcanie plazminogenu w plazminę – głównego enzymu biorącego udział w rozpadzie skrzepu (Chester i in. 2019). Biofarmaceutyki naśladujące tkankowy aktywator plazminogenu to alteplaza, reteplaza oraz tenekteplaza. Wszystkie znajdują zastosowanie w ostrym zawał mięśnia sercowego, jednak te dwa ostatnie charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania i większą odpornością na inhibicję. Działania niepożądane tej grupy biofarmaceutyków to głównie reakcje alergiczne oraz nadmierne krwawienia (Chester i in. 2019). Badania wykazały, że szybkie podanie alteplazy po wystąpieniu pierwszych objawów udaru mózgu zmniejsza ryzyko wystąpienia niepełnosprawności i ryzyko wystąpienia zgonu (Holmes M i in. 2015).

3.6 Ostra białaczka limfocytarna

W terapii ostrej białaczki limfocytarnej zastosowanie znajduje asparaginaza (Covini i in. 2012). Komórki nowotworowe są uzależnione od asparaginy krążącej w organizmie, podczas gdy komórki prawidłowe wykazują zdolność do jej syntezy. Celem asparaginazy jest katalizowanie rozkładu wolnej asparaginy, co skutkuje jej znacznym deficytem dla komórek nowotworowych. W efekcie komórka nowotworowa zostaje uwięziona w fazie G1 cyklu komórkowego. Zachodzi zahamowanie syntezy białek i w końcu apoptoza komórek ostrej białaczki limfocytarnej (Covini i in. 2012).

L-asparaginaza jest produkowana przy użyciu bakterii *Escherichia coli* oraz *Erwinia carotovora*. Otrzymano także pegaspargazę, czyli pegylowaną L-asparaginazę uzyskaną z *E.coli*. W porównaniu do poprzedników charakteryzuje się większym okresem połowicznego rozpadu oraz mniejszą immunogennością. Asparaginaza znajduje także zastosowanie w terapii innych nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak białaczka mieloblastyczna, chłoniak Hodgkina, mięsak szpikowy i szpiczak mnogi. Wykazano także wysoką skuteczność rekombinowanych enzymów produkowanych przy użyciu *E.coli* i *E.corotovora* w terapii chłoniaków z komórek NK (*ang. natural killer cell*) (Baldo 2015; Covini i in. 2012).

Trwają prace nad wykorzystywaniem kolejnych mikroorganizmów do produkcji asparaginazy. Obecnie bada się enzym wytwarzany przez *Helicobacter pylori*. Potencjalnie może się on wykazywać mniejszą aktywność glutaminazy oraz większą stabilność termiczną i aktywność w fizjologicznym pH. W trakcie badań znajduje się także asparaginaza produkowana przez *Wolinella succinogenes*. Molekuła ta charakteryzuje się nie tylko małą aktywnością glutaminazy, ale także małym ryzykiem wygenerowania efektów ubocznych. Bada się także potencjalne wykorzystanie glutaminazy-asparaginazy produkowanej przez *Pseudomonas 7A*. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy przeciwciałami, a wyżej wymienionymi lekami, pracuje się także nad rekombinowaną ludzką glikozyloasparaginazą, która także może stanowić dobre narzędzie w terapii przeciwnowotworowej (Covini i in. 2012).

3.7 Mukowiscydoza

W przebiegu mukowiscydozy dochodzi do dezintegracji limfocytów znajdujących się w układzie oddechowym (Baldo 2015). Z komórek tych zostaje uwolnione DNA, które charakteryzuje się wysoką lepkością. Skutkuje to zaleganiem wydzielin, w efekcie czego płuca są bardziej narażone na zakażenie oraz zmniejsza się ich wydolność. W celu złagodzenia objawów stosuje się dornazę α - rekombinowaną deoksyrybonukleotydazę I (DNaza I). Jej działanie polega na hydrolizie DNA wydzielanego przez zdeintegrowane limfocyty, co zmniejsza lepkość śluzu i poprawia sprawność układu oddechowego. Stosowanie tego biofarmaceutyku może powodować zmiany głosu oraz bóle gardła i klatki piersiowej (Baldo 2015; Yang i Montgomery 2018).

3.8 Zespół Dupuytren'a

Terapia zastępczymi enzymami ma także zastosowanie w przykurczu Dupuytren'a (Badalamente i Hurst 2018). Choroba ta charakteryzuje się permanentnym zgięciem palców dłoni.

Zastosowanie kolagenaz wytwarzanych przez *Clostridium histolyticum* powoduje rozkład nadmiernej ilości kolagenu, odpowiedzialnej za nienaturalny przykurcz. Działania niepożądane to głównie bóle, obrzęki i reakcje alergiczne w obrębie leczonej tkanki (Badalamente i Hurst 2018).

3.9 Ciężki złożony niedobór odporności

Zespół ciężkiego złożonego niedoboru odporności - SCID (*ang. severe combined immunodeficiency*) to choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się brakiem aktywności deaminazy adenozyiny (Baldo 2015). W wyniku braku tego enzymu dochodzi do nagromadzenia się andeozyiny, 2'-deoksyadenozyiny i jej metabolitów, które są toksyczne dla limfocytów. Skutkuje to znacznym ograniczeniem produkcji przeciwciał. W terapii stosuje się pegademazę, która katalizuje deaminację adenozyiny i 2'-deoksyadenozyinę do mniej toksycznej inozyiny i 2'-deoksyinozyiny (Baldo 2015).

3.10 Zespół rozpadu guza

Zdarza się, że w trakcie leczenia nowotworów bardzo wrażliwych na cytostatyki dochodzi do zespołu rozpadu guza, któremu towarzyszy wzmożone uwalnianie kwasu moczowego (Baldo 2015). Metabolit ten w organizmie nie ulega dalszym przemianom i jest wydalany przez nerki. W nadmiernych ilościach może jednak powodować uszkodzenie tych narządów, dlatego do kontrolowania zespołu rozpadu guza stosuje się rasburykazę, której celem jest utlenienie kwasu moczowego do alantoiny. Enzym ten jest rekombinowaną wersją białka naturalnie występującego u *Aspergillus flavus*. W produkcji tego biofarmaceutyku stosuje się eukariotyczne systemy ekspresyjne drożdżowe, dzięki czemu zwiększona zostaje specyficzność miejsca aktywnego rasburykazy. W przypadku pacjentów pediatrycznych wykazano lepsze skutki stosowania tego enzymu, niż stosowanie allopurinolu (Baldo 2015).

3.11 Dna moczanowa

Ze względu na możliwość utleniania kwasu moczowego, zasugerowano iż rasburykaza może przynieść skuteczne efekty także w leczeniu dny moczanowej (Baldo 2015). Jednakże jej zastosowanie w artretyzmie jest ograniczone ze względu na immunogenność i krótki okres półtrwania. W związku z tym opracowano peglotykazę tj. pegylowaną formę enzymu zwierzęcego o działaniu takim jak rasburykaza, produkowaną przy użyciu *E. coli*, która z powodzeniem jest stosowana u pacjentów z dną moczanową, nietolerujących leków terapii konwencjonalnej (Baldo 2015).

4. Podsumowanie

Terapia z zastosowaniem rekombinowanych enzymów może być wykorzystywana z wysoką skutecznością w wielu różnych schorzeniach, zarówno wynikających z defektów enzymatycznych jak i w wielu chorobach mających inne podłoże. Istnieje jednak wiele trudności wynikających z korzystania z tego rodzaju terapii (Ries 2017).

Pierwszym, bardzo istotnym ograniczeniem terapii z zastosowaniem rekombinowanych enzymów jest jej wysoki koszt. Kwota, jaką trzeba zapłacić w USA za roczne leczenie choroby Gauchera, to US\$200 000 – 380 000 (Baldo 2015). Wiele ze schorzeń, które próbuje się zwalczać z użyciem rekombinowanych enzymów występuje w populacji bardzo rzadko. Koncernom farmaceutycznym i biotechnologicznym, z ekonomicznego punktu widzenia, zwyczajnie nie opłaca się przeprowadzać badań nad lekiem, który sprzedawałby się niewielkiej grupie odbiorców. Z pomocą chorym przychodzą jednak władze publiczne, które odpowiednio motywują naukowców do udoskonalania tzw. „leków sierocych”. Problem, który jednak nie został rozwiązany to ograniczone możliwości badań w fazie klinicznej. Pacjenci leczeni konkretnym rekombinowanym enzymem stanowią z reguły zaledwie grupę kilkudziesięciu osób. Naukowcy na podstawie tak skromnej metaanalizy nie mogą wysnuć pewnych i jednoznacznych wniosków, jak w przypadku chorób występujących częściej w populacji. Dlatego też dane na temat bezpieczeństwa stosowania biofarmaceutyków są w stosunku do konwencjonalnych leków ubogie (Baldo 2015; Kaliszan i Długołęcka 2009; Szmyt i in. 2015).

Pacjenci korzystający z terapii enzymami są skazani na częste wizyty w placówkach medycznych. Jest to czynnik, który znacznie wpływa na organizację czasu nie tylko samego pacjenta, ale także jego rodziny. Istnieje ponadto spora obawa przed nieznanymi działaniami niepożądanymi. Schorzenia angażują psychicznie nie tylko pacjentów, ale także ich rodziny. Z drugiej strony zaobserwowano u nich pozytywny wpływ terapii na psychikę i zachowania psychosocjalne (Baldo 2015; Concolino i in. 2018).

Leki uzyskiwane metodami biotechnologicznymi są stosunkowo nową grupą medykamentów, w związku z tym są ściśle analizowane pod kątem działań niepożądanych jakie mogą wywoływać (Kaliszan i Długołęcka 2009).

Skuteczność terapii enzymami terapeutycznymi jest różna. Utrudnieniem przeprowadzenia prawidłowego leczenia są reakcje immunologiczne wywoływane przez terapeutyczne białka. Czynniki obniżającymi skuteczność są też stałe i nieodwracalne uszkodzenia narządów wynikające z przebiegu choroby, dlatego ważna jest jak najwcześniejsza diagnoza schorzenia. Problemem pozostaje także ograniczona możliwość dystrybucji leku do konkretnej tkanki w organizmie – przede wszystkim kości, mięśni szkieletowych oraz mózgu. Aby rozwiązać te najpopularniejsze problemy przeprowadza się wiele badań. Między innymi w celu zwiększenia penetracji leku do tkanek próbuje się podawać większe dawki enzymów drogą dożylną, a w badaniach na zwierzętach także dordzeniowo, aby uzyskać tkankowo swoistą dystrybucję leku. W tym celu przeprowadza się również dodatkowe modyfikacje enzymów. Przykładem może być deglikozylacja ludzkiej glukocerebrozydazy w celu odsłonięcia reszt mannozy, dla których receptor znajduje się na powierzchni komórek docelowych – makrofagów. Z kolei połączenie enzymu z glikolem polietylenowym skutkuje zwiększeniem okresu półtrwania leku w organizmie (Concolino i in. 2018; Ries 2017).

W celu uzyskania większej skuteczności terapii z zastosowaniem enzymów terapeutycznych prowadzi się także badania z wykorzystaniem chemicznych chaperonów. Są to cząsteczki, których zadaniem jest zwiększenie aktywności enzymów resztkowych w organizmie, a także ułatwienie transportu substratów przez kompartmenty subkomórkowe. Kolejną granicą, którą naukowcy chcą pokonać, to uzyskanie rekombinowanego enzymu, który będzie w stanie penetrować struktury mózgowie i na nie oddziaływać. Przewiduje się, że w przyszłości enzymy terapeutyczne będą się charakteryzowały większą skutecznością terapeutyczną, także dla tkanek trudno dostępnych, takich jak mózg (Ries 2017).

5. Literatura

- Arends M, Biegstraaten M, Wanner C i in. (2018) Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *Journal of Medical Genetics* 55;351-358
- Badalamente MA, Hurst LC (2018) Development of Collagenase Treatment for Dupuytren Disease. *Hand Clinics* 34;345-349
- Baldo BA (2015) Enzymes Approved for Human Therapy: Indications, Mechanisms and Adverse Effects. *BioDrugs* 29;31-55
- Chester KW, Corrigan M, Schoeffler JM i in. (2019) Making a case for the right ‘-ase’ in acute ischemic stroke: alteplase, tenecteplase, and reteplase. *Expert Opinion on Drug Safety* 18(2);87-96
- Concolino D, Deodato F, Parini R (2018) Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics* 44(2):120
- Covini D, Tardito S, Bussolati O i in. (2012) Expanding Targets for Metabolic Therapy of Cancer: L-Asparaginase. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 7:4-13
- Gomes DF, Gallo LG, Leite BF i in. (2019) Clinical effectiveness of enzyme replacement therapy with galsulfase in mucopolysaccharidosis type VI treatment: Systematic review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42;66-76
- Gras-Colomer E, Martinez-Gomez MA, Climente-Matri M i in. (2018) Relationship Between Glucocerebroside Activity and Clinical Response to Enzyme Replacement Therapy in Patients With Gaucher Disease Type I. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 123:65-71

- Holmes M, Davis S, Simpson E (2015) Alteplase for the Treatment of Acute Ischaemic Stroke: A NICE Single Technology Appraisal; an Evidence Review Group Perspective 33(3);225-233
- Jameson E, Jones S, Remington T (2016) Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 4;1-21
- Kaliszan R, Długokęcka J (2009) Biofarmaceutyki – podstawowe narzędzie nowoczesnej farmakoterapii. *Biotechnologia. Monografie* 5:33-49
- Ries M (2017) Enzyme replacement therapy and beyond – in memoriam Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40:343-356
- Serratrice C, Carballo S, Serratrice J i in. (2016) Iniglycerase in the management of Gaucher disease type I: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 11; 37-47
- Szmyt A, Dąbrowska A, Chrzanowska J (2015) Alternatywne metody otrzymywania biologicznie aktywnych białek i peptydów. *Acta Scientiarum Poloniarum – Biotechnologia* 14(3):33-44
- Tsuboi K, Yamamoto H (2017) Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naive Fabry disease patients. *BMC Pharmacology and Toxicology* 18:43
- Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP i in. (2004) Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human α -glucosidase from milk. *Pediatrics* 113: e448-57
- Whiteman D, Kimura A (2017) Development of idursulfaze therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug design, Development and Therapy* 11;2467-2480
- Yang C, Montgomery M (2018) Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 9

4. Szacowanie wieku przy użyciu metod molekularnych

Estimating age using molecular methods

Gwiżdż Joanna⁽¹⁾, Wojnar Tomasz⁽¹⁾, Skowronek Bartłomiej⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

dr hab. n. med. Joanna Gola

Gwiżdż Joanna: joannagwiżdż20@gmail.com

Słowa kluczowe: fenotypowanie, metylacja, mRNA, sjTREC, telomery

Streszczenie

Szacowanie wieku przy użyciu metod molekularnych pozwala dostarczyć ważnych wskazówek w policyjnych śledztwach, w poszukiwaniu osoby podejrzanej, identyfikacji zwłok oraz innych sprawach z zakresu medycyny sądowej. W kryminalistyce najczęściej stosuje się profilowanie DNA, dzięki czemu można w szybki sposób porównać materiał genetyczny znaleziony na miejscu zbrodni z DNA osoby podejrzanej. Jednak bardzo często brakuje osoby podejrzanej do badania porównawczego, a na miejscu zbrodni znajdują się jedynie ślady krwi lub innych płynów biologicznych. Szacowanie wieku osoby zmarłej odbywa się najczęściej na podstawie oceny cech morfologicznych dostępnych z zębów lub części szkieletu. Opracowano również metody molekularne, dzięki którym można szacować wiek w przypadkach, gdy powszechnie stosowane procedury bywają zawodne. Wśród biomarkerów, które mogą okazać się przydatne w predykcji wieku wyróżnia się przede wszystkim zmiany metylacji DNA, której analiza przyniosła najbardziej dokładne wyniki. Innymi metodami, które również wydają się bardzo obiecujące są analizy ekspresji mRNA, poziomu sjTREC oraz długości telomerów.

1. Wstęp

Profilowanie DNA w kryminalistyce jest metodą porównawczą, opierającą się na analizie krótkich powtórzeń tandemowych (ang. *short tandem repeat*, STR). Są to kilkunukleotydowe fragmenty występujące zaraz po sobie, a ilość ich powtórzeń jest cechą bardzo zmienną w populacji. Istnieje wiele wzorów polimorficznych, dzięki czemu znalezienie dwóch osób o identycznym wariacie jest niemal niemożliwe. Niewielka długość fragmentów STR pozwala na ich wykrycie nawet w bardzo pofragmentowanym DNA, co jest niewątpliwą zaletą, gdyż w medycynie sądowej materiał biologiczny znaleziony na miejscu zdarzenia często okazuje się być bardzo zdegradowany. Ponadto allele STR mogą być amplifikowane w reakcji PCR, dzięki czemu posiadanie nawet niewielkiej ilości DNA nie stanowi problemu w analizie (Parson 2018).

Profilowanie DNA polega na dopasowaniu materiału pobranego od osoby związanej ze sprawą, do materiału biologicznego znalezionej na miejscu zbrodni. Metoda ta jest uznana za złoty standard w medycynie sądowej, jednak bardzo często brakuje osoby w celu porównania jego profilu DNA z materiałem znalezionym na miejscu zdarzenia. W poszukiwaniu podejrzanego pomocną okazała się metoda fenotypowania DNA z niezidentyfikowanej próbki znalezionej na miejscu zdarzenia (Kayser 2015).

Fenotypowanie DNA pozwala na wnioskowanie o zewnętrznie widzialnych cechach (ang. *externally visible characteristics*, EVC), czyli przewidywaniu różnych cech wyglądu, bezpośrednio z materiału biologicznego znalezionej na miejscu przestępstwa (Kayser i in., 2011). Pierwszymi stosowanymi markerami genetycznymi w kryminalistyce były EVC związane z pigmentacją. Dzięki temu, że jest to cecha mniej podatna na czynniki środowiskowe niż inne cechy fenotypowe, marker ten może być z powodzeniem stosowany do przewidywania koloru oczu, włosów i skóry. Równie

ważnym zastosowaniem fenotypowania DNA w medycynie sądowej jest szacowanie wieku osoby, od której pochodzi niezidentyfikowana próbka (Kayser 2015).

2. Opis zagadnienia

Określenie chronologicznego wieku osoby, od której pochodzi niezidentyfikowana próbka pełni istotną rolę w kryminalistyce. Pozwala na oszacowanie wieku potencjalnego sprawcy zdarzenia, na podstawie śladów DNA znalezionych na miejscu zbrodni, co ułatwia poszukiwania. Jest również przydatne w identyfikacji zwłok oraz sprawach dotyczących imigrantów, w których tożsamość i wiek jest niejasny. W przypadku badania szczątków ludzkich zazwyczaj stosuje się analizę morfologiczną cech szkieletu. Metoda ta ma jednak pewne ograniczenia i jest możliwa do wykonania tylko w przypadku zachowania stałych tkanek, takich jak kości, czy zęby. Często jedynym dostępnym materiałem biologicznym są fragmenty tkanek czy próbki płynów biologicznych, wtedy przydane mogą się okazać metody fenotypowania DNA (Parson 2018).

3. Przegląd literaturowy

Metody molekularne wykorzystywane w fenotypowaniu DNA pozwalają na szacowanie wieku z dowolnej próbki płynów biologicznych czy tkanek, z których można uzyskać DNA. W kryminalistyce jest to niezbędne, gdyż często na miejscu przestępstwa ma się do czynienia z śladami krwi, czy śliny. Wśród biomarkerów molekularnych badanych pod kątem przydatności w szacowaniu wieku wyróżniono analizę mRNA, metylację DNA, sTREC oraz długość telomerów (Zubakov i in. 2016).

3.1 Analiza mRNA

Kod epigenetyczny danego osobnika ulega dynamicznym zmianom wraz z upływem czasu. W odpowiedzi na zmieniające się czynniki środowiskowe dochodzi do regulacji ekspresji genów. Jednak charakterystyczne zmiany ekspresji genów zachodzą również podczas starzenia się organizmu. Analiza całego mRNA, ze względu na konieczność posiadania dużej ilości kwasu nukleinowego, często nie jest możliwa w kryminalistyce. W celu uzyskania szybkich testów przydatnych do analizy nawet niewielkich próbek DNA, opracowano ukierunkowane markery mRNA (Freire-Aradas i in. 2017).

Opracowano analizy ANOVA (ang. *Analysis of variance*) za pomocą którego można wskazać korelację zmiany ekspresji genów wraz z wiekiem. Za pomocą analizy danych uzyskanych z mikromacierzy, przy użyciu analizy ANOVA wykazano istnienie około 222 genów, których ekspresja zmienia się wraz z wiekiem. Spośród nich wyznaczono 9 markerów mRNA, które wykazywały najsilniejszą korelację z wiekiem. Osiem z nich: (NRCAM (ang. *neuronal cell adhesion molecule*), ABLIM1 (ang. *actin binding LIM protein 1*), LRRN3 (ang. *leucine rich repeat neuronal 3*), NELL2 (ang. *neural EGFL like 2*), NOG (ang. *noggin*), CCR7 (ang. *C-C motif chemokine receptor 7*), AK5 (ang. *adenylate kinase 5*) i SLC16A10 (ang. *solute carrier family 16 member 10*), wykazywało zmniejszoną ekspresję wraz z wiekiem. Z kolei jeden z nich, gen CFH (ang. *complement factor H*), wykazywał nasilenie ekspresji i w tej grupie genów, charakteryzował się największą korelacją zmian wraz z wiekiem. W celu normalizacji danych zastosowano geny metabolizmu podstawowego ACTB (ang. *actin beta*) oraz GAPDH (ang. *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*), jako próbki referencyjne, gdyż w testach nie wykazywały istotnej zależności ekspresji od wieku dawcy próbki. Analiza danych wykazała, że najbardziej obiecującym wśród wymienionych markerów mRNA, jest gen NRCAM. Wykazywał on największą korelację z wiekiem. Wykorzystując wszystkie 9 markerów mRNA możliwe jest szacowanie wieku z błędem pomiaru wynoszącym 9,2 lat (Zubakov i in. 2016).

3.2 Analiza zmian metylacji DNA

W przypadku analizy zmian metylacji DNA w kryminalistyce również, nie jest możliwe badanie całego genomu, gdyż to wymagałoby posiadania odpowiednio dużej i niezdegradowanej próbki. Konieczne było opracowanie markerów metylacji, czyli takich fragmentów DNA, w których dochodzi do zmian metylacji wraz z wiekiem. Najbardziej obiecująca wydaje się analiza wysp CpG.

Są to starannie dobrane markery genetyczne, charakteryzujące się wrażliwością na metylację. Badanie markerów, pozwala na wykonanie szybkich testów, nawet z małej ilości, pofragmentowanego kwasu nukleinowego, z którym często ma się doczynienia na miejscu zdarzenia (Parson 2018).

W celu wykrycia odpowiednich markerów zastosowano profilowanie metylacji całego genomu DNA (ang. *Differential Methylation Hybridization*, DMH), przy użyciu wyspecjalizowanych mikromacierzy wysp CpG. Badanie obejmowało około 52 000 miejsc CpG w regionach 5' nieulegających translacji, w eksonach, intronach znanych genów oraz w regionach między genowych. Następnie przeprowadzano hybrydyzację oraz analizę i normalizację uzyskanych danych. Identyfikacja markerów metylacji DNA związanych z wiekiem możliwa była przy zastosowaniu analizy ANOVA (Zubakov i in. 2016).

Inną metodą analizy markerów wysp CpG, jest analiza sekwencji DNA traktowanej wodorosiarczynami. Jednoniciowy genomowy DNA poddaje się działaniu wodorosiarczynem sodu, w wyniku czego zachodzi reakcja deaminacji niemetylowanej cytozyny do uracylu, jednak pozostaje bez wpływu na cytozynę metylovaną. Następnie próbkę poddaje się obróbce zgodnie z protokołem genotypowania całego genomu. Wyniki wielu analiz są dostępne w publicznych bazach danych, stanowiących ogromne źródło informacji o epigenomie, co ułatwia opracowanie testów predykcyjnych wieku (Bocklandt i in. 2011).

Przy użyciu tych danych opracowano model predykcyjny starzenia wykorzystujący 71 markerów metylacji, które wykazywały wysoką korelację z wiekiem. Model zawierał zarówno parametry metylomiczne, ale uwzględniał również płeć i wskaźnik masy ciała (BMI). Markery dobrano w taki sposób, aby stopień korelacji z wiekiem był bardzo dokładny. Współczynnik korelacji (r) wynosił 0,96, co znaczy, że uzyskano wynik przewidywania wieku chronologicznego z dokładnością rzędu 96% oraz błędem pomiaru 3,9 lat (Hannum i in. 2013).

W innym badaniu, w którym również zastosowano metodę konwersji wodorosiarczanem oraz późniejsze użycie mikromacierzy Illumina, wybrano trzy markery, dla których stopień metylacji miał duży związek z wiekiem. Badano geny EDARADD (ang. *EDAR associated death domain*), NPTX2 (ang. *neuronal pentraxin 2*), TOM1L1 (ang. *target of myb1 like 1 membrane trafficking protein*), z czego NPTX2 odrzucono, ze względu na to, że w badaniach klinicznych u samic nie wykazywał silnej korelacji z wiekiem. Dwa pozostałe geny, okazały się bardzo dobrymi markerami predykcyjnymi wieku. Ich wspólne zastosowanie pozwalało na przewidywanie wieku z dokładnością 73%, z błędem pomiaru 5,2 lata (Bocklandt i in. 2011).

Wyniki analizy DMH dostarczyły dane o istnieniu 177 charakterystycznych markerów metylacji DNA. W jednym z badań wyznaczono 22 regiony genomu wykazujące największą korelację z wiekiem. W 7 z wybranych genów odkryto znaczne zmiany metylacji wraz wiekiem. W genach ELOVL2 (ang. *ELOVL fatty acid elongase 2*), PDE4C (ang. *phosphodiesterase 4C*) i FHL2 (ang. *four and a half LIM domains 2*) zaobserwowano znaczny postęp metylacji DNA wzrastający wraz z wiekiem, z kolei w ASPA (ang. *aspartoacylase*, CCDC102B (ang. *coiled-coil domain containing 102B*), C1orf132 (ang. *chromosome 1 open reading frame 132*) i locus chr16: 85395429, stopień metylacji znacznie się obniżał. W tym badaniu udało się uzyskać wynik z najmniejszym możliwym błędem w szacowaniu wieku, który wynosi 3.1 lat. Autorzy opracowali również narzędzie on-line o otwartym dostępie, które umożliwia szacowanie wieku przy użyciu tych 7 markerów (Freire-Aradas i in. 2016).

3.3 Analiza sjTREC

Limfocyty T wykorzystują specyficzne receptory, zwane receptorami komórek T (ang. *T-cell receptors*, TCRs) w celu rozpoznawania obcych antygenów. W każdym niedojrzałym limfocycie T, w locus TCR dochodzi do unikalnych przegrupowań somatycznych, aby uzyskać na swojej powierzchni receptory TCR rozpoznające wiele rodzajów antygenów. Podczas tego procesu przegrupowania pewne sekwencje DNA w locus TCR ulegają wycięciu i powstają z nich episomalne cząsteczki DNA (Breit i in.1997). Te koliste cząsteczki DNA, sjTREC (ang. *signal joint T-cell receptor rearrangement excision circles*) mogą służyć jako metoda szacowania wieku człowieka z próbek krwi (Zubakov i in. 2010). Przez całe życie człowieka trwa proces inwolucji grasicy, który

rozpoczyna się już po urodzeniu poprzez zastąpienie tkanki gruczołu, tkanką tłuszczową. Dzięki temu zjawisku istnieje logarytmiczno-liniowy spadek liczby sjTREC wraz ze wzrostem wieku ludzkiego (Douek i in. 1998).

Do ilościowego oznaczenia poziomów sjTREC zastosowano metodę TaqMan qPCR u 306 osobników w wieku 18-84 lat. Metodą analizowano małe rozmiary ampliconu sjTREC o długości 140 pz, oraz 118 pz dla albuminy, która używana była w celu normalizacji. Z uzyskanych danych opracowano model regresji liniowej, który jest użytecznym narzędziem statystycznym pozwalającym na opisanie współzależności kilku zmiennych, w tym przypadku zależności zmian poziomu sjTREC od wieku. Model regresji liniowej wykazał silną i istotną statystycznie zależność wykazującą spadek ilości sjTREC wraz z wiekiem, a możliwy błąd w szacowaniu wieku wynosił 8,9 lat. Wykorzystując ten model możliwe jest dokładne przyporządkowanie próbek DNA krwi do jednej z czterech 20-letnich kategorii wiekowych, co w przybliżeniu odpowiada różnym pokoleniom (Zubakov i in. 2010).

W tym samym badaniu przetestowano również, czy czas przechowywania próbki ma wpływ na zmianę ilości sjTREC. Jak wiadomo w kryminalistyce, często ma się do czynienia ze starszymi próbkami, które przez określony czas mogły znajdować się w bardzo różnych warunkach. Analizowano świeże oraz 1,5-roczone próbki krwi pochodzące od tych samych osób i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między nimi. Opracowana metoda, wykorzystująca małe rozmiary ampliconu sjTREC, okazała się skuteczna nawet analizując silnie zdegradowany DNA i może być z powodzeniem stosowana nawet w przypadku starych plam krwi (Zubakov i in. 2010).

3.4 Analiza długości telomerów

Telomery to końcowe odcinki chromosomów eukariotycznych, które zabezpieczają je przed degradacją oraz nieprawidłowymi zdarzeniami rekombinacyjnymi. U ludzi zawierają nawet do kilku tysięcy powtórzeń sekwencji TTAGGG (Moyzis i in. 1988). Telomery są replikowane przez telomerazę, czyli swoistą dla nich odwrotną transkryptazę. Podczas replikacji materiału genetycznego, polimeraza DNA nie jest w stanie replikować końca 3' macierzystej nici DNA. W efekcie dochodzi do skrócenia telomerów z każdym podziałem komórki, co ostatecznie może prowadzić do jej śmierci (Takasaki i in. 2003).

W celu oszacowania wieku za pomocą DNA w oparciu o skracanie się telomerów, wyznaczono długość końcowego fragmentu restrykcyjnego (ang. terminal restriction fragment, TRF) jako długość telomerów. Określenie długości TRF wykonuje się za pomocą analizy Southern Blot. Zastosowano dwa rodzaje próbek, świeżą próbkę krwi obwodowej, oraz plamę krwi pochodzącą od tego samego pacjenta, którą przechowywano w temperaturze pokojowej przez 5 miesięcy. Każdy chromosom komórki ma jednak inną długość TRF, dlatego zastosowano średnią długości TRF każdego limfocyta w próbce krwi. Wyniki badań wykazały korelację między wiekiem pacjenta a długością telomerów. Długość TRF skracała się wraz z upływem czasu prowadzenia hodowli ludzkich fibroblastów. Podobne wyniki uzyskano zarówno dla świeżej próbki krwi, jak i plam krwi przechowywanych przez dłuższy czas. Wyniki mogą sugerować, że tą metodę można z powodzeniem stosować w kryminalistyce przy braku możliwości wykonania badań morfologicznych w celu szacowania wieku, a także wtedy gdy ma się do czynienia ze starszymi wiekiem próbkami (Tsuji i in. 2002).

4. Podsumowanie

Molekularne metody szacowania wieku są coraz szerzej badane i mogą być wykorzystywane w kryminalistyce. Wyniki analizy fenotypowania, polegające na wnioskowaniu o zewnętrznie widzialnych cechach potencjalnie mogą dostarczyć dokładniejszych informacji niż naoczni świadkowie, którzy często bywają zawodni (National Research Council of the National Academies, 2014). W licznych badaniach wykazano, iż opisane tutaj metody molekularne mogą służyć w celu szacowania wieku. Bardzo ważna jest odpowiednia walidacja i standaryzacja protokołów, aby można było z powodzeniem wykorzystywać podane analizy w kryminalistyce. Opracowano liczne biomarkery, które umożliwiają szybką i łatwą analizę badanej próbki. Jednak przyszłe badania, muszą się skupić na ustaleniu podstawowych markerów umożliwiających rutynowe zastosowanie w medycynie sądowej (Kayser 2015).

Spośród wszystkich badanych typów biomarkerów metylacja DNA wykazywała najwyższą korelację z wiekiem. Jednak w dalszych badaniach należy sprawdzić, czy na zmiany metylacji DNA nie wpływają takie czynniki jak na przykład płeć, czy wiek próbki (Kayser 2015). W analizie mRNA wykazano pewne rozbieżności między próbkami pochodzącymi od mężczyzn, a próbkami pochodzącymi od kobiet. Z tego powodu konieczne są dalsze badania nad markerami mRNA i dobór w taki sposób, aby możliwe było ich zastosowanie w kryminalistyce (Parson 2018). Należy również zwrócić uwagę na to, że większość dotychczasowych badań opierała się na populacji europejskiej i zachodnich populacjach euroazjatyckich. Należałoby zbadać, czy zmiany metylacji DNA różnią się między innymi populacjami, ponieważ żyją one w odmiennych warunkach zdrowotnych, prowadzą różny styl życia i są narażone na inne czynniki klimatyczne i środowiskowe, co może wpływać na szacowanie wieku ich członków (Kayser 2015). Obecnie prowadzi się badania, analizujące różne sugerowane zestawy markerów, które sprawdzały by się w każdej populacji (Cho i in. 2017). Dotychczas naukowcy wykazali porównywalne wyniki szacowania wieku w zbadanych populacjach. Jedynie niektóre markery wymagały dostosowania, co być może wskazuje, że poszczególne laboratoria będą musiały dostosowywać metodykę do danej populacji oraz dokonywać indywidualnych ocen uzyskanych wyników (Cho i in. 2017).

Stosowanie analizy poziomu sjTREC, charakteryzuje się dużą czułością i dokładnością. Pozwala również na zastosowanie tej techniki w przypadku analiz antropologicznych, gdzie badana próbka ma wiele lat. Metodę można wykorzystać także w szacowaniu wieku dzikich zwierząt, co może się okazać przydatne w badaniach nad oddziaływaniami pomiędzy organizmami a ich środowiskiem. Analizę poziomu sjTREC można wykonać jedynie wtedy kiedy ma się do czynienia z próbką zawierającą krew, metoda jest nieprzydatna w przypadku analizy śliny czy spermy, co jest sporym ograniczeniem (Zubakov i in. 2010). Dodatkowo, ciężkie stany patologiczne zaburzające funkcjonowanie układu odpornościowego, jak na przykład HIV/AIDS czy białaczka, mogą wpływać na liczbę kopii sjTREC, więc konieczne są dodatkowe badania w tym kierunku (Douek i in. 1998).

Wykorzystanie analizy długości telomerów również wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które należy wziąć pod uwagę w trakcie następných badań. Skracanie długości telomerów podczas starzenia jest skutkiem replikacji, degradacji końców chromosomów, jak również występowania selekcji komórek o krótszych telomerach (Harley i in. 1990). Jednak skracanie telomerów może zachodzić również w wyniku działania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) w komórkach. ROS powstają w warunkach fizjologicznych, ale nasilenie ich wytwarzania jest związane między innymi z narażeniem na działanie promieniowania ultrafioletowego i jonizującego otyłością, a także z reakcją obronną układu immunologicznego organizmu (Kulbacka i in. 2009). Zatem szybkość skracania telomerów zależy nie tylko od czynników genetycznych, ale również od czynników środowiskowych, więc u różnych ludzi, skracanie telomerów może zachodzić z różną szybkością. Ponadto wykazano, że metody nie można z powodzeniem stosować w kryminalistyce w przypadku małej ilości próbki, lub gdy próbka była bardzo pofragmentowana (Tsuiji i in. 2002).

5. Literatura

- Bocklandt S, Lin W, Sehl ME i in. (2011) Epigenetic predictor of age. PLoS ONE. 6:e14821.
- Breit TM, Verschuren MCM, Wolvers-Tettero ILM, i in. (1997) Human T cell leukemias with continuous V(D)J recombinase activity for TCR- δ gene deletion. Journal of Immunology;159(9):4341–4349.
- Cho S, Jung SE, Hong SR i in. (2017) Independent validation of DNA-based approaches for age prediction in blood. Forensic Sci Int Genet; 29: 250–256.
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH i in. (1998) Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature 396:690–5.
- Freire-Aradas A, Phillips C, Lareu MV (2017) Forensic individual age estimation with DNA: from initial approaches to methylation tests. Forensic Sci Rev; 29: 121–144.
- Freire-Aradas A, Phillips C, Mosquera-Miguel A i in. (2016) Development of a methylation marker set for forensic age estimation using analysis of public methylation data and the Agena Bioscience EpiTYPER system. Forensic Sci Int Genet; 24: 65–74.

- Hannum G, Guinney J, Zhao L i in. (2013) Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*; 49: 359–367.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*;345:458–460
- Kayser M (2015) Forensic DNA Phenotyping: Predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes. *Forensic Sci Int Genet.*18:33–48.
- Kayser M, de Knijff P (2011) Improving human forensics through advances in genetics, genomics and molecular biology. *Nat. Rev. Genet.*; 12: pp. 179-192
- Kulbacka J, Saczko J, Chwiłkowska A (2009) Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol. Merk. Lek.*, 27(157): 44-47.
- Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS i in (1988) A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*;85:6622–6626.
- National Research Council of the National Academies (2014) *Identifying the Culprit: Assessing Eyewitness Identification*. Washington D.C: The National Academies Press.
- Parson W (2018) Age estimation with DNA: from forensic DNA fingerprinting to forensic (epi)genomics: a mini-review. *Gerontology* 64(4):326–332.
- Takasaki T, Tsuji A, Ikeda N i in. (2003) Age estimation in dental pulp DNA based on human telomere shortening. *Int J Legal Med.*;117:232–4.
- Tsuji A, Ishiko A, Takasaki T i in. (2002) Estimating age of humans based on telomere shortening. *Forensic Sci. Int.* 126: 197–199.
- Zubakov D, Liu F, Kokmeijer I i in. (2016) Human age estimation from blood using mRNA, DNA methylation, DNA rearrangement, and telomere length. *Forensic Sci Int Genet*; 24: 33–43.
- Zubakov D, Liu F, M.C. van Zelm i in. (2010); Estimating human age from T-cell DNA rearrangements. *Curr. Biol.*, 20, pp. R970-1.

5. Możliwości wykorzystania muzykoterapii w pracy terapeutycznej z osobami autoagresywnymi

Possibilities of using music therapy in therapeutic work with autoaggressive people.

Joanna Krawczyk

Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka- Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

Klinika Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Joanna Krawczyk: jkrawczyk@wp.eu

Słowa kluczowe: autodestrukcja, samouszkodzenie, muzyka

Streszczenie

Samouszkodzenie to częste zjawisko we współczesnym społeczeństwie, okryte pewnego rodzaju tabu, nierzadko ukrywane, budzące wstyd i zakłopotanie. Zdarza się, iż stanowi niedojrzały sposób na zwrócenie uwagi na przeżywane trudności oraz nieumiejętność radzenia sobie- rodzaj wołania o pomoc. Niemniej jednak u podłoża tych zachowań leżą trudności w regulowaniu emocji, radzeniu sobie z napięciem, niskie poczucie wartości, tendencje do przekierowywanie agresji na siebie oraz „trudne relacje” z osobami bliskimi znaczącymi.

Artykuł porusza kwestie wykorzystania różnorodnych technik i metod muzykoterapeutycznych do pracy terapeutycznej z osobami autoagresywnymi. Bazując na podstawowych problemach psychologicznych osób samouszkodzających się oraz odwołując się do wybranych koncepcji psychoterapeutycznych pokazano, iż dziedzina, jaką jest muzykoterapia posiada liczne możliwości wpływania na stan psychofizyczny osoby przejawiającej zachowania autodestrukcyjne oraz konstruktywnego modyfikowania nastroju i dysfunkcyjnego modelu zachowania.

1. Wstęp

Termin „autodestrukcja” to szerokie pojęcie obejmujące szereg niekorzystnych, szkodliwych dla zdrowia i/lub życia działań i zachowań, które są podejmowane dobrowolnie przez człowieka w celu poradzenia sobie z problemami, czy negatywnymi emocjami (Suchańska 1998). W obszarze zjawiska autodestrukcji mieści się pojęcie autoagresji, która jest rodzajem agresji kierowanej na coś lub na kogoś, lecz przekierowanej na własną osobę- werbalnie poprzez samooskarżanie, samoponizanie, wysoką samokrytykę lub samoobwinianie oraz niewerbalnie w postaci samookaleczeń i samouszkodzeń.

W ramach zachowań autodestruktywnych można wyróżnić pośrednie i bezpośrednie zachowania autoagresywne. Do tych pierwszych zaliczyć można zachowania szkodliwe, nie posiadające intencji celowego uszkodzenia sobie, lecz służące niejednokrotnie regulowaniu emocji, negatywnego nastroju, czy poczucia samotności i pustki. Jednakże długofalowo wywierają one destrukcyjny wpływ na zdrowie i organizm (Wycisk 2004). Przykładem takich zachowań mogą być uzależnienia (alkohol, leki, środki psychotropowe), jak również zaburzenia jedzenia i zaniedbania zdrowotne. Do drugiego typu zachowań samoniszczących zalicza się formy bezpośredniego, celowego ataku na własne ciało w postaci samouszkodzeń/ samookaleczeń (nacinanie, przekłuwanie, przypalanie skóry, uderzanie głową, gryzienie, drapanie- bez jasnej intencji śmierci) oraz prób samobójczych (istniejąca intencja śmierci). W poniższym artykule rozważania będą koncentrować się na autoagresji bezpośredniej w postaci skłonności człowieka do dokonywania niesamobójczych samouszkodzeń w celu regulacji emocji, nastroju, stosowania zachowań niszczących jako niekonstruktywnego modelu rozwiązywania problemów i nieefektywnego radzenia sobie z doświadczanymi stanami emocjonalnymi.

Problem dokonywania samouszkodzeń jest bardzo powszechny, lecz równocześnie cichy i często ukrywany z powodu obaw przed niezrozumieniem, odrzuceniem i społeczną stygmatyzacją. Fakt „tabuizacji” powoduje, iż osoby, które ranią siebie cierpią w samotności skazując się na tkwienie w błędnym kole ogólnie pojmowanej nieumiejętności radzenia sobie. Poważniejsze samouszkodzenia, wymagające interwencji medycznej, stanowią zaś niepotrzebne obciążenie placówek medycznych i stanowią ryzyko przypadkowego, bądź zamierzonego samounicestwienia.

Doniesienia z badań zagranicznych wskazują na występowanie takich zachowań u 5,5% osób dorosłych i 13,5- 39% u młodzieży (Swanell i in. 2014). Dane kliniczne częstości dokonywania samookaleceń u osób z zaburzeniami psychicznymi wskazują na 21% u dorosłych oraz nawet 50-69% u badanej młodzieży (Glenn i Klonsky 2010). Samouszkodzenia w sposób szczególny można obserwować w okresie dorastania (okres wzmożonej wrażliwości, chwiejności emocjonalnej, szukania swojego miejsca w świecie), jak również w grupie wiekowej 20- 30 lat (Babiker i Arnold 2003).

Muzykoterapia to stosunkowo młoda dziedzina nauki i sztuki, wykorzystująca możliwości oddziaływania dźwięku, rytmu, tempa, dynamiki, harmoniki (szeroko i ogólnie rozumianych jako muzyka) na stan psychofizyczny człowieka. Atutem muzyki jest jej zdolność pomijania intelektu i bezpośredni wpływ na emocje człowieka. Muzyka posiada zdolność redukcji napięcia, stresu, lęku, wywoływania pobudzenia lub uspokojenia organizmu, wprowadzania w stan rozluźnienia i dobrego nastroju. Dzięki dźwiękom można wyrażać swoje emocje oraz uczyć się nowych zachowań. Jako, iż muzyka może oddziaływać terapeutycznie, a słuchanie i/lub wykonywanie muzyki jest powszechnie kojarzone z czymś miłym i przyjemnym, możliwe jest, aby łączyć sesje muzykoterapeutyczne z kompleksowym oddziaływaniem leczniczym (farmakoterapia, psychoterapia, socjoterapia, terapia zajęciowa itp.). Wiele doniesień naukowych wskazuje na wartość wykorzystania muzykoterapii jako środka leczniczego wspomagającego/ uzupełniającego proces terapii (Mofredj i in, 2016; Shuman i in, 2018). Umożliwia to bardziej kompleksowe podejście do problemu oraz rozszerza wachlarz możliwej oferty pomocy. Ponieważ w literaturze muzykoterapeutycznej nie ma pozycji ściśle poświęconych autoagresji, przedstawiona zostanie próba analizy powiązań podstawowych problemów psychologicznych osób autoagresywnych z przykładami oddziaływań psychoterapeutycznych i możliwości wykorzystania muzyki odnosząc się do różnorodnych metod oraz technik muzykoterapeutycznych.

2. Obraz psychologiczny i charakterystyczne trudności osób autoagresywnych

Na podstawie rozmów z osobami samookaleczającymi się oraz ich rodzinami, Rissanen i in. (2009) wysunęli wniosek, iż są to zwykle osoby chętnie pomagające innym ludziom, wrażliwe, sumienne, skryte, introwertywne. Młodzież dokonująca samouszkodzeń spostrzega się zazwyczaj jako bezwartościowa, gorsza od rówieśników, z niską samooceną, dużym samokrytycyzmem, nieufna (Fox i in. 2018). Ponadto, cechami charakterystycznymi dla osób z zachowaniami autoagresywnymi są (Wycisk 2004; Babiker i Arnold 2003):

- odczuwanie braku satysfakcji z życia oraz braku możliwości zaspokajania ważnych potrzeb
- odczuwanie wysokiego poziomu lęku oraz depresji
- brak wiary we własne umiejętności
- poczucie przymusu ukarania siebie związane z wyolbrzymionym poczuciem winy i wstydu
- trudność w rozpoznawaniu, nazywaniu i wyrażaniu emocji, szczególnie zabarwionych negatywnie (smutek, złość, gniew, wściekłość, frustracja)
- nieumiejętność radzenia sobie z napięciem oraz stresem (kontrola, redukcja)
- nieumiejętność radzenia sobie ze złością i emocjami wywołującymi psychiczny ból
- niekonstruktywna zamiana psychicznego bólu w bardziej możliwy do zniesienia ból fizyczny
- obecność współwystępujących zaburzeń psychicznych, szczególnie

zaburzeń osobowości (w tym *borderline*), doświadczenia przemocy i traumatyczne wydarzenia w przeszłości (odtworzenie traumy).

W teoriach psychodynamicznych, zadawanie sobie bólu jest często pojmowane w sposób symboliczny jako niebezpośredni wyraz kumulowanych, zablokowanych oraz niewyrażonych emocji. Jest to rodzaj odczuwanej złości, wściekłości na bliską, znaczącą osobę, której w swojej fantazji osoba chciałaby zrobić krzywdę, lecz ze względu na większe subiektywnie odczuwane bezpieczeństwo i mniejsze konsekwencje odwraca agresywne pragnienia kierując je na siebie, na swoje ciało, czy życie (Kubacka- Jasiocka 2006). Podczas, gdy teorie psychodynamiczne szczególne znaczenie przywiązują sferze uczuć i emocji, teorie poznawczo- behawioralne koncentrują się na sposobie myślenia i zachowania człowieka krzywdzącego siebie. Zakładają one, iż podstawowymi trudnościami sprzyjającymi autodestrukcyjnym są błędne przekonania na temat siebie, ludzi i świata, nieumiejętność samokontroli, właściwego nawiązywania relacji interpersonalnych (np. zwracanie uwagi poprzez blizny), stosowanie niewłaściwych sposobów radzenia sobie i zachowania (Linehan 2007).

Bez względu na podejście teoretyczne i wynikające z niego działania terapeutyczne, podstawowe trudności osób autodestrukcyjnych wiążą się przede wszystkim ze sferą psychicznego i interpersonalnego funkcjonowania. Ponieważ na sfery te może bezpośrednio oddziaływać muzyka, tendencje do krzywdzenia siebie można próbować modyfikować poprzez oddziaływania zarówno psychoterapeutyczne, jak i muzykoterapeutyczne.

3. Możliwości wykorzystania muzykoterapii w odniesieniu do zachowań autoagresywnych

Zagadnienie zarówno agresji, jak i autoagresji w polskiej oraz zagranicznej literaturze muzykoterapeutycznej jest pomijane, bądź poruszane marginalnie, zwykle w studiach przypadków lub nielicznych rozważaniach nad skutecznością i możliwościami wykorzystywania muzyki. Osobą wykorzystującą zajęcia muzykoterapii w celu obniżenia poziomu agresji u młodzieży jest Kopacz (1997), która po przeprowadzeniu cyklu 26 zajęć zaobserwowała wyraźny spadek natężenia złości i zachowań agresywnych u uczestników. Podobne obserwacje otrzymali Choi i in. (2010), którzy poza wpływem zajęć muzycznych na spadek poziomu agresywności, również wykazali wzrost samooceny i poprawę relacji z otoczeniem wśród obecnych uczestników. Skorny (1990) rozszerza „zajęcia muzyczne” o choreoterapię, psychodramę i inne sztuki arteterapeutyczne, które nie tylko mają wpływ na emocjonalność człowieka, lecz także pozwalają i ułatwiają uwalnianie stresu i napięcia oraz dają poczucie bezpieczeństwa, dzięki któremu osoba o tendencjach autoagresywnych może bez wstydu, zakłopotania czy obaw o ocenę wyrażać to, co dzieje się w jej wnętrzu, nie kierując emocji na siebie i swoje ciało.

Przyjmując założenie, iż u podłoża zachowań autoagresywnych leży mechanizm kumulowania, wypierania i przemieszczania agresji (złości, wściekłości) oraz nieumiejętności regulacji emocji (rozpoznawania, nazywania i wyrażania), w pracy terapeutycznej skupienie na werbalnym i niewerbalnym ujawnianiu tłumionych uczuć, emocji, przeżyć może przynieść poczucie ulgi, zredukować poziom przeżywanego wewnętrznie napięcia minimalizując prawdopodobieństwo podjęcia aktu okaleczenia. Muzyka dzięki zdolności angażowania emocjonalnego i pomijania kontroli intelektualnej stymuluje i ułatwia swobodną projekcję wewnętrznego świata człowieka na dźwięki budzące skojarzenia, wyobrażenia, pozwala na własną interpretację słyszanych utworów, pomaga w nazywaniu i ekspresji nastroju, uczuć, potrzeb, marzeń. Dzięki temu uczestnik zajęć pogłębia świadomość siebie, swoich reakcji, tego co się w nim i z nim dzieje. Jest to szczególnie istotne w przypadku osób z tendencjami autoagresywnymi, gdyż wewnętrzny chaos, trudność odnalezienia się we własnych emocjach i reakcjach, odczuwane negatywne impulsy i równoczesny lęk przed nimi wpędza człowieka w pułapkę bezradności i niezrozumienia swojego stanu. W tym celu można wykorzystywać muzyczne techniki swobodnych skojarzeń, dowolnie – w zależności od potrzeb- analizować symbolicznie słuchaną muzykę, odnosząc niejednokrotnie powstały materiał do życia, potrzeb i funkcjonowania danej osoby. Dodatkowa możliwość wykorzystania prostych

instrumentów do gry i improwizacji (najczęściej z tzw. Instrumentarium Orffa) oraz ruchu i tańca stanowi rodzaj *acting-outu* pozwalającego na odreagowanie (szczególnie złości, gniewu, frustracji, wściekłości), uspokojenie i uporządkowanie wewnętrznego świata (Dobrzyńska i in. 2006).

W odniesieniu do koncepcji poznawczo-behavioralnych w obszarze autodestrukcji – doświadczania negatywnej samooceny, negatywnych schematów myślenia o sobie i świecie, nieumiejętności rozwiązywania problemów, trudności w nawiązywaniu poprawnych relacji oraz kontroli impulsów, muzykoterapia również posiada metody i techniki, umożliwiające doznanie korektywnych doświadczeń i zmian. W literaturze polskiej doniesienia takie można odnaleźć na przykład u Stachyry (2007), który wskazuje, iż czynne muzykowanie (gra na instrumentach, śpiew, improwizacje ruchowe) przyczynia się do poprawy samooceny uczestników, wzrostu poczucia własnej wartości, uczy samokontroli, samoakceptacji, pozwala na budowanie zaufania do siebie. Odgrywanie scenek muzycznych (muzykodrama), w tym sytuacji zarówno codziennych, jak i trudnych, konfliktowych, problemowych, wspólne wykonywanie oraz doświadczanie muzyki uczą pokonywania trudności, nawiązywania poprawnych relacji, wzajemnego szacunku, wzmacniają poczucie skuteczności i wpływu. Metody dialogu instrumentalnego w grupowej muzykoterapii dają uczestnikom możliwość otrzymania informacji zwrotnych od innych osób, okazję do korekcji zachowania, konfrontacji własnych, nierzadko błędnych przekonań oraz szerszego spojrzenia na własne trudności i możliwości ich pokonania (Cesarz 2003). Możliwość i zachęta do improwizowania daje człowiekowi otwarte „pole”- stanowi bezpieczny obszar, w którym można za pomocą dźwięków, rytmu, tempa, dynamiki, ruchu, czy konkretnych melodii i instrumentów wyrazić to, co ukryte, kumulowane, hamowane. Umożliwia także doświadczanie korektywnych przeżyć, sprzyjających zdrowiu i dobremu samopoczuciu.

W literaturze muzykoterapeutycznej, pozytywny wpływ w pracy z młodzieżą na ich umiejętności autoekspresji, wyrażania myśli, zdolność budowania samooceny i wglądu wywiera technika tworzenia piosenek, zwana „songwriting”. Jest ona szeroko opisywana w literaturze zagranicznej jako skuteczny sposób pracy z młodzieżą i dorosłymi, dający uczestnikom możliwość wyrażania siebie, nauki samokontroli i rozwijania pewności siebie (Stachyra 2012).

Poza metodami aktywnymi, związanymi z tworzeniem muzyki lub jej aktywnym słuchaniem, Kierył i Skarżyńska (1990) wskazują na istotne znaczenie relaksacji i połączenie treningu autogennego Schultza z wizualizacją i uspokajającą, delikatną w tle muzyką, które istotnie pomagają w obniżaniu napięcia, lęku i poziomu doświadczanych, zwykle negatywnych u osób samouszkodzających się emocji. Mniej popularny, trening progresywnej relaksacji Jacobsona, również może być wykorzystany w celu redukcji napięcia w ciele. Umiejętność uspokojenia, wewnętrznego wyciszenia, odzyskania równowagi i harmonii jest szczególnie istotna w przeciwdziałaniu ranieniu siebie i zadawaniu sobie bólu.

Łączenie muzyki z elementami tańca oraz ruchowe improwizacje wpływają według Aleszko i Janke- Klimaszewskiej (2001) bardzo korzystnie na obniżenie napięcia mięśni, poprawę oddechu, uzewnętrznianie uczuć i pogłębienie kontaktu z ciałem, z którym osoby z tendencjami autoagresywnymi często nie mają kontaktu, bądź jest on ograniczony. Stosują oni bowiem często mechanizm dysocjacji- psychologicznego „oddzielenia” umysłu i ciała, który powoduje, iż nie odczuwają fizycznego bólu i psychicznego cierpienia. Towarzyszące dość powszechnie temu mechanizmowi odczucie bycia „zawieszonym”, nierealnym i martwym nierzadko prowadzi do samouszkodzeń, aby przez na przykład widok krwi odzyskać pewność, że żyją (Babiker i Arnold 2003). W tym celu wykorzystanie tańca i kontaktu fizycznego z sobą samym i innymi ludźmi może pomóc w odzyskaniu cielesnej wrażliwości, potencjalnie zapobiegając próbie i tendencji do skrzywdzenia siebie.

4. Podsumowanie

Zachowania autodestrukcyjne stanowią ważny problem, z którym stykają się terapeuci, psychologowie, pedagodzy, lekarze, jak również szereg ludzi mających związek z osobą robiącą sobie fizyczną krzywdę. To cicha „przypadłość” wielu osób, szczególnie w wieku dorastania (lecz nie tylko), którzy borykają się samotnie z wewnętrznym chaosem i cierpieniem, zamkniętych w błędnym kole

doświadczanych emocji, niskiej samooceny, bezradności, jak i negatywnego spostrzegania siebie i otoczenia. Kontakt z człowiekiem, który tak bardzo nie szanuje siebie, że rani swoje ciało i duszę nie należy do łatwych, niemniej jednak warto podejmować starania, aby istniejącymi, możliwymi sposobami próbować mu pomóc odnaleźć inny, konstruktywny sposób przeżywania i zachowania, zmniejszając tym samym tendencję do niszczenia ciała oraz pomagając w budowaniu samoakceptacji i szacunku do siebie. W tym celu można stosować tradycyjne terapie psychologiczne, jak również sięgnąć po szerokie możliwości, jakie oferuje nam muzykoterapia, zwana nierzadko niewerbalną formą psychoterapii. Wiele psychologicznych technik ma bowiem odzwierciedlenie w technikach muzykoterapeutycznych. Muzyka nie kojarzy się zwykle z czymś złowrogim, budzącym opór, a wręcz przeciwnie- stanowi zazwyczaj lubiany i przyjemny w odbiorze środek. Dzięki temu nawet osoby skryte, introwertywne, doświadczające różnorodnych trudności emocjonalnych i interpersonalnych, mogą chętniej uczestniczyć w tego typu zajęciach, czasem łatwiej się w nich odnajdując niż w terapiach werbalnych. Warto więc łączyć kompleksowo oddziaływania terapeutyczne, mając na uwadze charakterystyczne problemy osób autoagresywnych, dostosowując techniki muzyczne do potrzeb i jasno postawionych celów. Podejście takie zapewnić może profesjonalną, specjalistyczną i w miarę możliwości jak najbardziej skuteczną pomoc osobie, która się zarówno fizycznie, jak i psychicznie okalecza.

5. Bibliografia

- Aleszko Z i Janke- Klimaszewska B (2001) Choreoterapia w psychiatrii. *Psychoterapia*, 2 (117): 61-67.
- Babiker G i Arnold L (2003) Autoagresja. Mowa zranionego ciała. Gdańsk, wyd. GWP.
- Cesarz H (2003) Muzykoterapeuta dźwiękiem mówiący, czyli kilka refleksji na temat komunikacji za pomocą instrumentu. *Muzykoterapia Polska*, 2 (6): 7-12.
- Choi A-N, Lee M-S and Lee J-S (2010) Group Music Intervention Reduces Aggression and Improves Self- esteem in Children with Highly Aggressive Behavior: A Pilot Controlled Trial. *Evidences- based Complementary & Alternative Medicine*, vol. 7, no. 2: 213- 217.
- Dobrzyńska E, Cesarz H, Rymaszewska J i in. (2006) Muzykoterapia. *Psychiatria w praktyce ogólnolekarskiej*, nr 2 (6). Wrocław, wyd. Via Medica: 84- 88.
- Fox KR, Ribeiro JD, Kleiman I et al. (2018) Affect toward the self- injury stimuli as potential risk factors for nonsuicidal self- injury. *Psychiatry Research*, 260: 279- 285.
- Glenn CR and Klonsky ED (2010) A Multimethod Analysis of Impulsivity in Nonsuicidal Self- Injury. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. Vol. 1, no. 1: 67- 75. American Psychological Association.
- Kierył M i Skarżyńska M (1990) Muzyka w pracy bibliotekarza i biblioterapeuty. Warszawa, Toruń, Ośrodek Informacyjno- Metodyczny Czytelnictwa Chorych i Niepełnosprawnych.
- Kopacz M (1997) Wpływ muzykoterapii na obniżenie poziomu agresji u dorastającej młodzieży. *Psychoterapia*, 4 (103), Kraków, PTP: 45- 50.
- Kubacka- Jasiocka D (2006) Agresja i autodestrukcja z perspektywy obronno- adaptacyjnych dążeń. Ja. Kraków, wyd. UJ.
- Linehan MM (2007) Zaburzenia osobowości z pogranicza. Terapia poznawczo- behawioralna. Kraków, wyd. UJ.
- Mofredj A, Alaya S, Tassaioust K et al. (2016) Music therapy, a review of the potential therapeutic benefits for the critical ill. *Journal of Critical Care*, 35: 195- 199.
- Plener PL, Sukale T, Ludolph AG et al. (2010) „Stop Cutting- Rock!”. A Pilot Study of a Music Therapeutic Program for Self- Injuring Adolescents. *Music and Medicine*, 2 (1): 59- 65.
- Rissanen M-L, Kylma J and Laukkanen E (2009) Helping adolescents who self- mutilate: parental descriptions. *Journal of Clinical Nursing*, 18: 1711- 1721.
- Shuman J, Kennedy, H, DeWitt P et al. (2016) Group music therapy impacts mood states of adolescents in a psychiatric hospital setting. *The Arts of Psychotherapy*, 49: 50- 56.

- Skorny Z (1990) Psychospołeczne mechanizmy agresywnego zachowania się a arteterapia. Zeszyt Naukowy Akademii Muzycznej we Wrocławiu, nr 57: 20- 31.
- Stachyra K (2007) Efektywność muzykoterapii w rozwijaniu kompetencji emocjonalnych studentów. Psychoterapia, 3 (142). Kraków, PTP: 67- 79.
- Stachyra K (2012) Podstawy muzykoterapii. Lublin, UMCS.
- Swanell SV, Martin GE, Page A et al. (2014) Prevalence of nonsuicidal self- injury in nonsuicidal samples: systematic review, meta- analysis and meta- regression. Suicide and Life- Threatening Behavior, 44: 273- 303.
- Suchańska A (1998) Przejawy i uwarunkowania psychologiczne pośredniej autodestruktywności. Poznań, wyd. UAM.
- Wycisk J (2004) Okaleczanie ciała. Poznań, wyd. Bogucki.

6. Poziom myślenia konstruktywnego, autopercepcji zdolności rozwiązywania problemów oraz natężenie autoagresji u osób suicydalnych i niesuicydalnych

The level of constructive thinking, autoperception of problem-solving abilities and intensity of self-aggression in suicidal and non-suicidal people

Joanna Krawczyk

Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka- Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

Klinika Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Joanna Krawczyk: jkrawczyk@wp.eu

Słowa kluczowe: samobójstwo, coping, autodestrukcja

Streszczenie

Zjawisko zachowań samobójczych jest w literaturze suicydologicznej opisywane w odniesieniu do różnorodnych koncepcji i teorii naukowych. Przeprowadzone badanie zostało oparte na koncepcji deficytów myślenia konstruktywnego S. Epsteina oraz teorii autopercepcji umiejętności rozwiązywania problemów P. Heppnera. Badanie miało na celu sprawdzenie, czy istnieją oraz jak wyglądają różnice w poziomie myślenia konstruktywnego, spostrzegania radzenia sobie z problemami wśród osób, które podjęły próbę samobójczą i bez takiego doświadczenia. Dodatkowo zbadano natężenie autoagresji fizycznej i emocjonalnej w obu grupach. W badaniu udział wzięło 80 osób, podzielonych na 2 grupy według kryterium obecności/ nieobecności próby samobójczej. Badani wypełniali zestaw 3 kwestionariuszy: PSI (*Problem Solving Inventory*) Heppnera i Petersena, CTI-S (*Constructive Thinking Inventory, short version*) Epsteina oraz skale samoagresji emocjonalnej i fizycznej z IPSA (*Inwentarz Psychologiczny Syndromu Agresji*) Z. Gasia. Wyniki analizy statystycznej pokazały istniejące różnice pomiędzy grupami. Osoby, które targnęły się na życie w porównaniu z badanymi bez takich doświadczeń przejawiały wyższe natężenie autoagresji zarówno fizycznej, jak i emocjonalnej, niższy poziom emocjonalnego i behawioralnego copingu, wyższy poziom myślenia kategorycznego, istotnie większe deficyty myślenia konstruktywnego. Oceniały także gorzej swoje umiejętności radzenia sobie w obliczu trudności oraz zdolność samokontroli w porównaniu z grupą bez podjętej próby. Nie wykazano istotnych różnic międzygrupowych w zakresie wiary w zjawiska niekonwencjonalne (myślenie ezoteryczne).

1. Wstęp

Samobójstwo jest przejawem bezpośredniej autodestrukcji, skierowanej na własną osobę, związanej z uszkodzeniem swojego ciała i akceptacją ryzyka śmierci (Suchańska i Krysińska 2004). Agresja skierowana na siebie, zwana autoagresją, bądź zachowaniem samoagresywnym może przybierać formę zarówno fizyczną (w postaci samookaleczeń, próby samobójczej, ranienia siebie), jak i emocjonalną (dewaluacja siebie, samooskarżanie). (Wycisk 2004; Kubacka- Jasiocka 2006). Istniejące teorie psychologiczne wyjaśniające uwarunkowania tendencji samobójczych wskazują na istotną rolę czynników emocjonalnych, poznawczych, intra- i interpersonalnych. Poczucie niekompetencji, pesymistyczne wizje na temat siebie, swojego życia, świata i przyszłości, skupienie na niepowodzeniach, porażkach, subiektywna nieumiejętność pokonywania trudności, brak umiejętności zauważania alternatywnych rozwiązań problemów, poczucie bycia ciężarem dla bliskich oraz chronicznie przeżywane awersyjne emocje stanowią jedynie część czynników, mających wpływ na tworzenie się i narastanie sytuacji kryzysu suicydalnego, doprowadzającego w konsekwencji do próby targnięcia się na życie (Młodożeniec 2008; Gabbard 2009).

Według Shneidmana (1998) skłonność do reagowania „ucieczką” oraz unikaniem są cechami charakterystycznymi dla osób z ryzykiem samobójstwa. Spostrzeżenie to potwierdzają

również inni badacze wysuwając wnioski, iż skłonność do pasywności oraz bierności w sytuacji trudności, unikanie konfrontacji z problemami, mechanizmy wyparcia, wycofania i ucieczki w sytuacji niepowodzeń stanowią częste zachowania osób suicydalnych (Baumeister 1990; 1997; Hołyst 2012). Również pesymistyczne, dychotomiczne myślenie oraz kumulowane emocje złości, gniewu, frustracji, nienawiści sprzyjają pojawianiu się myśli samobójczych oraz ewaluacji ich w plany i próby pozbawienia się życia. (Kubacka- Jasiocka 2006).

Badaniem autopercepcji umiejętności rozwiązywania problemów oraz jej związku z zachowaniem zajął się Heppner i in. (2004), konstruując wraz z Petersenem inwentarz do pomiaru zdolności radzenia sobie z problemami (*PSI- problem - solving inventory*), za pomocą którego dokonywali pomiaru subiektywnego przekonania i szacowania umiejętności, nie zaś obiektywnego stanu. Heppner wykorzystał swoje narzędzie do badania myśli i tendencji samobójczych, dochodząc do wniosku, iż spostrzeganie siebie jako osoby nieudolnej i nie potrafiącej skutecznie rozwiązywać problemów, połączone z poczuciem beznadziejności i negatywnymi emocjami zwiększa poziom lęku, stresu oraz nasila skłonności suicydalne (Heppner i in. 2004a). S. Epstein natomiast podkreślił w swojej koncepcji istotną rolę przekonań w krystalizacji i występowaniu myśli samobójczych, której centralnym pojęciem jest myślenie konstruktywne. Stanowi ono bowiem miarę zdolności rozwiązywania codziennych trudności, ważny składnik umiejętności radzenia sobie ze stresem i niepowodzeniami, sprzyja dobrej adaptacji życiowej, jest powiązane z osiągnięciami, sukcesami oraz adekwatnym reagowaniem emocjonalnym i behawioralnym w sytuacjach napięcia i frustracji. Ponadto jego poziom negatywnie koreluje ze sztywnym, dychotomicznym, jak i zabobonnym (ezoterycznym) myśleniem (Epstein 1993). Pietraszko (2003) w przeprowadzonych przez siebie badaniach zauważył, iż słaba umiejętność radzenia sobie z emocjami (emocjonalny coping) pełni istotną rolę w generowaniu zachowań o charakterze autodestrukcyjnym.

Myślenie destruktywne, czyli deficyt myślenia konstruktywnego, według Epsteina (1992) wiąże się z tendencją do generalizowania porażek i niekorzystnych doświadczeń na przyszłość, skłonnością do autodeprecjacji, zachowań autodestrukcyjnych i samobójczych.

Celem przeprowadzonego badania było sprawdzenie, czy istnieją i jak wyglądają różnice w natężeniu autoagresji oraz autopercepcji rozwiązywania problemów wśród osób, które podjęły próbę samobójczą i bez takiego doświadczenia. Kolejnym celem była weryfikacja teorii Epsteina oraz wcześniejszych badań dotyczących funkcjonowania poznawczo- behawioralnego osób ze skłonnościami suicydalnymi, odnosząc się do koncepcji deficytów konstruktywnego myślenia. Ponieważ istnieje niewiele doniesień w obszarze suicydologii związanych z użyciem do badań kwestionariusza do oceny poziomu myślenia konstruktywnego S. Epsteina oraz nie wykorzystywano dotąd inwentarza do pomiaru autopercepcji rozwiązywania problemów Heppnera i Petersena, w przeprowadzonym badaniu postanowiono wykorzystać powyższe narzędzia do oceny spostrzegania umiejętności rozwiązywania problemów przez badanych bez i po podjętej próbie samobójczej oraz do weryfikacji dotychczasowych wyników badań nad cechami charakterystycznymi funkcjonowania poznawczego osób zagrożonych samobójstwem, koncentrując się na teorii Epsteina. Ponadto porównano natężenie poziomu autoagresji w obu grupach osób badanych. Przyjęto założenia, iż osoby, które podjęły próbę samobójczą będą przejawiać niższy poziom myślenia konstruktywnego, emocjonalnego i behawioralnego radzenia sobie, większą tendencję do myślenia życzeniowego, jak również będą niżej/słabiej oceniać swoje umiejętności rozwiązywania problemów, zdolność samokontroli oraz stosować unikowe style zachowania w porównaniu z osobami bez historii prób samobójczych. Ponadto założono, iż poziom autoagresji zarówno emocjonalnej, jak i fizycznej będzie wyższy w grupie osób, które targnęły się na życie.

2. Materiał i metody

W badaniu udział wzięło 80 osób, w przedziale wiekowym 20- 60 lat, zakwalifikowanych do 2 grup po 40 osób, według kryteriów obecności/ nieobecności próby samobójczej. Grupę „suicydalną” stanowiły osoby- pacjenci dziennego i całodobowego oddziału szpitala psychiatrycznego, niepsychotyczne, nie uczęszczające na psychoterapię, hospitalizowane po podjętej próbie samobójczej. Średnia wieku osób badanych wyniosła 34,6 lat (SD= 11,04) oraz w większości wykształcenie średnie (37,5%). Badani z grupy „niesuicydalnej” nie posiadali historii

leczenia psychiatrycznego oraz prób samobójczych. Średnia wieku dla tej grupy wyniosła 34,4 lat (SD= 11,17) oraz również dominowało wśród uczestników wykształcenie średnie (42,5%). Badanie miało charakter kwestionariuszowy. Każdy uczestnik wypełniał zestaw 3 kwestionariuszy: PSI (*Problem- Solving Inventory*) P. Heppnera i Ch. Petersena, CTI- S (*Constructive Thinking Inventory, short version*) S. Epsteina oraz skale samoagresji emocjonalnej oraz fizycznej z IPSA (*Inwentarz Psychologiczny Syndromu Agresji*) Z. Gaśia.

2.1 Problem - Solving Inventory (PSI)

Kwestionariusz przeznaczony do pomiaru subiektywnego spostrzegania i oceny umiejętności radzenia sobie z trudnościami codziennego życia. Składa się z 32 twierdzeń, włączonych do 3 wymiarów: PSC (*problem- solving confidence*)- pewność i wiara we własne umiejętności radzenia sobie; AAS (*approach- avoidance style*)- ogólna tendencja do dążenia, bądź unikania rozwiązywania problemów oraz PC (*personal control*)- wiara w zdolność kontrolowania swojego zachowania i emocji w trakcie rozwiązywania problemów. Zastosowano w nim 6- stopniowy system odpowiedzi typu Likerta (Heppner i in. 2004). Ponieważ nie ma polskiego tłumaczenia narzędzia, w badaniu pilotażowym dokonano analizy rzetelności poszczególnych skal i kwestionariusza, pozwalającej na wykorzystanie inwentarza w badaniu (α - Cronbacha= 0,84 dla PSC; 0,84 dla AAS oraz 0,42 dla PC; 0,49 dla PSI).

2.2 Constructive Thinking Inventory, short version (CTI- S)

CTI to narzędzie służące do badania natężenia poziomu myślenia konstruktywnego. Skrócona wersja kwestionariusza zawiera 52 pozycje z 5- stopniową skalą odpowiedzi (stanowczo fałsz- stanowczo prawda) i obejmuje podskale: GCT (globalne myślenie konstruktywne); EC (emocjonalny coping)- samoakceptacja, odporność na porażki, umiejętność regulacji emocji; BC (behawioralny coping)- wiara w samoskuteczność, sprawczość, aktywne poszukiwanie rozwiązań; CTT (myślenie katagoryczne)- podejrzliwość, dychotomiczność, stereotypowość; ET (myślenie ezoteryczne)- wiara w zjawiska niekonwencjonalne, myślenie życzeniowe oraz NO (naiwny optymizm)- generalizowanie wydarzeń jako nadmiernie pozytywnych (Epstein, 1992; 1993). Polska adaptacja narzędzia została dokonana przez Pietraszko (2003; 2010).

2.3 Inwentarz Psychologiczny Syndromu Agresji (IPSA)

Kwestionariusz służący do pomiaru świadomych i nieświadomych tendencji agresywnych i autoagresywnych. Oryginalna wersja narzędzia składa się z 83 twierdzeń przyporządkowanych do 10 kategorii, związanych ze zjawiskiem agresji, ze skalą odpowiedzi T/?/N (Gaś 1987). Do przeprowadzonego badania wykorzystano 2 skale IPSA- samoagresji emocjonalnej oraz fizycznej.

3. Wyniki

W celu przeprowadzenia analizy statystycznej, do obliczeń wykorzystano program SPSS. Do testowania założeń badania zastosowano test t dla grup niezależnych.

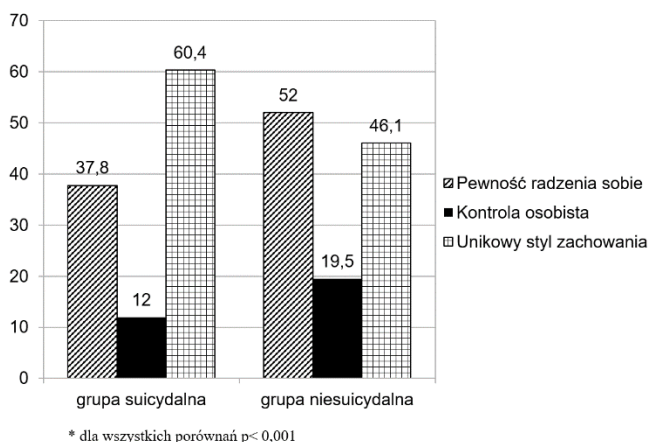
W pierwszym kroku porównywano średnie wyniki spostrzegania umiejętności rozwiązywania problemów, wiary w zdolność samokontroli oraz unikowego stylu zachowania w poszczególnych grupach osób badanych

Osoby, które podjęły w swoim życiu próbę samobójczą cechowały się – w porównaniu z osobami bez historii prób samobójczych- istotnie statystycznie niższym poziomem pewności wobec umiejętności poradzenia sobie z problemami (M= 37,75; SD= 9,9 vs. 51,95; SD= 5,1) niższym poziomem wiary w umiejętność kontrolowania swojego zachowania (M= 12; SD= 4,38 vs. M= 19,5; SD= 3,62) oraz większymi tendencjami do unikania rozwiązywania pojawiających się trudności (M= 60,4; SD= 11,13 vs. M= 46,1; SD= 9,58)

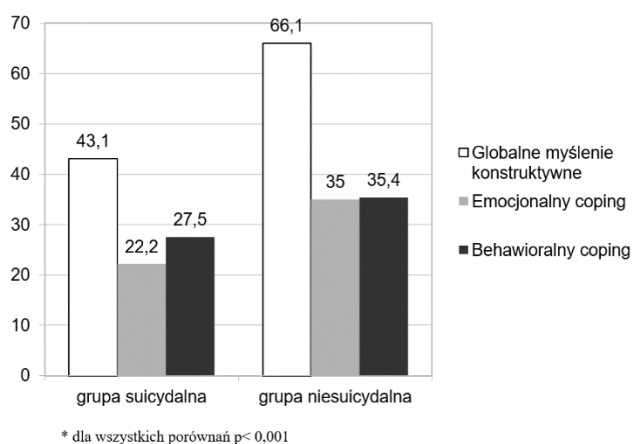
W kolejnym kroku porównano średnie wyniki osób badanych w zakresie globalnego myślenia konstruktywnego oraz emocjonalnego i behawioralnego *copingu*

Dane statystyczne wykazały, iż osoby, które targnęły się na życie uzyskały istotnie niższy wynik w porównaniu z badanymi bez prób w zakresie zarówno globalnego myślenia konstruktywnego (M= 43,05; SD= 11,88 vs. M= 66,05; SD= 5,12), jak i emocjonalnego (M= 22,23;

SD= 6,76 vs. M= 34,95; SD= 5,12) i behawioralnego copingu (M= 27,5; SD= 6,88 vs. M= 35,4; SD= 4,62).



Rys. 1. Porównanie średnich wyników spostrzegania umiejętności rozwiązywania problemów, wiary w zdolność samokontroli oraz unikowego stylu zachowania w grupach osób badanych.

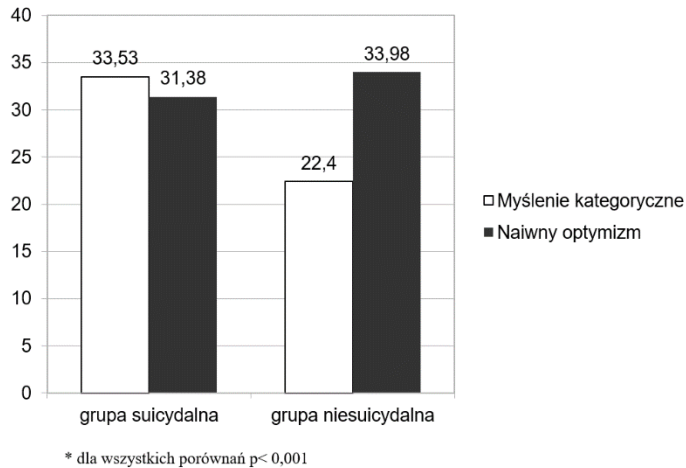


Rys. 2. Porównanie średnich wyników w zakresie globalnego myślenia konstruktywnego oraz emocjonalnego i behawioralnego *copingu* w grupach osób badanych

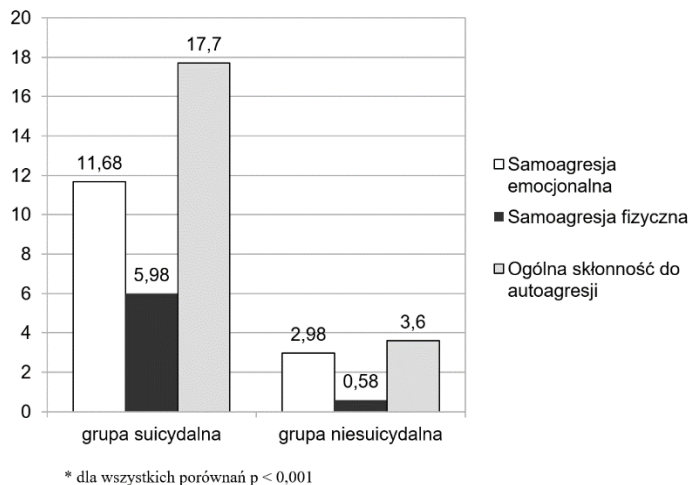
Poza powyższymi czynnikami, składającymi się na ogólny poziom myślenia konstruktywnego, porównano także średnie wyniki w zakresie skłonności do myślenia kategorycznego oraz poziomu naiwnego optymizmu w grupach osób badanych. Otrzymane wyniki przedstawia rys. 3..

Wyniki analiza statystycznej wskazują, iż badani z grupy suicydalnej przejawiają istotnie wyższy poziom tendencji do myślenia kategorycznego w porównaniu z osobami z grupy niesuicydalnej (M= 33,53; SD= 6,72 vs. M= 22,4; SD= 6,19) oraz niższy poziom w obszarze naiwnego optymizmu (M= 31,38; SD= 6,5 vs. M= 33,98; SD= 4,63).

W ostatnim kroku przeprowadzonej analizy statystycznej skupiono się na porównaniu średnich wyników w zakresie natężenia autoagresji fizycznej i emocjonalnej jakie otrzymali badani w grupie suicydalnej i niesuicydalnej (rys. 4)



Rys. 3. Porównanie średnich wyników w zakresie myślenia kategoriycznego oraz naiwnego optymizmu w grupach osób badanych



Rys. 4. Porównanie średnich wyników w zakresie natężenia autoagresji w poszczególnych grupach osób badanych.

W obszarze skłonności do autoagresji można obserwować największe różnice międzygrupowe z wszystkich wykonanych dotychczasowo porównań. Otrzymane wyniki wskazują na istotnie wyższy poziom ogólnej skłonności do zachowań samoniszczących u osób, które podjęły próbę suicydalną w odniesieniu do osób bez prób ($M= 17,7$; $SD= 6,36$ vs. $M= 3,6$; $SD= 2,98$), jak również wyższy poziom samoagresji emocjonalnej ($M= 11,68$; $SD= 4,08$ vs. $M= 2,98$; $SD= 2,78$) oraz fizycznej ($M= 5,98$; $SD= 2,99$ vs. $M= 0,58$; $SD= 1,01$).

Analiza statystyczna dla zmiennej Ezoterycznego Myślenia (ET) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy osobami badanymi.

4. Dyskusja i wnioski.

Zachowania samobójcze są bardzo złożonym, indywidualnie uwarunkowanym problemem psychologicznym, nie mającym jednego, wyraźnego źródła- powodu, dla którego człowiek

postanawia odebrać sobie życie, czy też jasnych wskazówek, dzięki którym można mieć pewność, że dana osoba podejmie próbę lub nie (Freedenthal 2018). Liczne badania w obszarze suicydologii pozwalają na lepsze rozumienie osób, które myślą o własnej śmierci, w kontekście emocjonalnym, poznawczo- behawioralnym, czy interpersonalnym (społecznym), lecz wciąż nie zapewniają satysfakcjonującej skuteczności w zapobieganiu niepotrzebnych zgonom. Przeprowadzone badanie miało na celu uwidocznienie możliwych różnic w funkcjonowaniu osób „zdrowych” i zagrożonych samobójstwem, odwołując się do koncepcji oraz wykorzystując do oceny narzędzia mało znane na gruncie polskim. Uzyskane wyniki badań potwierdziły postulowane na wstępie założenia o istnieniu istotnych różnic w zakresie autopercepcji rozwiązywania problemów, poziomu myślenia konstruktywnego oraz nasilenia autoagresji u osób suicydalnych i niesuicydalnych. Jedynie założenie o skłonności do myślenia zabobonnego i wiary w zjawiska niekonwencjonalne u osób po próbach samobójczych okazało się nieróżnicujące osoby po podjętej próbie i bez. Możliwe, iż ten rodzaj myślenia nie ma związku z bezpośrednimi zachowaniami autodestrukcyjnymi. Użyty w badaniu, tłumaczony na język polski kwestionariusz PSI do pomiaru autopercepcji rozwiązywania problemów okazał się być użytecznym narzędziem do oceny tego zjawiska. Należy jednak pamiętać, iż nie posiada polskiej adaptacji, co ogranicza jego możliwość swobodnego wykorzystywania.

W świetle teorii Heppnera i Epsteina, doniesień z literatury światowej oraz zgodnie z otrzymanymi wynikami badań można wysunąć wniosek, iż osoby, które dokonały próby samobójczej cechują się istotnie niższym poziomem przekonania o tym, że potrafią sobie poradzić z pojawiającymi się w życiu codziennym trudnościami w porównaniu z tymi, którzy nigdy nie próbowali się zabić. Posiadają oni także mniejszą wiarę w swoją efektywność i skuteczność działania, w umiejętność kontrolowania swojego zachowania i panowania nad przeżywanymi emocjami. W sytuacjach trudnych, obciążających emocjonalnie, częściej reagują unikaniem i rezygnacją z podejmowania działań, prób szukania rozwiązań, nie wierzą w powodzenie swoich wysiłków. Ponadto silniej przeżywają porażki, częściej mogą być nadwrażliwi, przejawiają tendencję do samoobwiniania, wyolbrzymiania nieumiejętności, nieakceptacji siebie oraz łatwiej pamiętają niepowodzenia generalizując przeszłe doświadczenia na przyszłość. Także tendencja do kierowania na siebie agresji fizycznej, zadawania sobie bólu istotnie różnicuje osoby suicydalne i niesuicydalne. Wyróżnione przez Epsteina tzw. deficyty copingowe, deficyty myślenia konstruktywnego, skłonność do myślenia kategorycznego (czarno- białego, stereotypowego) i niski poziom umiejętności optymistycznego spojrzenia na sytuację połączone z autonegacją mogą wpływać na negatywne osądy siebie, sytuacji oraz odbierać nadzieję i energię do działania ukierunkowanego na konstruktywną zmianę sytuacji. Warto zwrócić uwagę na poziom wyróżnionego przez Epsteina naiwnego optymizmu u osób badanych. Pomimo, iż autor rozumie go jako tendencję do generalizowania wydarzeń jako nadmiernie pozytywnych i wiąże z prostym spostrzeganiem życia utrudniającym rozwiązywanie sytuacji trudnych, to uzyskany przez osoby bez prób samobójczych wyższy jego poziom może wskazywać, iż ogólna komponenta optymizmu może pełnić konstruktywną rolę w sferze radzenia sobie i przekonania o własnej skuteczności. Pozytywne znaczenie wiary, że „będzie dobrze, poradzę sobie” w odniesieniu do osób ze skłonnościami samobójczymi wykazali m. in. Jobes (2016) oraz Luo i in.. (2016).

Uzyskany w badaniu obraz funkcjonowania i zachowania osób podejmujących próby samobójcze wpisuje się w doniesienia naukowe i różnorodne teorie psychologiczne, próbujące wyjaśniać uwarunkowania skłonności autodestrukcyjnych i im zapobiegać. Ramsay i Newman (2005) oraz Gibbons i in. (2010) wysunęli sugestie, iż praca terapeutyczna nad budowaniem poczucia skuteczności i sprawczości, wiary w zdolność samokontroli, praca nad modyfikacją destruktywnego myślenia oraz zwiększaniem umiejętności emocjonalnego i behawioralnego copingu może pomóc w redukcji tendencji do samoznisczenia. Połączenie tego wraz z szukaniem i wzmacnianiem zasobów (tzw. czynników chroniących) osób ze skłonnościami samobójczymi może więc zwiększyć prawdopodobieństwo choć częściowej redukcji niepotrzebnych zgonów.

5. Literatura

Baumeister RF (1990) Suicide as Escape From Self. *Psychological Review*, vol. 97, no. 1: 90- 113.

- Baumeister RF (1997) Esteem Threat, Self-Regulatory Breakdown, and Emotional Distress as Factors in Self-Defeating Behavior. *Review of General Psychology*, vol. 1, no. 2: 145-174.
- Epstein S (1992) Coping Ability, Negative Self-Evaluation, and Overgeneralization: Experiment and Theory. *Journal of Personality and Social Psychology*, vol. 62, no. 5: 826-836.
- Epstein S. (1993) Manual for the Constructive Thinking Inventory. Preliminary version, 2/3/93. University of Massachusetts at Amherst.
- Freedental S (2018) *Helping the Suicidal Person. Tips and Techniques for Professionals*. NY, Routledge.
- Gaś Z (1987) Zrewidowana wersja Inwentarza Psychologicznego Syndromu Agresji-IPSA II. *Przegląd Psychologiczny*, 4, t. 30: 1003-1016.
- Gibbons CJ, Stirman SW, Brown GK et al. (2010) Engagement and Retention of Suicide Attempters in Clinical Research. *Challenges and Solutions*. *Crisis*, vol. 31 (2): 62-68.
- Heppner MJ, Dong-gwi L, Heppner PP et al. (2004) The Role of problem-solving appraisal in the process and outcome of career counseling. *Journal of Vocational Behavior*, 65: 217-238.
- Heppner PP, Witty TE and Dixon WA (2004a) Problem-Solving Appraisal and Human Adjustment: A Review of 20 Years of Research Using the Problem Solving Inventory. *The Counseling Psychologist*, vol. 32, no. 3: 344-428.
- Hołyst B (2012) *Suicydologia*. Warszawa, wyd. LexisNexis, wydanie 2.
- Jobs DA (2016) *Managing Suicidal Risk A Collaborative Approach*. Sec.ed., NY, The Guilford Press.
- Kubacka- Jasiocka D (2006) *Agresja i autodestrukcja z perspektywy obronno- adaptacyjnych dążeń*. Ja. Kraków, wyd. UJ.
- Luo X, Wang Q, Wang X et al. (2016) Reasons for living and hope as the protective factors against suicidality in Chinese patients with depression: a cross sectional study. *BioMed Central Psychiatry*, 252: 2-7.
- Młodożeniec A (2008) Ocena klinicznych czynników ryzyka samobójstwa. *Suicydologia*, tom 4, nr 1. Warszawa, PTS: 20-28.
- Pietraszko J (2003) O relacji między konstruktywnymi i autodestruktywnymi tendencjami psychicznymi i behawioralnymi. W: Kijaczko, S. (red.). *Samobójstwo. Specyfika problemu, horyzonty badawcze*. Opole, wyd. Uniwersytetu Opolskiego: 13-39.
- Pietraszko J (2010) Informacja o wybranych cechach psychometrycznych inwentarza CTI-S S.Epsteina. Materiał nieopublikowany.
- Ramsay JR and Newman CF (2005) After the Attempt: Maintaining the Therapeutic Alliance Following a Patient's Suicide Attempt. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 35 (4): 413-424.
- Suchańska A i Krysińska K (2004) *Samobójstwo- perspektywa psychologiczna*. Konin, wyd. PWSZ.
- Shneidman ES (1998) Further reflectiona of Suicide and Psychache. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, vol. 23 (3): 245.

7. Rola szlaku kinazy mTOR w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym

The role of the mTOR kinase pathway in the central and peripheral nervous system

Małgorzata Łopatyńska-Mazurek⁽¹⁾, Paweł Grochecki⁽¹⁾, Joanna Filarowska⁽¹⁾,
Małgorzata Łupina⁽¹⁾, Gabriela Bielecka-Papierz⁽²⁾, Ewa Gibuła-Tarłowska⁽¹⁾,
Ewa Kędzierska⁽¹⁾, Jolanta Kotlińska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Jolanta Kotlińska

Małgorzata Łopatyńska-Mazurek: gosia.lopatynska@gmail.com

Słowa kluczowe: ssaczy cel dla rapamycyny, rapamycyna, neurodegeneracja

Streszczenie

Kinaza treoninowo-serynowa mTOR (*ang. mammalian target of rapamycin*) pełni szereg funkcji w organizmie. Jest regulatorem ważnych procesów życiowych przez wpływ na zachowanie równowagi wewnątrzkomórkowej. Reguluje dostępność substancji odżywczych i procesy energetyczne komórek. Odpowiada za ich wzrost, dojrzewanie i proliferację oraz reguluje ich przeżywanie. W ośrodkowym układzie nerwowym kontroluje rozwój drzewa aksonalnego i dendrytycznego. Odgrywa istotną rolę w mechanizmie synaptogenezy, plastyczności neuronalnej oraz w procesie uczenia się i pamięci. Kinaza mTOR oraz tworzone przez nią szlaki są w ostatnim czasie obiektem intensywnych badań ze względu na poważne konsekwencje, jakie niesie za sobą ich deregulacja. Nieprawidłowa aktywność kinazy mTOR może być przyczyną nowotworzenia, otyłości lub cukrzycy typu 2, ale również licznych neuropatologii. Coraz więcej badań dowodzi, że zaburzenie funkcjonowania szlaków kinazy mTOR odpowiada za rozwój chorób neurodegeneracyjnych takich jak: choroba Alzheimerera, Parkinsona, Huntingtona, ale również za powstawanie zaburzeń procesów neuroplastyczności, uczenia się oraz tworzenia śladów pamięciowych.

Celem tego artykułu jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy, zarówno na temat funkcjonowania kinazy mTOR, jak i znaczenia jej fizjologii oraz patofizjologii w centralnym i ośrodkowym układzie nerwowym.

1. Wstęp

Kinaza mTOR inaczej nazywana ssaczym celem dla rapamycyny (*ang. mammalian target of rapamycin*) jest enzymem należącym do grupy kinaz białkowych. Z biochemicznego punktu widzenia oznacza to, iż jest enzymem przeprowadzającym reakcję fosforylacji cząsteczki specyficznego dla siebie białka, białka zawierającego treoninową lub serynową resztę aminokwasową (kinaza treoninowo-serwynowa) (Lipton i Sahin 2014)

Odkrycie kinazy mTOR nastąpiło na początku lat 70. XX wieku. Pobrano wówczas próbkę ziemi z Wyspy Wielkanocnej (w językach polinezyjskich znanej jako Rapa Nui) i przypadkowo zidentyfikowano lipofilowy makrolid wytwarzany przez bakterię glebową *Streptomyces hygroscopicus* (Ryskalin i in. 2018). Ten naturalny związek nazwany został rapamycyną (od nazwy wyspy) i początkowo opracowany był jako lek przeciwgrzybiczy. Wkrótce wzbudził jednak znaczne zainteresowanie naukowców ze względu na swoje nieoczekiwane i wówczas niechciane immunosupresyjne działania niepożądane. Odkrycie działania antyproliferacyjnego za pośrednictwem rapamycyny na komórki odpornościowe było kamieniem milowym w transplantacji narządów (Calne i in. 1989). Jednak odkrycie działań antyproliferacyjnych, wykraczających poza

właściwości immunosupresyjne, ujawniło nowe potencjalne zastosowanie terapeutyczne, które zmusiło naukowców do dokładnego poznania mechanizmu działania rapamycyny (Ryskalin i in. 2018).

Po wyczerpujących badaniach odkryto, że rapamycyna łączy się z białkiem wiążącym FK506 i tworzy z nim kompleks zwany FKBP12, który z kolei hamuje ssaczy cel dla rapamycyny (mTOR).

Kinaza mTOR powszechnie występuje w wielu komórkach organizmu zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), gdzie pełni szereg istotnych funkcji. Odpowiada m.in. za regulowanie wzrostu, proliferację, dojrzewanie i przeżywanie komórek. Integruje również wiele szlaków sygnałowych komórki takich jak szlak insulinowy czy szlak czynników wzrostu (Hay i in. 2004). Dodatkowo kinaza mTOR zapewnia utrzymanie równowagi wewnątrzkomórkowej, reguluje poziom związków energetycznych i ATP oraz stan redoks (Dennis i in. 2001) Deregulacja szlaku kinazy mTOR może być jednym z czynników patologicznych, odpowiedzialnym za rozwój wielu schorzeń m.in. nowotworów, cukrzycy typu II, ale również chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimera, czy płasawica Huntingtona.

Celem tego artykułu jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy, zarówno na temat szlaków sygnałowych tworzonych przez kinazę mTOR jak i samej kinazy oraz przedstawienie jej istotnej roli w fizjologii oraz patofizjologii ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

2. Opis zagadnienia

Kinaza mTOR oddziałując z białkami tworzy dwa odrębne szlaki sygnałowe: mTORC1 oraz mTORC2. Szlaki te różnią się od siebie zarówno pod względem strukturalnym jak i funkcjonalnym. Jednak podstawową cechą je różnicującą jest wrażliwość na rapamycynę, która jest głównym i najlepiej poznanym dotąd inhibitorem kinazy mTOR oraz tworzonych przez nią szlaków. Ostre, jednorazowe dawki rapamycyny hamują aktywność szlaku mTORC1 natomiast nie zaburzają sygnalizacji mTORC2, a sam kompleks był dotąd uważany za niewrażliwy na działanie tego związku. Najnowsze badania wykazują jednak, że długotrwała ekspozycja na rapamycynę może hamować również mTORC2 (Lipton i Sahin 2014).

Zarówno mTORC1, jak i mTORC2 to wielobiałkowe kompleksy o skomplikowanej budowie. Pod względem strukturalnym oba kompleksy zawierają cztery identyczne składniki białkowe: podjednostkę katalityczną (kinaza mTOR) oraz białko mLST8 (znany również jako GβL). Te dwa składniki stanowią rdzeń dla obu kompleksów. Wspólne są również białka regulatorowe Tti1/Tel2, które tworzą rusztowanie do reakcji z substratami oraz negatywny regulator - białko Depor, który hamuje wiązanie substratów (Guertin i in. 2006).

Ponadto każdy z kompleksów zbudowany jest ze specyficznych dla siebie podjednostek. Analizując bardziej szczegółowo budowę mTORC1 wyróżniamy: białko rusztowania Raptor (*ang. regulatory associated protein of mTOR*) oraz podjednostkę hamującą PRAS40. Natomiast dla mTORC2 podjednostkę regulującą stanowi Protor 1 / 2, a białkami rusztowania są Rictor (*ang. rapamycin-insensitivie companion of mTOR*) i mSIN1.

Aktywność obu kompleksów jest stymulowana przez zupełnie odmienne czynniki, co w konsekwencji oznacza, iż pełnią one zupełnie odmienne od siebie funkcje w organizmie. mTORC1 jest przede wszystkim aktywowany przez aminokwasy (zwłaszcza leucynę), insulinę, czynniki wzrostu, czynniki osoczowe oraz stres oksydacyjny. Natomiast jego działanie jest hamowane przez niski poziom związków energetycznych w komórce, niski poziom czynników wzrostu, niski potencjał redoks komórki, ale również przez kofeinę oraz rapamycynę (Kim i in. 2002). W związku z powyższym mTORC1 reguluje procesy anaboliczne, indukując syntezę białek, lipidów i nukleotydów, biogenezę rybosomów oraz produkcję ATP. Dodatkowo hamuje autofagię (proces kataboliczny) i biogenezę lizosomów, zakłócając w ten sposób degradację składników komórkowych (Dazert i Hall 2011). Dwoma najlepiej poznanymi substratami kompleksu mTORC1 jest kinaza p70-S6 (S6K1) i białko wiążące eukariotyczny czynnik translacji 4E-BP1 (4E binding protein). mTORC1 promuje translację białek przez fosforylację S6K1 i 4E-BP1, która odbywa się na dwóch resztach aminokwasowych dla S6K1 i przynajmniej czterech dla 4E-BP1. W efekcie dochodzi do fosforylacji rybosomalnego białka S6 i innych białek biorących udział w translacji mRNA i stymulacji inicjacji

syntezy białek (Peterson i in. 1998). Dochodzi również do fosforylacji 4E-BP1 i uwolnienia białka eIF4E zdolnego do pełnienia swoich funkcji w komórce i również inicjacji fosforylacji (Pause i in. 1994).

Działanie i funkcjonowanie kompleksu mTORC2 jest znacznie słabiej poznane. Jego aktywność regulowana jest najprawdopodobniej przez insulinę i czynniki wzrostu, natomiast kompleks pozostaje niewrażliwy na składniki odżywcze. mTORC2 odpowiada za fosforylację kinaz z rodziny AGC (Akt, SGK1, PKC-a) dzięki czemu reguluje on całą organizację cytoszkieletu oraz procesy związane z proliferacją, metabolizmem i przeżyciem komórek (Dazert i Hall 2011).

Szlak kinazy mTOR w warunkach fizjologicznych jest aktywowany pod wpływem czynników odżywczych, insuliny i czynników wzrostowych. Po związaniu się ligandu z białkiem receptorowym będącym kinazą tyrozynową dochodzi do rekrutacji białek adaptorowych oraz białka G-Ras. Dochodzi wówczas do aktywacji kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*), która katalizuje konwersję fosfatidyloinozytolo-4,5-difosforanu (PIP2, *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) do fosfatidyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu (PIP3, *phosphatidylinositol 3,4,5-tris phosphate*). Konsekwencją wzrostu wytwarzania PIP3 w komórce jest aktywacja kinazy Akt, do czego dochodzi za pośrednictwem jej fosforylacji przez kinazę białkową zależną od fosfatidyloinozytolu (PDK1, *phosphoinositide-dependent kinase 1*). Czynna kinaza Akt hamuje aktywność kompleksu białek hamartyny (TSC1, *tuberous sclerosis 1*) i tuberyny (TSC2, *tuberous sclerosis 2*), będącego silnym inhibitorem białka mTOR (Hey i in. 2004), które z kolei zwiększają aktywność GTP-azową białka G-Rheb-GTP. Białko G-Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) jest silnym stymulatorem aktywności mTOR (Tee i in. 2003).

3. Przegląd literatury

Kinaza mTOR jest w ostatnim okresie obiektem intensywnych badań, ze względu na swoją znaczącą rolę w modulacji wielu życiowych procesów oraz ze względu na poważne konsekwencje, jakie niesie ze sobą deregulacja tworzonych przez nią szlaków. Nieprawidłowa aktywność kinazy mTOR prowadzi do poważnych zaburzeń zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym. W ostatnim czasie deregulacji mTOR przypisuje się udział w wielu procesach chorobotwórczych m.in. w procesie nowotworzenia, otyłości, cukrzycy typu 2, chorobach metabolicznym oraz w neurodegeneracji i zaburzeniach procesów uczenia się i pamięci (Saxton i in. 2017).

3.1 mTOR w rozwoju cukrzycy typu II

Jedną z podstawowych funkcji kinazy mTOR jest udział w regulacji homeostazy glukozy. Gdy poziom glukozy we krwi spada, wątroba aktywuje kompensacyjną reakcję obejmującą indukcję autofagii, glukoneogenezę oraz uwalnianie alternatywnych źródeł energii w postaci ciał ketonowych. Pewne dowody wskazują na to, że regulacja sygnalizacji mTORC1 ma kluczowe znaczenie dla odpowiedzi wątroby na zastosowaną dietę, a w tym podaż glukozy. Na przykład, myszy ze specyficzną dla wątroby delecją genu TSC1, które mają konstytutywnie aktywowaną sygnalizację mTORC1, nie wytwarzają ciał ketonowych podczas postu z powodu utrzymującej się zależnej od mTORC1 supresji PPAR α , aktywatora transkrypcji genów ketogennych (Sengupta i in. 2010).

Sygnalizacja mTORC1 odgrywa również ważną rolę w hemostazie glukozy poprzez regulację funkcji komórek β trzustki. Badania z użyciem myszy z wyciszonym genem TSC2 (TSC2 knockout) specyficznym dla komórek β (TS-TSC2KO) wykazały, że hiperaktywacja mTORC1 ma dwufazowy wpływ na funkcję komórek β . U młodych myszy β -TSC2KO wykazały zwiększoną masę komórek β , wyższe poziomy insuliny i lepszą tolerancję glukozy (Haissaguerre i in. 2014). Ten efekt natomiast odwracany jest u starszych myszy β -TSC2KO, które szybciej rozwijają komórki β lecz o znacznie mniejszej masie, narażone są więc na niższe poziomy insuliny oraz hiperglikemię. Zatem wysoka aktywność mTORC1 w trzustce początkowo jest korzystna dla tolerancji glukozy, jednak z czasem prowadzi do szybszego spadku funkcji komórek β .

Ten dwufazowy efekt sygnalizacji mTORC1 przypomina wywołaną dietą (typ 2) progresję cukrzycy, w której komórki β trzustki początkowo ekspandują i wytwarzają więcej insuliny, aby skompensować zwiększone obciążenie glikemiczne, ale ostatecznie ulegają wyczerpaniu.

Rzeczywiście, myszy leczone dietą wysokowęglowodanową lub wysokotłuszczową mają wysoką sygnalizację mTORC1 w wielu tkankach, w tym w trzustce, prawdopodobnie z powodu zwiększonego poziomu krążącej insuliny, aminokwasów i cytokin prozapalnych (Haissaguerre i in. 2014). To, że hiperaktywacja mTORC1 w wyniku manipulacji genetycznych lub dietetycznych skutkuje opornością na insulinę, skłoniło wielu badaczy do spekulacji, że inhibitory mTORC1 mogą poprawić tolerancję glukozy i chronić przed cukrzycą typu 2. Paradoksalnie jednak przewlekłe farmakologiczne hamowanie mTORC1 przy użyciu rapamycyny ma odwrotny skutek, powodując oporność na insulinę i upośledzoną homeostazę glukozy (Cunningham i in. 2007).

3.2 mTOR w otyłości

Wiele badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich dwóch dekad ujawnia także rolę mTOR w promowaniu tworzenia adipocytów i syntezy lipidów w odpowiedzi na spożywanie pokarmów i insulinę. mTORC1 promuje adipogenezę i wzmocnioną lipogenezę w hodowli komórkowej oraz u myszy z nokautem adipocytów (Ad-RapKO) prezentującymi lipodystrofię i stłuszczenie wątroby (Lee i in., 2017). Natomiast utrata aktywności mTORC2 w adipocytach powoduje oporność na insulinę z powodu zmniejszonej aktywności Akt. Wykazano również, że mTORC2 promuje lipogenezę w wątrobie, co sugeruje ogólną rolę mTORC2 w syntezie lipidów. Zatem zarówno mTORC1, jak i mTORC2 odgrywają ważną rolę w wielu aspektach funkcji adipocytów i metabolizmu lipidów, a zaburzenie funkcjonowania tworzonego przez nie szlaków odgrywa istotną rolę w rozwoju nadwagi i otyłości (Haissaguerre i in. 2014).

3.3 mTOR w układzie immunologicznym

System odpornościowy jest kolejnym układem, w którym sygnalizacja mTOR pełni istotne funkcje. Aktywacja mTOR jest niezbędna do produkcji cytokin oraz migracji neutrofilii i komórek tucznych. W monocytach hamuje produkcję prozapalnej cytokiny IL-12 oraz aktywuje wytwarzanie przeciwzapalnej IL-10. mTOR determinuje także aktywację limfocytów T, których proliferacja i ekspansja stanowią ważną część odpowiedzi immunologicznej. Farmakologiczne hamowanie szlaku mTOR przez rapamycynę powoduje silnie immunosupresyjne działanie, co wykorzystuje się między innymi w transplantologii, gdzie rapamycynę stosuje się w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepów. Rozregulowana sygnalizacja mTOR może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (Dazert i Hall 2011).

3.4 mTOR w rozwoju nowotworów

Jak wspomniano powyżej kinaza mTOR pełni istotną rolę w procesach nowotworzenia. Nadmierna jej aktywacja znacząco przyczynia się do inicjacji i rozwoju licznych nowotworów. Jednym z inhibitorów szlaku kinazy mTOR jest białko kodowane przez gen supresorowy *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), które blokuje konwersję PIP2 do PIP3 (Hey N. i in., 2004). Mutacje inaktywujące w obrębie tego genu należą do jednych z najczęściej stwierdzanych aberracji w komórkach nowotworowych. Opisano je między innymi w czerniaku, glejaku, raku piersi czy raku prostaty (Pópulo H., i in. 2012). Wykazano również, że dysregulacja i nadmierne pobudzenie szlaku PI3K-Akt-mTOR odgrywa znaczącą rolę w onkogenezie. Nadekspresję białek tej ścieżki sygnału wewnątrzkomórkowego potwierdzono w licznych typach nowotworów litych m.in. raku piersi, jajnika, żołądka, nerki, raku wątrobowokomórkowym (Pópulo H., i in. 2012) oraz w chorobach onkohematologicznych, takich jak: ostra białaczka szpikowa, chłoniak, ziarnica czy szpiczak plazmocytowy (Teachey D. i in. 2009).

Rapamycyna oraz jej analogi ewerolimus i temsirolimus, działające jako inhibitory kinazy mTOR, zostały zatwierdzone przez FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu niektórych typów nowotworów, w tym raka nerkowokomórkowego i chłoniaka.

3.5 mTOR w stwardnieniu guzowatym

Kolejną z chorób, w której patogenezie ma znaczenie kinaza mTOR jest stwardnienie guzowate (SG). Choroba ta jest uwarunkowana genetycznie i jest związana z mutacją w genach TSC1 i TSC2, kodujących kompleks białkowy hamartyny z tuberyną. Stosowanie miejscowe rapamycyny spowodowało poprawę u 17 z 23 pacjentów z SG a zastosowanie ewerolimusa (analogu rapamycyny)

u 75% pacjentów pediatrycznych spowodowało przynajmniej 30% redukcję wielkości guzów (Debkowska i Jozwiak 2015).

3.6 Rola mTOR w ośrodkowym układzie nerwowym

Sygnalizacja mTOR odgrywa również istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu OUN. Odpowiada za stymulację syntezy białek co wzmacnia siłę synaptyczną, wspomaga procesy nauki i tworzenia pamięci. Sygnalizacja mTOR jest również zaangażowana w regulację wzrostu aksonów, rozwój drzewa dendrytycznego, inicjację procesu maleinizacji oraz neurogenezę (Dazert i Hall 2011). Zaburzenie funkcjonowania kinazy mTOR niesie więc za sobą poważne konsekwencje takie jak rozwój chorób neurodegeneracyjnych czy zaburzenia pamięci i uczenia się.

3.7 mTOR w chorobach neurodegeneracyjnych

Aktywacja szlaku kinazy mTOR poprzez rolę w kontrolowaniu procesu autofagii, może odpowiadać za rozwój chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy płasawica Huntingtona. Choroby te charakteryzują się nagromadzeniem toksycznych agregatów białkowych, które przy nieprawidłowej degradacji prowadzą do uszkodzenia neuronów, a ostatecznie śmierci komórki. Wykazano, że hamowanie mTORC1 za pomocą rapamycyny sprzyja autofagicznej degradacji białek i zmniejsza nasilenie neurodegeneracji. Zastosowanie rapamycyny w chorobie Alzheimera znacznie obniża ilość β -amyloidu oraz zapobiega nieprawidłowej fosforylacji wewnątrzkomórkowej białka Tau dzięki czemu łagodzi deficyty poznawcze oraz zaburzenia pamięci, które występują w tej chorobie (Dazert i Hall; Perycz i in. 2007). Z kolei w chorobie Parkinsona rapamycyna hamuje ekspresję białka RTP801, którego nadmiar w przebiegu choroby doprowadza do śmierci komórek dopaminergicznych w istocie czarnej mózgu (Perycz i in. 2007).

3.8 mTOR w plastyczności synaptycznej, uczeniu się i formowaniu pamięci

U podstaw pamięci zarówno krótkoterminowej jak i długoterminowej oraz związanej z nią plastyczności synaptycznej leży synteza białek, a kinaza mTOR jest silnie zaangażowana w regulację tego procesu. W komórkach nerwowych w wyniku odpowiedniej aktywacji zachodzi proces długotrwałego wzmocnienia - LTP (*ang. long-term potentiation*) i osłabienia synaptycznego – LTD (*ang. long-term depression*). Kinaza mTOR reguluje lokalną syntezę białek w okolicy synaps, a jej aktywność jest niezbędna dla zaistnienia długotrwałych form LTP (*ang. long lasting long-term potentiation*, L-LTP) w hipokampie, czuli strukturze mózgu ściśle związanej w pamięcią i procesami uczenia się (Perycz i in. 2007).

3.9 mTOR w schizofrenii

W ostatnim czasie publikowanych jest coraz więcej badań, które wykazują, że dysregulacja szlaku mTOR może być kluczowym mechanizmem w łańcuchu zdarzeń prowadzących do rozwoju schizofrenii. Jest to związane z zaburzeniem genu, który koduje wszechobecne białko DISC1 zaangażowane w neurogenezę, migrację neuronów, rozwój aksonów, dendrytów oraz tworzenie synaps. Co ciekawe, DISC1 odgrywa kluczową rolę w neuroprzekaznictwie dopaminy (neuroprzekaznika, którego zaburzone uwalnianie występuje w schizofrenii). Zatem zakłócenie aktywności DISC1 powoduje zachowanie podobne do schizofrenii, co wiąże się ze zwiększoną aktywnością Akt, nadmierną aktywacją sygnalizacji mTOR i obniżoną autofagią. W świetle tych faktów stosowanie inhibitorów mTOR i induktorów autofagii jako wczesnej interwencji terapeutycznej staje się uzasadnione (Ryskalin i in. 2018).

4. Podsumowanie i wnioski

mTOR odgrywa znaczącą rolę w regulowaniu wielu ważnych procesów życiowych oraz reguluje prawie wszystkie aspekty metabolizmu, zarówno na poziomie komórkowym jak i całego organizmu. W ciągu ostatnich kilku lat szlak kinazy mTOR został lepiej poznany, a rozległe badania genetyczne i farmakologiczne naukowców na całym świecie pogłębiły wiedzę na temat jego funkcjonowania, regulacji oraz deregulacji. Zaburzenia szlaku mTOR w wielu różnych procesach chorobotwórczych powoduje, że rapamycyna i jej analogi stanowią potencjalnie atrakcyjną formę farmakologicznej terapii licznych jednostek chorobowych takich jak stwardnienie guzowate, choroby

neurodegeneracyjne, schizofrenia, ale również cukrzyca, otyłość czy nowotwory. Wciąż wiele mechanizmów pozostaje jednak niewyjaśnionych. Istotne jest więc ciągle poszerzanie wiedzy na temat sygnalizacji mTOR w celu odblokowania pełnego potencjału terapeutycznego tej niezwyklej ścieżki.

5. Piśmiennictwo

- Calne RY, Collier DS, Lim S i in. (1989) Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 2: 227.
- Cunningham JT, Rodgers JT i in. (2007) mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 α transcriptional complex. *Nature* 450(7170): 736.
- Dazert E, Hall MN (2011) mTOR signaling in disease. *Current Opinion in Cell Biology* 23: 744-755.
- Dennis PB, Jaeschke A, Saitoh M i in. (2001) Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor. *Science* 294: 1102-1105.
- Dębkowska AE, Józwiak S (2015) Dysregulacja szlaku mTOR i rola rapamycyny i jej analogów w leczeniu chorób neurologicznych. *Child Neurology* 24(48): 9-13.
- Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC i in. (2006) Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC α , but not S6K1. *Developmental Cell* 11: 859-871
- Haissaguerre M, Saucisse N, Cota D (2014) Influence of mTOR in energy and metabolic homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology* 397(1-2): 67-77.
- Hay N, Sonenberg N (2004) Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development* 18(16): s. 1926-1945.
- Kim, Do-Hyung, i in. (2002) mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 110.2: 163-175.
- Lee PL, Jung SM, Guertin DA (2017) The complex roles of mechanistic target of rapamycin in adipocytes and beyond. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 28(5): 319-339.
- Lipton JO, Sahin M. (2014) The neurology of mTOR. *Neuron* 84(2): 275-291.
- Pause A, Arnim GJ i in. (1994) Insulin-dependent stimulation of protein synthesis by phosphorylation of a regulator of 5'-cap function. *Nature* 371.6500: 762.
- Peterson RT, Schreiber SL i in. (1998) Translation control: connecting mitogens and the ribosome. *Current Biology* 8(7): 248-250.
- Perycz M, Świech Ł i in. (2007) mTOR w fizjologii i patologii układu nerwowego. *Postępy Biologii Komórki* 34(3): 511-512.
- Pópulo H, Lopes JM, Soares P (2012) The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 13: 1886-1918.
- Ryskalin L, Limanaqi F, Frati A i in. (2018) mTOR-related brain dysfunctions in neuropsychiatric disorders. *International journal of molecular sciences* 19(8): 2226.
- Saxton RA, Sabatini DM (2017) mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 168.6: 960-976.
- Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM (2010). Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Molecular cell* 40(2): 310-322.
- Teachey D, Grupp S, Brown V (2009) mTOR Inhibitors and Their Potential Role in Therapy in Leukemia and Other Haematologic Malignancies. *British Journal of Haematology* 145 (5): 569-580.

8. Płodowy zespół alkoholowy- podstawowe objawy i rozpoznanie u dzieci, których matki spożywały alkohol w czasie ciąży

Fetal alcohol syndrome - basic symptoms and diagnosis in children whose mothers consumed alcohol during pregnancy

Małgorzata Łopatyńska-Mazurek⁽¹⁾, Paweł Grochecki⁽¹⁾, Joanna Filarowska⁽¹⁾,
Małgorzata Łupina⁽¹⁾, Gabriela Bielecka-Papierz⁽²⁾, Ewa Gibuła-Tarłowska⁽¹⁾,
Ewa Kędzierska⁽¹⁾, Jolanta Kotlińska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Jolanta Kotlińska

Małgorzata Łopatyńska-Mazurek: gosia.lopатыnska@gmail.com

Słowa kluczowe: FAS, zaburzenia neurobehawioralne, alkohol etylowy

Streszczenie

Pomimo dużej świadomości społecznej spożywanie alkoholu przez kobiety ciężarne wciąż jest powszechne. Skutki picia podczas ciąży są nieodwracalne, a poważne konsekwencje neurodegeneracyjne towarzyszą dzieciom przez całe ich życie. U dzieci z płodowym zespołem alkoholowym najbardziej narażony na toksyczne działanie etanolu jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Stopień uszkodzenia układu nerwowego i wielkość występowania wtórnych zaburzeń jest inna u każdego dziecka i zależy od wielu czynników, m.in. od ilości i częstotliwości picia oraz od okresu ciąży, podczas którego spożywany był alkohol. W zależności od fazy rozwoju dziecka również zaburzenia są różne. Początkowo przez pierwsze trzy lata życia dotyczą głównie osłabionego rozwoju fizycznego, z biegiem lat coraz bardziej wyraźne stają się skutki uszkodzenia układu nerwowego, które dotyczą zaburzeń poznawczych, pamięci, koncentracji, uwagi i emocji. Wysoce istotna jest więc wczesna (najlepiej do 6 roku życia) i dokładna diagnostyka oraz podjęcie strategii terapeutycznej, która dotyczy całej rodziny, dostosowuje wymagania szkolne do dziecka oraz ustabilizuje środowisko, w którym przebywa dziecko z FAS.

1. Wstęp

Etanol (EtOH) jest najpowszechniejszą substancją o silnym działaniu teratogennym u ludzi. Oznacza to, iż powoduje on szereg zaburzeń podczas rozwoju płodu, które prowadzą do poważnych wad wrodzonych. Problem sięgania po alkohol przez kobiety ciężarne jest coraz częstszy pomimo rosnącej świadomości wśród społeczeństwa, a dane statystyczną są alarmujące. W 2005 roku badanie przeprowadzone przez PBS na zlecenie PARPA (Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych) wykazało, że co piąta kobieta (w wieku 18-40 lat) sięgała po alkohol w czasie ciąży. Alkohol etylowy sam w sobie jest substancją szkodliwą, natomiast u kobiet w ciąży istnieją dodatkowe przyczyny obniżonego progu toksyczności alkoholu, którą jest to m.in. mniejsza ilość wody w organizmie, zmieniona farmakokinetyka, spowolniony metabolizm przez obniżenie aktywności enzymów wątrobowych i żołądkowych, które metabolizują etanol oraz wolniejszy wskaźnik eliminacji u płodu. Z tego powodu dochodzi do kumulacji etanolu w płynie owodniowym i przedłużonej ekspozycji płodu na toksyczne działanie alkoholu etylowego (Gupta i in. 2016).

Prenatalna ekspozycja na alkohol (PAE) prowadzi do poważnych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), całego mózgu, ale również i szeregu uszkodzeń narządów wewnętrznych. Zmiany te mogą być widoczne zaraz po urodzeniu, w okresie wczesnej młodości, a także w wieku dorosłym. Dzieci matek, które spożywały alkohol w czasie ciąży wykazują wiele zaburzeń fizycznych, neurologicznych, behawioralnych, i poznawczych w różnym stopniu. Stanowią one

szeroką gamę objawów określanych jako Spektrum Płodowych Zaburzeń Alkoholowych (FASD). W najcięższych przypadkach zaburzenia te składają się na zespół wad rozwojowych określanych jako FAS (Lovinger i in.1990). Celem tego artykułu jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat diagnostyki oraz objawów płodowego zespołu alkoholowego.

2. Opis zagadnienia

Termin FASD (*ang. fetal alcohol spectrum disorders*) oznacza całe szerokie spektrum różnych zaburzeń rozwojowych i został użyty do podkreślenia ciągłych skutków prenatalnej ekspozycji na alkohol. Jest pojęciem ogólnym w skład, którego wchodzi inne, bardziej szczegółowo definiowane zaburzenia. Wyróżnia się zatem płodowy zespół alkoholowy (FAS- *ang. fetal alcohol syndrome*), częściowy płodowy zespół alkoholowy (pFAS- *ang. partial fetal alcohol spectrum*), zaburzenie neurorozwojowe związane z alkoholem (ARND- *ang. alcohol related neurodevelopmental disorder*) oraz wady wrodzone związane z alkoholem (ARBD- *ang. alcohol related birth defects*). Wszystkie te zaburzenia mają wspólną etiologię - spożywanie alkoholu w czasie ciąży (Dörrie i in.2014).

Termin FAS został po raz pierwszy użyty i wprowadzony do medycznej terminologii dopiero w 1973 roku przez amerykańskich naukowców- K.L. Jones'a i D.W. Smith'a. Określili oni tym terminem zespół nieprawidłowości, które występują u dzieci matek spożywających alkohol podczas ciąży. Pierwotnie sądzono, że powodem ujawniających się defektów u noworodków jest niedożywienie. Jednakże Jones i Smith zauważyli, że charakterystyczne dla FAS deformacje nie występują u dzieci innych niedożywionych matek. Opracowali, więc trzy główne grupy nieprawidłowości spotykanych u dzieci z FAS-em:

- Prenatalne i postnatalne spowolnienie fizycznego rozwoju, co wyrażało się przez długość i masę ciała oraz obwód głowy
- nieprawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego oraz upośledzenie funkcjonowania intelektualnego i społecznego
- zespół ściśle określonych anomalii twarzy wraz z bardziej zmiennymi nieprawidłowościami w budowie serca i kończyn (Jones i Smith 1973).

Opracowane wówczas przez badaczy kryteria diagnostyczne, do dziś zawierają tę samą triadę czynników klinicznych, choć są ciągle udoskonalane. Do zaproponowanych przez Jones'a i Smith'a czynników został dołączony jeszcze jeden- historia spożywania alkoholu podczas ciąży. Obecnie do najczęściej stosowanych i rozpowszechnionych standardów diagnozy FASD w tym FAS na całym świecie należą kryteria zaproponowane przez: Institute of Medicine /IOM (Hoyme i in.2005); 4-Digit Code (Astley i Clarren 2000) oraz Canadian Guidelines (Chudley i in. 2005). Wszystkie powyższe standardy diagnostyczne zakładają, iż należy stwierdzić występowanie nieprawidłowości we wszystkich trzech kategoriach charakteryzujących FAS oraz udokumentować spożywanie alkoholu przez matkę w trakcie trwania ciąży. Nie mniej jednak, badania diagnostyczne wymagają od badaczy dużej dokładności i doświadczenia, ze względu na podobieństwa występujące pomiędzy FAS-em, a innymi jednostkami chorobowymi. Przed zdiagnozowaniem FAS konieczne jest wykluczenie takich chorób jak: zespół Corneli de Lange, zespół Williama, mózgowo porażenie dziecięce oraz autyzm. Należy pamiętać, iż u dzieci z FAS może pojawić się wiele nieprawidłowości z każdej kategorii, chociaż nie zawsze będą one występować w takim samym zestawie i w takim samym stopniu, dlatego szczegółowa i dokładna diagnostyka są niezbędne, a jednocześnie bardzo trudne (Horecka-Lewitowicz i in.2013).

3. Przegląd literatury

Płodowy zespół alkoholowy jest najcięższą formą wad wrodzonych, wywołanych na skutek spożywania alkoholu etylowego przez ciężarne matki. Dzieci z FAS obarczone są całym szeregiem poważnych, wrodzonych zaburzeń i deficytów. Zaburzenia te obejmują zmiany fenotypowe, neuronalne, poznawcze, kognitywne, ale również zaburzenia struktury mózgu oraz uszkodzenia innych narządów wewnętrznych.

3.1 Malformacje w obrębie twarzoczaszki

W alkoholowym zespole płodowym charakterystyczne jest występowanie specyficznych dla tego zespołu dysmorfii twarzy. Zaliczane są do nich (Horecka-Lewitowicz i in.2013):

- Skrócone szpary powiekowe poprzez występowanie zmarszczki nakątnej, co sprawia wrażenie szerokiej nasady nosa;
- Wolniejszy rozwój środkowej części twarzy, co powoduje spłaszczenie jej i obniżenie grzbietu nosa;
- Spłaszczona lub słabo zaznaczona rynienka podnosowa;
- Wąska górna warga;
- Opadająca jedna lub dwie powieki;
- Krótki zadarty nos;
- Zniekształcenie płata usznego;
- Małożuchwie

Powyższe nieprawidłowości w budowie twarzoczaszki widoczne są u ponad połowy dzieci z FAS. Dla rozpoznania FAS potrzeba stwierdzenia, co najmniej dwóch, wyraźnych cech z powyższej listy. Z upływem lat mogą one stawać się coraz mniej zauważalne, dlatego istotne jest by prowadzić obserwacje między 2, a 10 rokiem życia dziecka (Chudley i in. 2005).

3.2 Zaburzenia OUN

Alkohol etylowy jest określany teratogenem neurobehawioralnym (Klecka 2004). Oznacza to, że powoduje trwałe uszkodzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u dziecka, którego matka spożywała alkohol w czasie ciąży. Dzieje się tak ponieważ układ nerwowy powstaje na samym początku ciąży (podczas pierwszych 4 tygodni ciąży kształtowana jest cewa nerwowa) i rozwija się przez cały czas jej trwania. Etanol powoduje więc szereg poważnych zmian zarówno w strukturze jak i w funkcjonowaniu mózgu oraz prowadzi do uszkodzenia funkcji poznawczych, neuronalnych i behawioralnych. Wszystkie wymienione poniżej zaburzenia, wynikają ze strukturalnego uszkodzenia różnych części mózgu. Do najczęściej wymienianych przez badaczy zaburzeń neurologicznych należą zatem:

- Zaburzenia motoryki, problemy z utrzymaniem równowagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej. Wynikają z uszkodzenia struktury mózdzku, odpowiedzialnego za koordynację ruchów, utrzymanie równowagi, napięcie mięśniowe oraz ruchy gałek ocznych.
- Trudności z poczuciem własnego ciała w przestrzeni, zrozumieniem kierunków, nieprawidłowe odczucia wzrokowe, dotykowe, słuchowe, smakowe, węchowe
- Zaburzenia uwagi i koncentracji .
- Trudności z uczeniem się, gromadzeniem i wykorzystywaniem informacji, tworzeniem skojarzeń, przypominaniem informacji, częste zapominanie. Wynikają z uszkodzenia struktury hipokampa, odpowiedzialnego za procesy uczenia się i pamięci.
- Zaburzenia funkcji pamięci bezpośredniej, integracji zdobytych wiadomości. Trudności w zrozumieniu pojęć abstrakcyjnych m.in.: matematycznych, czasu, pieniądza, odległości. Wynikają z uszkodzenia ciała modzelowatego, które odpowiada za współpracę pomiędzy półkulami.
- Kłopoty z planowaniem, organizacją, rozwiązywaniem problemów, przewidywaniem, uczeniem się na błędach, oceną sytuacji, działaniem impulsywne, nie zważanie na konsekwencje. Wynikają z uszkodzenia płatów czołowych, które kontrolują procesy wykonawcze, impulsy oraz osady.
- Trudności komunikacyjne, opóźniony rozwój mowy, problemy z używaniem języka w bardziej skomplikowanych kontekstach, dosłowne rozumienie pojęć, brak zrozumienia żartów, niezrozumienie intonacji językowej i emocjonalnej (smutek, radość, złość, twierdzenie, pytanie, rozkaz) (Pachalska i Kaczmarek 2007).

W związku z powyższym zaburzenia osób z FAS można podzielić na dwa typy: pierwotne i wtórne. Pierwotne zaburzenia to wady i deficyty wrodzone, związane bezpośrednio z uszkodzeniem OUN, są to więc wymienione wcześniej uszkodzenia struktur mózgowych oraz OUN. Wtórnymi natomiast, są zaburzenia, z którymi dziecko nie przychodzi na świat, a są konsekwencją zaburzeń pierwotnych. Możemy do nich zaliczyć problem z zapamiętywaniem informacji co przekłada się na kłopoty z pamięcią, trudności w nauce, powtarzanie klas, niezrozumienie treści, upośledzone myślenie abstrakcyjne itd. Istotne jest, że odpowiednie podejście do problemu, zrozumienie i terapia są w stanie zniwelować prawie wszystkie zaburzenia wtórne.

Ponieważ wzorce narażenia na alkohol etylowy są bardzo zmienne i zazwyczaj towarzyszą im inne czynniki ryzyka rozwoju, ustalenie jednego profilu zaburzeń neurokognitywnych u dzieci z FAS jest niemożliwe (Dörrrie i in. 2014). W niektórych przypadkach system połączeń synaptycznych w mózgu jest całkowicie dysfunkcyjny i powoduje nieprawidłową pracę receptorów prowadząc do nieodwracalnych postnatalnych uszkodzeń mózgu utrzymujących się przez całe życie, podczas gdy w innych przypadkach zmiany te są możliwe do uniknięcia lub złagodzenia.

3.3 Spowolniony rozwój fizyczny

Zaburzenia w prawidłowym rozwoju fizycznym są kolejną cechą diagnostyczną płodowego zespołu alkoholowego. Dzieci z FAS charakteryzują się niedoborem masy i długości ciała co stwierdza się po urodzeniu (najczęściej poniżej 3go centyla). Tempo wzrostu również jest opóźnione, a dzieci z FAS w pierwszych latach życia osiągają zwykle tempo przyrostu długości ciała równe 60% normy. Natomiast masa ich ciała jest o około 33% mniejsza od masy ciała zdrowych rówieśników (Horecka-Lewitowicz i in. 2013).

3.4 Zaburzenia innych narządów i układów

W przebiegu FAS nieprawidłowo funkcjonują również inne narządy w tym narząd wzroku i słuchu. Dzieci z FAS częściej niż zdrowi rówieśnicy cierpią na zezę, opadanie powiek, zaburzenia w obrębie siatkówki oraz hipoplazję nerwu wzrokowego. Występować może również ośrodkowe uszkodzenie słuchu, definiowane jako niepełne wykorzystanie słyszanego sygnału dźwiękowego przy prawidłowym jego odbiorze w strukturach obwodowych. Pojawiają się wówczas problemy z lokalizacją źródła dźwięku, różnicowaniem dźwięku oraz rozpoznawaniem wzorców dźwiękowych utrwalonych wcześniej w pamięci słuchowej (Klecka 2004). Bardzo częste dla dzieci z FAS, bo nawet w 40% przypadków są wady serca. Pojawiają się również zaburzenia w obrębia układu kostnego takie jak klindodaktylia- łukowaty piąty palec u ręki), skrócenie piątego palca stóp i dłoni, częste skrzywienia kręgosłupa czy kurza lub lejowata klatka piersiowa, jak również deformacja małych stawów rąk oraz nieprawidłowe bruzdy dłoniowe (Horecka-Lewitowicz i in. 2013), a nawet rozszczep kręgosłupa u 3% dzieci z FAS (Klecka M 2004). Często występują również poważne zmiany w obrębie układu moczowo-płciowego, gdzie najczęstsze z nich to niedorozwój nerek (zdwojenie nerek, wodonercze) i wady anatomiczne pęcherza moczowego, a u aż 46% dzieci występuje deformacja genitaliów (Klecka 2004; Horecka-Lewitowicz i in. 2013).

Zaburzenia neurobehawioralne w zależności od wieku

Zaburzenia poznawcze widoczne są u dzieci z FAS już od 1go dnia życia. Prawidłowe ich rozpoznanie pozwala na szybszą diagnozę, a co za tym idzie również szybkie rozpoczęcie terapii. W zależności od wieku dziecka, zaburzenia te mogą się nieco różnić. W okresie od urodzenia do 3go roku życia zauważa się: niespokojny sen (sen płytki i skrócony), brak lub osłabiony odruch ssania, powolny i niewystarczający przyrost masy i długości ciała, wzmożoną płacliwość, nadwrażliwość na dźwięki i światło, problemy z nauką siadania, raczkowania, chodzenia, poznawania mowy oraz zaburzenie odruchu przywiązania (Horecka-Lewitowicz i in. 2013). U dzieci w wieku przedszkolnym obserwuje się przede wszystkim nadmierną ruchliwość. Dzieci te wykazują często niezgrabność ruchową oraz zaburzenia koncentracji i uwagi. Poza tym zaburzenia łaknienia oraz pragnienia. Nadal występuje niedobór masy i długości ciała oraz zaburzenia odruchu przywiązania. W wieku wczesnoszkolnym najbardziej widoczne są problemy z nauką i zapamiętywaniem. Dzieci z FAS mają problem z przyswojeniem podstaw matematyki, liczenia, nauką czytania, składania wyrazów. W tym właśnie okresie ujawniają się pierwsze zaburzenia ze zrozumieniem pojęć abstrakcyjnych tj. odległości, czasu, wartości pieniędzy czy orientacji w przestrzeni. Nadal występują problemy

z koncentracją i uwagą, ponadto dochodzi jeszcze brak motywacji i chęci do nauki. Niepokojące są również duże trudności z adaptacją do środowiska, problemy z nawiązaniem relacji z rówieśnikami, pojawia się duża niestabilność emocjonalna, nadmierna ekspresja emocji w tym złości oraz zachowania niekontrolowane. W wieku dojrzewania problemy emocjonalne znacznie się nasilają, dalej występują trudności w nauce i kontaktach społecznych z rówieśnikami. Natomiast w tym okresie następuje złagodzenie dysmorfii oraz znaczny przyrost masy ciała. Dorosłe osoby z FAS mają przede wszystkim znaczne problemy z organizacją i planowaniem, rozwiązywaniem problemów, brakiem motywacji i konsekwentnym działaniem, często więc pozostają niezatrudnione. Równie często stwierdza się też upośledzenie umysłowe, średnio wartość IQ u osób z FAS mieści się w przedziale od łagodnego upośledzenia umysłowego do średniego zakresu (Dörrie i in.2014). Dorosłe osoby z FAS mają problemy z funkcjonowaniem w społeczeństwie przez trudności w kontaktach interpersonalnych. Mają też większą skłonność do zaburzeń psychicznych, problemów z prawem oraz uzależnień.

3.5 Główne założenia terapeutyczne

Ze względu na różnorodną konfigurację zaburzeń u dzieci z FAS, nie istnieje jedna słuszna metoda terapii. Podstawą jest wczesne rozpoznanie choroby oraz indywidualne podejście do każdego pacjenta. Jest to bardzo istotne, gdyż może zapobiegać przynajmniej niektórym z wtórnych efektów spożywania alkoholu podczas ciąży, a to z kolei może w znacznym stopniu ograniczyć teratogenne działanie etanolu.

Właściwa opieka nad dzieckiem z FAS obejmuje zarówno pomoc kliniczną, jak i długotrwałą, wieloaspektową terapię wymagającą współpracy psychologa lub psychoterapeuty, pedagoga, logopedy, fizjoterapeuty oraz przede wszystkim rodziców lub opiekunów dziecka.

Ze względu na występowanie wad wielonarządowych konieczne są rutynowe kontrole oraz konsultacje u lekarzy specjalistów np.: kardiologiczne- część dzieci z FAS jest obciążona wadami serca, dlatego jak najwcześniej powinno się wykonać badanie echokardiograficzne serca, nefrologiczne- u każdego noworodka, u którego podejrzewany jest FAS należy wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej z dokładną oceną nerek, neurologiczne- gdy występują nieprawidłowe odruchy neurologiczne, opóźniony rozwój psychoruchowy i drgawki, otolaryngologiczne- dzieci z FAS wymagają poszerzonej diagnostyki audiologicznej (badania słuchu), gdyż znacznie częściej niż u zdrowych dzieci występuje u nich niedosłuch, okulistyczne oraz konsultacje ortopedyczna- ze względu na częste skrzywienia kręgosłupa.

Podstawowym celem terapii dzieci z FAS jest stymulacja ich rozwoju oraz minimalizowanie skutków prezentowanych przez nie zaburzeń. Istnieją trzy główne założenia strategii terapeutycznej dzieci z FAS, które obejmują działania w kierunku poprawy zdrowia fizycznego, psychicznego i funkcjonowania społecznego dziecka: skupienie się na restrukturyzacji otoczenia, wzmocnienie umiejętności uczenia się i zachowaniu stałości w najbliższym otoczeniu dziecka (Weiner i Morse, 1998). Obecnie w pracy z dziećmi stosuje się różne metody np. metodę określoną jako „metoda ośmiu kroków”:

- Konkretność- do dzieci z zespołem FAS należy mówić używając konkretnych słów, a unikać słów o podwójnym znaczeniu, aluzji itp.
- Stałość- dzieci z zespołem FAS funkcjonują najlepiej w środowisku, w którym wprowadza się mało zmian.
- Powtarzanie- dzieci z FAS charakteryzują się tzw. krótką pamięcią, zapominają o rzeczach, które chcą zapamiętać, jak również o informacjach, które zostały wyuczone i nie były używane przez jakiś czas. Jeśli informacja ma pozostać na dłużej, musi być powtórnie uczona i regularnie powtarzana.
- Rutyna- regularne czynności, które nie zmieniają się każdego dnia, będą łatwiejsze do przyswojenia przez dziecko z zespołem FAS
- Prostota- należy pamiętać o zasadzie „krótko i zwięźle”.
- Szczegółowość- należy mówić dokładnie to, co ma się na myśli, pamiętając

- Zasady- Zasady są bardzo ważne i sprawiają, że świat wokół dziecka z FAS zaczyna nabierać sensu. Dziecko z FAS osiąga sukcesy wtedy, gdy świat wokół niego jest uporządkowany i stały.
- Nadzór- Z powodu trudności w rozwoju poznawczym dzieci z zespołem FAS zachowują się naiwnie w codziennych sytuacjach. Aby móc rozwinąć nawyki właściwego zachowania, wymagają nieustannego nadzoru, jak dzieci młodsze (Hryniewicz 2007; Klecka i Janas-Kozik 2009).

4. Podsumowanie i wnioski

Każda dawka alkoholu przyjmowania w ciąży jest szkodliwa. Nie istnieje minimalne dawka, która byłaby dopuszczalna i bezpieczna dla płodu. Każde z zaburzeń w obrębie mózgu zarówno uszkodzenie struktury, funkcji czy procesu rozwoju i wzrostu, może wiązać się z oddziaływaniem zupełnie różnych dawek. Konsekwencją jest szereg, poważnych, często nieodwracalnych zaburzeń. FAS jest bowiem chorobą nieuleczalną, ale w 100% można jej zapobiegać.

Pomimo dożywotnego wyroku FAS, istnieje wiele rodzajów terapii dla tych osób. Ważna jest jednak wczesna i dokładna diagnostyka oraz indywidualne podejście do każdego dziecka. Ważna jest również współpraca osób z najbliższego otoczenia dzieci tj. rodziców, terapeutów, nauczycieli oraz lekarzy. Dzieci powinny być natomiast otoczone miłością i zrozumieniem oraz objęte wszechstronną opieką i pomocą.

5. Literatura

- Astley SJ, Clarren SK (2000) Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and alcoholism*35(4): 400-410.
- Chudley AE, Conry J, Cook JL. i in. (2005) Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *Cmaj*172(5): 1-21.
- Dörrie, N, Föcker M, Freunschit I i in. (2014) Fetal alcohol spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*23(10): 863-875.
- Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T (2016) An update on fetal alcohol syndrome—pathogenesis, risks, and treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*40(8): 1594-1602.
- Horecka-Lewitowicz A, Lewitowicz P, Adamczyk-Gruszka O i in. (2013) Objawy, przebieg i postępowanie w alkoholowym zespole płodowym. *Studia Medyczne*29(2): 195-198.
- Hoyme HE, May PA, Kalberg WO i in. (2005) A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics*115(1): 39.
- Hryniewicz D (2007) Specyfika pomocy psychologiczno-pedagogicznej dzieciom z FAS. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych.
- Jones K, Smith D (1973) Recognition of the fetalalcoholsyndrome in earlyinfancy. *The Lancet*302(7836): 999-1001.
- Klecka M (2004) Fetalalcoholsyndrome (fas)-alkoholowy zespół płodowy; poalkoholowe dzieci z złożoną niepełnosprawnością. *Dziecko krzywdzone. Teoria, badania, praktyka*3(3): 46-55.
- Klecka M, Janas-Kozik M (2009) Dziecko z FASD: rozpoznania różnicowe i podstawy terapii. WydawnictwoEdukacyjneParpamedia, Warszawa.
- Lovinger DM, White G, Weight FF (1990) Ethanol Inhibition of Neuronal Glutamate Receptor Function. *Annals of medicine* 22(4): 247-252.
- Pachalska M, Kaczmarek BL (2007) Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózguWarsaw PWN.
- Weiner L, Morse BA (1998) Strategie interwencji wobec dzieci z FAS. Uszkodzenia płodu wywołane alkoholem.PARPA Media Warszawa.

9. Metabolomika – przyszłość diagnostyki medycznej

Metabolomics – the future of medical diagnostics

Karolina Anna Mielko

Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska
Opiekun naukowy: dr hab. Piotr Młynarz, prof. nadzw.

Karolina Mielko: karolina.mielko@pwr.edu.pl

Słowa kluczowe: badania metabolomiczne, nauki omiczne, metabolity

Streszczenie

Metabolomika to dziedzina nauki zajmująca się analizą niskocząsteczkowych związków chemicznych, należąca do nauk biologii systemowej. Badania metabolomiczne obejmują dwa rodzaje analiz – analizę celowaną i niecelowaną, która dodatkowo dzieli się na badania metabolomu wewnątrzkomórkowego i zewnątrzkomórkowego. W każdym przypadku porównuje się dwie grupy próbek (referencyjną i badaną). Badanym materiałem mogą być zarówno komórki, mikroorganizmy jak i płyny ustrojowe (krew, mocz, płwocina, etc). Przebieg eksperymentu obejmuje kilka etapów, które mogą być modyfikowane w zależności od doświadczenia. Podstawowymi metodami pomiarów są spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektrometrię mas (MS) sprzężoną z metodami chromatograficznymi (LC, GC) lub elektroforetycznymi rozdzielu substancji. Analiza danych wymaga znajomości metod bioinformatycznych i statystycznych. Badania metabolomiczne mogą być wykorzystane jako narzędzie do wczesnego diagnozowania stanów patologicznych, co może pozwolić na szybsze i skuteczniejsze leczenie chorób lub badania modelowe na wybranych liniach komórkowych.

1. Wstęp

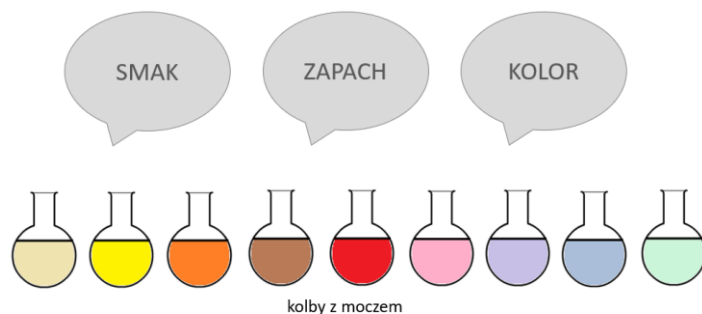
W ostatnich latach bardzo popularne staje się poszukiwanie nowych metod diagnostycznych. Wiele badań skupia się na identyfikacji potencjalnych biomarkerów. Jedną z dziedzin nauki, która ma szansę na wdrożenie analiz do diagnostyki medycznej jest metabolomika. Metabolomika to dziedzina nauki, której celem jest analiza jakościowa i ilościowa niskocząsteczkowych związków chemicznych (o masie poniżej 1,5 kDa). Te niskocząsteczkowe związki, które są wytwarzane w komórce, nazywane są metabolitami, a ich całkowity zbiór metabolomem. W skład metabolomu mogą wchodzić wszystkie związki których biosynteza zachodzi w komórce – mogą to być zarówno kwasy, aminy, aminokwasy, węglowodany, lipidy, jak i hormony oraz nukleozydy (Liu i Locasale 2017).

Pierwsze współczesne badania metabolomiczne przeprowadził w 1971 roku Hornig wraz ze swoim zespołem badawczym. Wykorzystano wtedy chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrię mas do oznaczenia profili metabolicznych próbek moczu i krwi (Horming i in. 1971). W 1998 roku Oliver jako pierwszy wprowadził termin „metabolom” (Oliver i in. 1998). Rok później, w 1999 roku Nicholson zaproponował termin „metabolomika” (Nicholson i in. 1999), który w 2001 roku został zmodyfikowany przez Oliviera Fiehna (Fiehn i in. 2001). Od tego czasu naukowcy coraz częściej przeprowadzają i rozwijają podobne badania, a ilość doniesień i nowych artykułów naukowych rośnie z każdym rokiem. Ten fakt wskazuje na praktyczne możliwości wykorzystania badań metabolomicznych.

Pomysł obserwacji zmian w płynach ustrojowych nie jest nowy, sięga starożytności. Niemiecki lekarz Ulrich Pinder na przełomie XV i XVI wieku stworzył tzw. „koło urynowe”. Był to diagram kołowy na którym umieścił opis właściwości moczu w zależności obserwowanego stanu patologicznego zachodzącego w organizmie (Słowikowska i in. 2016).

Na podstawie analizy zapachu, koloru i smaku moczu diagnozowano choroby (np. cukrzycę) (Rys. 1.). Ten sposób wyznaczania możliwych dysfunkcji organizmu był bardzo żmudny i wymagał ogromnego doświadczenia osoby dokonującej badania (Nicholson i Lindon 2008). Obecnie analizy

moczu i innych płynów ustrojowych odbywają się w dużo szybszy sposób często za pomocą zautomatyzowanych procesów, ale wciąż stanowią podstawę diagnostyki medycznej.

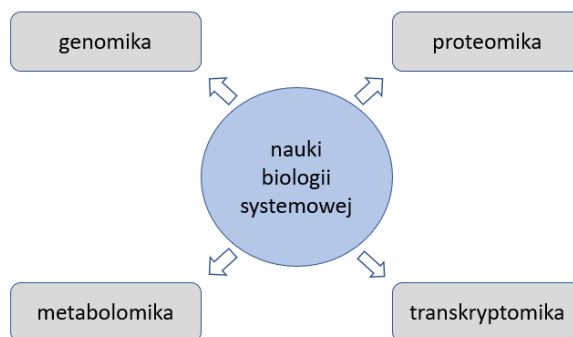


Rys. 1. Analiza moczu w celu identyfikacji chorób (Słowikowska i in. 2016).

2. Opis zagadnienia

2.1 Metabolomika – jedna z nauk biologii systemowej

Metabolomika należy do nauk biologii systemowej i stanowi obok genomiki (nauka zajmująca się badaniami genów), transkryptomiki (nauka zajmująca się badaniem procesów transkrypcji) oraz proteomiki (nauka zajmująca się analizą białek) podstawowe narzędzie stosowane do analiz biochemicznych (Rys. 2.) (Fiehn 2001; Patti, Yanes i Siuzdak 2003; Stobiecki 2009).



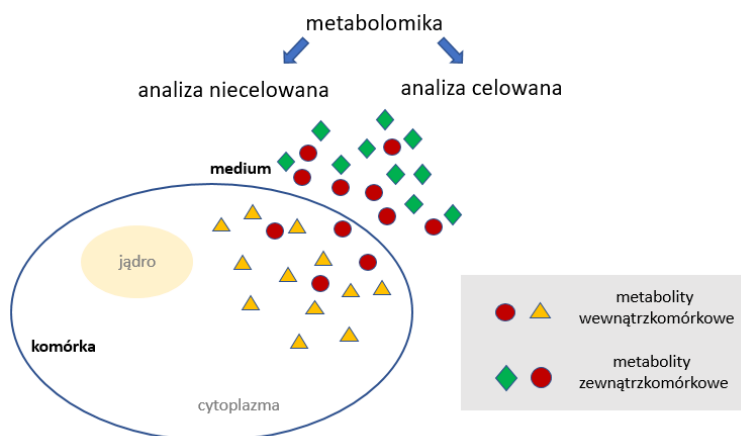
Rys. 2. Nauki biologii systemowej (Fiehn 2001).

Badania metabolomu mogą być wykonywane w różny sposób, w zależności od celu przeprowadzonego eksperymentu. Rozróżnia się dwa rodzaje badań metabolomicznych – analiza celowana i analiza niecelowana (Rys. 3.). Analiza celowana to sposób polegający na badaniu konkretnych metabolitów, dzięki czemu można obserwować zmiany zachodzące w wybranych szlakach biochemicznych. Ten rodzaj analizy to również badania nad konkretną grupą związków o podobnych właściwościach fizykochemicznych (np. aminokwasy, lipidy czy węglowodany). W analizie celowanej wykonywanej za pomocą metody NMR lub MS można wykorzystać metabolity znakowane (całkowicie lub tylko w wybranych pozycjach) izotopem węgla ^{13}C (najczęściej znakowana izotopowo jest glukoza). Niniejsza metoda nosi nazwę analizy strumieni metabolicznych (*ang. flux analysis*) w której „śledzone” są zmiany biochemiczne w określonych szlakach metabolicznych. (Kosmidis i in. 2013, Armitage i Barbas 2014). Drugi rodzaj to analiza niecelowana. W tym przypadku celem analiz jest jakościowe oznaczenie zmian zachodzących w całym metabolomie. Porównanie dotyczy całego profilu metabolomicznego, czyli pełnego zestawu związków, który jest uważany za reprezentację obecnego stanu komórki. W tego rodzaju eksperymentach jedną hipotezą jest założenie, że istnieją różnice pomiędzy analizowanymi grupami związków (Armitage i Barbas 2014).

Warto wiedzieć, że wśród nauk metabolomicznych tworzone są nowe nauki „omiczne”, których nazwy pochodzą od badanej grupy związków – np. lipidomika (zajmująca się badaniem tłuszczów) czy cukromika (zajmująca się badaniem węglowodorów) (Bujak i in. 2015; Kosmides i in. 2013).

Eksperymenty metabolomiczne są różnie definiowane. Wyróżnia się analizę metabolitów wewnątrzkomórkowych (tzw. „metabolomiczny odcisk palca” – *ang. metabolomic fingerprinting*) oraz zewnątrzkomórkowych (tzw. „metabolomiczny odcisk stopy” – *ang. metabolomic footprinting*) (Rys. 3.) (Fairfax, Bluth i Salimnia 2018).

Bardzo ważny jest fakt, że analiza metabolomiczna nie opiera się na obserwacji pojedynczych metabolitów. W tym obszarze stosuje się porównanie całych profili metabolomicznych w danej grupie (Fairfax, Bluth i Salimnia 2018).



Rys. 3. Podział analiz metabolomicznych (Fairfax, Bluth i Salimnia 2018).

3. Przegląd literaturowy

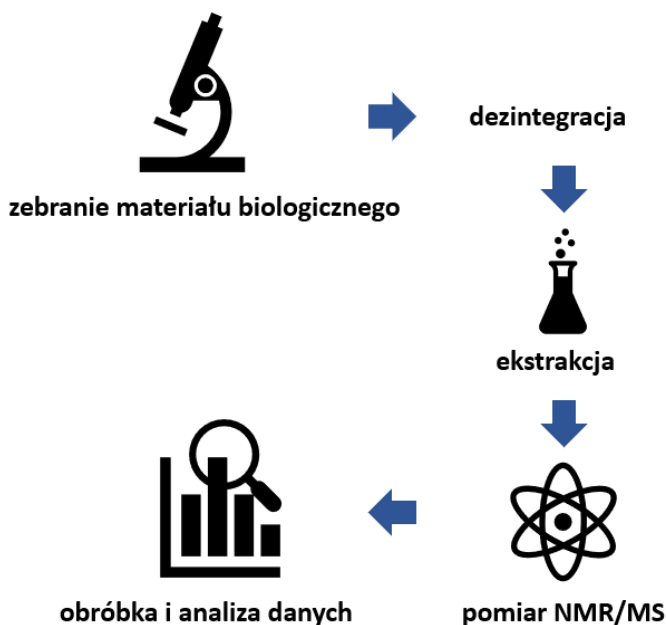
3.1 Metodologia badań metabolomicznych

Każde badanie metabolomiczne składa się z kilku etapów, jednak w zależności od eksperymentu mogą być one modyfikowane. Bardzo ważnym elementem jest wykorzystanie innych dziedzin nauki takich jak chemia analityczna, biochemia i bioinformatyka. Próbkę, biofluidy pochodzące od pacjentów (krew, mocz) mogą być poddawane analizie, na przykład za pomocą metody NMR, bez żmudnego uprzedniego przygotowania (np. użycia procesów ekstrakcji). Natomiast podstawowy przebieg typowego eksperymentu metabolomicznego, w którym analizowane są hodowle komórkowe lub mikrobiologiczne, to w kolejności: zebranie materiału biologicznego, dezintegracja, ekstrakcja, pomiar NMR/MS, obróbka i analiza danych (Rys. 4.) (Varshavi i in. 2016).

Pierwszym i najważniejszym etapem każdego badania metabolomicznego jest zebranie materiału do analiz. Pochodzenie próbek, które mogą zostać poddane badaniu metabolomicznemu jest bardzo różnorodne – mogą to być zarówno płyny ustrojowe ludzi (krew, mocz, ślina), hodowle komórkowe, hodowle mikrobiologiczne, a nawet różnego rodzaju produkty spożywcze (tj. wina czy jaja). W tym sposobie analiz za każdym razem porównuje się dwie grupy próbek. Jedną grupą jest grupa kontrolna/referencyjna (np. osoby zdrowe), a drugą to grupa badana (np. osoby chore).

W przypadku analizy wewnątrzkomórkowych metabolitów niezbędnym etapem eksperymentu jest dezintegracja komórek. Polega ona na zniszczeniu błon i ścian komórkowych, w celu uzyskania zawartości. Istnieje wiele metod dezintegracji (np. dezintegracja mechaniczna, chemiczna, sonifikacja). Dobranie prawidłowej metody dezintegracji pozwala na uzyskanie wysokich stężeń metabolitów wewnątrzkomórkowych. W przypadku analiz metabolitów zewnątrzkomórkowych etap ten jest pomijany. Co więcej istotny wpływ na jakość wyników ma odpowiednio dobrana metoda ekstrakcji. W zależności od potrzeb można analizować grupy

metabolitów – np. polarne lub niepolarne, albo rozdzielić grupy związków, którą chcemy pominąć w naszym eksperymencie. (Kosmides i in. 2013; Varshavi i in. 2016).



Rys. 4. Metodologia badań metabolomicznych (Varshavi i in. 2016).

Podstawowymi metodami pomiarowymi wykorzystywanymi w badaniach metabolomicznych są spektroskopia magnetycznego rezonansu jądowego (NMR – *ang. nuclear magnetic resonance*) oraz spektrometria mas (MS – *ang. mass spectrometry*).

NMR jest to technika spektroskopowa, w której wykorzystuje się zjawisko rezonansu magnetycznego wybranych jąder. Pomiarzy za pomocą metody NMR pozwalają uzyskać informacje o strukturze związku. Najpowszechniej wykorzystywane są pomiary jednowymiarowe jąder ^1H i ^{13}C , jednak w celu zaawansowanych analiz wykonuje się pomiary typu 2D. Każdy sygnał posiada charakterystyczne parametry, które zawierają informacje o strukturze cząsteczki. Są to: przesunięcie chemiczne, multipletowość, stała sprzężenia oraz integrację. Każdy z nich wpływa na jakość i wygląd sygnałów i musi być uwzględniony przy analizie i identyfikacji związków (Hemminga i Visser 2000).

MS jest zaliczana do metod spektrometrycznych. Podstawą tej techniki jest pomiar stosunku masy do ładunku elektrycznego jonów. Każda próbka poddawana jest jonizacji przy użyciu odpowiedniej techniki (np. jonizacja chemiczna, jonizacja elektronowa, elektrorozpylanie etc.), a następnie analizowana za pomocą analizatora mas (np. czasu przelotu, pułapki jonowej, analizatora kwadrupolowego, etc.), skąd trafia do odpowiedniego detektora Ze względu na identyfikację mieszanin związków, bardzo ważne jest zastosowanie technik rozdziału substancji. Z tego powodu MS jest najczęściej połączona jest z chromatografią gazową (GC – *ang. gas chromatography*) lub cieczową (LC – *ang. liquid chromatography*). Jest to metoda bardzo czuła (możliwe oznaczenia związków na poziomie nanomolowym) i bardzo wydajna (Domon i Aebersold 2006)

Każda z wymienionych metod ma swoje wady i zalety, dlatego bardzo ważne jest wykorzystanie obu i stworzenie badań komplementarnych, co pozwala na dokładniejsze analizy. Obie metody mają zastosowanie zarówno w jakościowej jak i ilościowej analizie metabolomu i stanowią nawzajem się uzupełniają (Markley i in. 2017).

W celu eliminacji błędów, w każdym eksperymencie stosuje się standaryzację. Jednakowe przygotowywanie próbek, takie samo pH, stężenie wzorca i buforu, waga lub objętość badanego materiału oraz temperatura, te parametry mają ogromne znaczenie i wpływają na powtarzalność

wyników. Jest to niemiernie ważny element, ponieważ pozwala na otrzymanie wiarygodnych wyników oraz ułatwia analizę i interpretację różnic pomiędzy grupami (Varshavi i in. 2016).

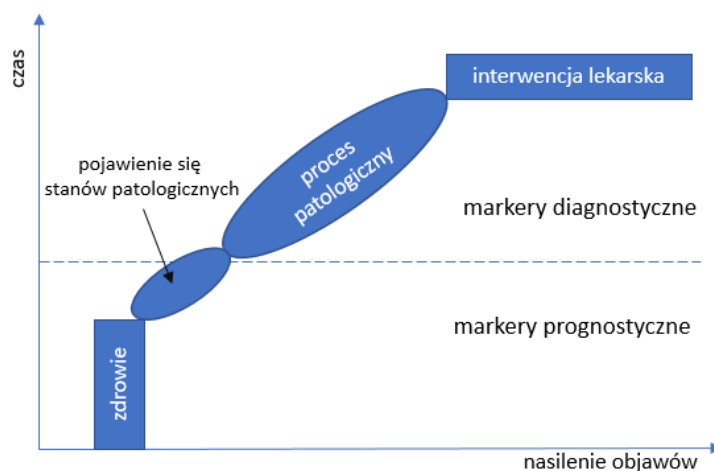
Analiza i obróbka danych wymaga wykorzystania metod bioinformatycznych i statystycznych oraz odpowiednich baz danych. Bardzo przydatne mogą być programy, których funkcje są ciągle rozwijane, dzięki czemu mogą być bardziej praktyczne. Informacje zawarte w bazach danych mogą być niezbędne do analizy sygnałów – to właśnie na ich podstawie często rozstrzyga się jakości identyfikacji konkretnego związku. Najbardziej powszechną bazą danych pomocną w analizie badań metabolomicznych jest *The Human Metabolome Database* (HMDB), w której znajdziemy informację o właściwościach fizykochemicznych związków, a także przykładowe widma NMR czy MS (Wishart i in. 2013).

W celu identyfikacji potencjalnych biomarkerów oraz wizualizacji danych wykorzystuje się metody statystyczne oraz chemometryczne. Podstawową metodą chemometryczną, która jest podstawą dalszych analiz jest analiza głównych składowych (PCA). Jest to metoda nienadzorowana, która pozwala na identyfikację różnic we wszystkich obserwowanych próbkach. Służy ona znalezieniu relacji pomiędzy grupami oraz metabolitów różnicujących obie grupy. W celu opracowania dokładniejszych modeli stosuje się dwie inne metody – metoda częściowych najmniejszych kwadratów (PLS) oraz ortogonalna metoda najmniejszych kwadratów (OPLS). Obie metody są przykładem metod nadzorowanych, które pozwalają na dyskryminację próbek w oparciu o dodatkowy parametr (jakim może być np. wiek, płeć, stan choroby) oraz pozwalają na znalezienie istotnych biomarkerów (Worley i Powers 2013).

3.2 Metabolomika a diagnostyka medyczna

Równowaga układu biologicznego jest wyznacznikiem jego prawidłowego funkcjonowania. To właśnie zaburzenia homeostazy organizmu są początkiem zaburzeń i rozwoju procesu chorobotwórczego. Wykrycie choroby przed pojawieniem się widocznych objawów daje ogromną szansę na skuteczne leczenie.

Rozwój choroby może być związany z uwarunkowaniami genetycznymi, jednak to pojawianie się objawów daje bodziec skłaniający do przeprowadzenia badań. Konsultacje i rozpoznanie choroby to proces wymagający wielu testów diagnostycznych, badań oraz wizyt u lekarzy, dlatego przyjęcie do szpitala i wdrożenie leczenia to proces długotrwały, który może zajmować nawet 10-15 lat. W tym czasie objawy choroby nasilają się, sama choroba się rozwija, co więcej pojawiają się choroby towarzyszące, a szanse na wyleczenie maleją (Rys. 5.). Podstawowe markery diagnostyczne pełnią swoją funkcję w momencie zaobserwowania pierwszych symptomów choroby i mogą służyć w podstawowej oraz zaawansowanej diagnostyce medycznej (Słowikowska i in. 2016).



Rys. 5. Schemat przebiegu choroby z zaznaczonymi markerami (Bujak i in. 2015).

Podstawą do oceny możliwości choroby mogą być cechy metabolomiczne. Są to wszystkie zmiany, które występują w organizmie, jednak są bezobjawowe. Jeżeli rozpoznanie choroby nastąpi w momencie początku rozwoju stanu patologicznego, wdrożenie leczenia nastąpi szybciej, tym samym będzie bardziej skuteczne, a być może nawet niepotrzebne (np. skreening osób z grup ryzyka), ponieważ niektórym chorobom można zapobiegać poprzez różnego rodzaju zmiany takich czynników jak dieta lub tryb życia (Bujak i in. 2015, Słowikowska i in. 2016).

Wykorzystanie analiz metabolomu ma wiele zalet. Najważniejszą jest możliwość bardzo szybkiego zdiagnozowania. Samo badanie jest badaniem szybkim i tanim, co zwiększa jego szansę na wdrożenie do ogólnej diagnostyki pacjentów. Dodatkowo po dokładnym opracowaniu protokołów i sposobów analizy danych metoda ta może być w pełni zautomatyzowana i wysokoprzepustowa. Ogromną zaletą jest nieinwazyjność – pobieranie od pacjentów próbek krwi, moczu czy śliny, nie stanowi żadnego zagrożenia i jest stosunkowo łatwym procesem pobierania materiału biologicznego. Metoda ta może być wykorzystywana również w medycynie personalizowanej, gdzie leczenie jest dobierane pod indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem chorób towarzyszących (Johnson, Ivanisevic i Siuzdak 2016).

4. Podsumowanie

Badania metabolomiczne są innowacyjną technologią, która ma ogromne szanse na wykorzystanie w wielu dziedzinach nauki takich jak biologia, medycyna i wielu innych. Bardzo ważne jest spojrzenie na analizę danych z wielu stron – to właśnie część badań nad metabolomem i widocznymi zmianami w komórkach, tkankach czy całych organizmach daje szansę na uzupełnienie wiedzy zdobytej wcześniej dzięki genomice, transkryptomice czy proteomice. Złożoność procesów jakie zachodzą w każdej komórce jest tak ogromna, że tylko dzięki kompleksowym badaniom jesteśmy w stanie pogłębiać wiedzę. Metabolomika może stać się istotnym elementem współczesnej medycyny i diagnostyki medycznej.

5. Literatura

- Armitage EG, Barbas C, Metabolomics in cancer biomarker discovery: Current trends and future perspectives, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 87: 1-11.
- Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski M i in. (2015) Metabolomics for laboratory diagnostics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 113: 108–120.
- Domon B, Aebersold R (2006) Mass Spectrometry and Protein Analysis. *Science* 312(5771): 212–217.
- Fairfax MR, Bluth MH, Salimnia H (2018) Diagnostic Molecular Microbiology: A 2018 Snapshot. *Clinics in Laboratory Medicine* 38(2): 253–276.
- Fiehn O. (2001) Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks, *Comparative and Functional Genomics* 2(3): 155-168
- Hemminga MA, Visser J (2000) NMR in Biotechnology. *Journal of Biotechnology* 77(1): 1–3.
- Horning EC, Horning MG (1971) Human metabolic profiles obtained by GC and GC/MS, *Journal of Chromatography Science* 9: 129-140.
- Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G (2016) Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 17(7): 451–459.
- Kosmidis AK, Kamisoglu K, Calvano SE i in. (2013) Metabolomic fingerprinting: challenges and opportunities. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 41(3): 205–221.
- Liu X, Locasale JW (2017) Metabolomics: A Primer. *Trends in Biochemical Sciences* 42(4): 274–284.
- Markley JL, Brüschweiler R, Edison AS i in. (2017) The future of NMR-based metabolomics. *Current Opinion in Biotechnology* 43: 34–40.
- Nicholson JK, Lindon JC (2008) Systems biology: Metabonomics. *Nature* 455(7216): 1054–1056.
- Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E (1999) Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data, *Xenobiotica* 29(11): 1181-1189.

- Oliver SG, Winson MK, Kell DB i in. (1998), Systematic functional analysis of the yeast genome, *Trends in Biotechnology*, 16(9): 373-378.
- Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G (2003) Metabolomics: the apogee of the omic trilogy NIH Public Access. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13(4): 263–269.
- Słowikowska A, Toczyłowska B, Cichoń R i in. (2016) Metabolomika — chemiczny „odcisk palca” i istotny element medycyny spersonalizowanej. *Folia Cardiologica* 11(4): 353–358.
- Stobiecki M (2009) Metabolomika - narzędzie w genomice funkcjonalnej i biologii systemów. *Biotechnologia* (2): 54–64.
- Varshavi D, Shephard EA, Kyriakides M i in. (2016) A guide to the identification of metabolites in NMR-based metabolomics/metabolomics experiments. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 14: 135–153.
- Wishart DS, Jewison T, Guo AC i in. (2013) HMDB 3.0--The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Research* 41: 801-807.
- Worley B, Powers R (2013) Multivariate Analysis in Metabolomics. *Current Metabolomics* 1(1): 92–107.

10. Szlaki sygnalizacyjne w regulacji apoptozy za pośrednictwem rodziny białek Bcl-2

Signaling pathways in the regulation of apoptosis mediated by the Bcl-2 family of proteins

Miśkiewicz Joanna, Strzelec Karolina, Kaźmierczak Agata, Strzałka-Mrozik Barbara

Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

Miśkiewicz Joanna: joanna.miskiewicz@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: programowana śmierć komórki, receptor nabłonkowy czynnika wzrostu, białka proapoptotyczne, białka antyapoptotyczne

Streszczenie

Apoptoza odgrywa ważną rolę w rozwoju i dojrzewaniu organizmu oraz zapewnia jego prawidłowe funkcjonowanie. Proces ten może być regulowany m.in. poprzez szlak zewnątrzkomórkowy i wewnątrzkomórkowy, przy czym szlak wewnątrzkomórkowy jest regulowany m.in. przez białka z rodziny Bcl-2 do których należą zarówno białka proapoptotyczne np. Bim, Bid, Bad, Bax, BNIP3, jak i białka antyapoptotyczne Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W i Mcl-1. Na aktywność wspomnianych białek mogą wpływać sygnały indukowane przez pobudzenie odpowiednich receptorów w tym, jak wykazano, receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Na skutek przyłączenia odpowiednich ligandów do EGFR, dochodzi do jego aktywacji i przekaznictwa sygnałów wewnątrzkomórkowych m.in. szlakami RAS/RAF/MEK/ERK oraz PI3K/AKT będącymi najważniejszymi ścieżkami sygnałowymi w wyniku których dochodzi do interakcji z białkami rodziny Bcl-2.

1. Apoptoza

Apoptoza, jeden z rodzajów śmierci komórki, jest programowanym procesem fizjologicznym warunkującym zachowanie prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jest to proces rozpoczynający się od zmian na poziomie jądra komórkowego, gdzie chromatyna ulega kondensacji i przemieszczeniu tuż pod błonę komórkową z następowym obkurczeniem i fragmentacją jądra. Kolejnym etapem samobójczej śmierci komórki jest kondensacja cytoplazmy i powstanie pęcherzyków. Następnie powstają ciała apoptotyczne zawierające w swej strukturze organelle komórkowe, cytoplazmę i chromatynę. Ostatnim etapem apoptozy jest fagocytoza ciałek apoptotycznych. Wyróżnia się kilka szlaków regulacyjnych omawianego procesu, przy czym najważniejsze to szlak zewnątrzkomórkowy i wewnątrzkomórkowy (Stępień i in. 2007).

1.1 Zewnątrzkomórkowy szlak apoptozy

Zewnątrzkomórkowy szlak apoptozy jest związany z receptorami błonowymi oraz ich ligandami. Receptory śmierci to przede wszystkim receptory czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α) – TNFR1, TNFR2, Fas/CD95/Apo1, TRAIL/Apo2 posiadające domenę zewnątrzkomórkową, transbłonową i cytoplazmatyczną. Receptory łącząc się z odpowiednimi ligandami (TNF- α , FasL, TRAIL/Apo2L) przekazują sygnał do białek adaptorowych FADD. Białka FADD posiadając w swej strukturze na C-końcu domenę DD (ang. *death domain*) łączą się z domeną DD receptora. Ponadto w strukturze białka FADD obecna jest N-końcowa domena DED (ang. *death effector domain*) umożliwiająca łączenie z odcinkiem DED prokaspazy 8 lub 10. W kolejnym etapie dochodzi do indukcji kaskady kaspaz wykonawczych. Szlak zewnątrzkomórkowy może łączyć się ze szlakiem wewnątrzkomórkowym (Paduch i in. 2015).

1.2 Wewnątrzkomórkowy szlak apoptozy

Mechanizm szlaku wewnątrzkomórkowego opiera się na zmianach w mitochondriach. Do aktywacji procesu apoptozy może dojść w wyniku wzrostu stężenia jonów wapniowych, reaktywnych form tlenu, niedoboru hormonów, pod wpływem cytokin, komórek układu immunologicznego, działania patogenów, czynników fizycznych oraz nieprawidłowych sygnałów stymulujących podziały komórkowe. W regulacji szlaku wewnątrzkomórkowego biorą udział zarówno czynniki promujące jak i znoszące śmierć komórki, wpływając na proces aktywacji kaspaz, interakcję z innymi białkami oraz poprzez wpływ na przepuszczalność błon mitochondrialnych. Szlak wewnątrzkomórkowy rozpoczyna się od przemieszczenia białka p53 z cytoplazmy do mitochondrium gdzie łączy się z białkami Bcl-2/Bcl-XL. Proces ten prowadzi do uwolnienia cytochromu c z przestrzeni międzybłonowej przez tzw. megakanały mitochondrialne PTP (ang. *permeability transition pore*) – zlokalizowane w punktach styku błony wewnętrznej i zewnętrznej mitochondrium oraz do aktywacji kaspaz. W kolejnym etapie dochodzi do utworzenia apoptosomu czyli trójskładnikowego kompleksu: cytochrom c, Apaf-1 oraz prokaspaza 9. Dodatkowym elementem apoptosomu jest fragment Bcl-2/Bcl-XL do którego przyłączane są białka proapoptotyczne Bid, Bad i Bik prowadząc do unieczynnienia apoptosomu i aktywacji kaspazy 9. W kolejnych etapach dochodzi do aktywacji kaspaz efektorowych. Oprócz cytochromu c w proces indukcji wewnątrzkomórkowego szlaku apoptozy może być zaangażowany czynnik AIF (ang. *apoptosis inducing factor*) będący białkiem o funkcji oksydoreduktazy, występującym w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów. Czynnikiem jest uwalniany do cytozolu po stymulacji komórki do apoptozy natomiast w jądrze komórkowym, czynnik AIF, wykazuje zdolność indukcji fragmentacji DNA oraz kondensacji chromatyny. Ponadto indukcja wewnątrzkomórkowego szlaku apoptozy może również zachodzić za pośrednictwem endonukleazy G trawiącej DNA (Stępień i in. 2007; Paduch i in. 2015).

2. Rodzina białek BCL-2

Rodzina białek Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*) obejmuje heterogenną grupę białek wykazujących aktywność pro- i antyapoptotyczną. Wszystkie białka należące do rodziny Bcl-2 charakteryzują się obecnością od 1 do 4 domen BH (ang. *Bcl-2 homology domains*). W warunkach fizjologicznych białka z rodziny Bcl-2 występują w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, błonie siateczki śródplazmatycznej, błonie jądrowej i cytozolu. Uwzględniając strukturę i funkcję, białka należące do omawianej rodziny, można podzielić na: białka antyapoptotyczne, białka proapoptotyczne wielodomenowe i białka proapoptotyczne jednodomenowe. Do białek antyapoptotycznych należą białka: Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W i Mcl-1 zawierające w swej strukturze domeny BH1-BH4 przy czym kluczową rolę spełnia domena BH4. Białka te hamują proces programowanej śmierci komórki poprzez bezpośrednie łączenie z białkami proapoptotycznymi. Do wielodomenowych białek indukujących proces apoptozy (zawierających domeny BH1-BH3) należą białka: Bax, Bak, Bok oraz Bcl-X_s. Do trzeciej grupy białek Bcl-2 należą białka proapoptotyczne zawierające w strukturze tylko domenę BH3 m.in. Bid, Bim, Bmf, Bad, Bik, Puma, Noxa i BNIP3 (Jóźwiak i Marczak 2006).

3. Rodzina receptora nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) jest zbudowany z grupy białek przezbłonowych, wykazujących aktywność enzymu kinazy tyrozynowej. Wyróżnia się cztery rodzaje receptorów należących do rodziny EGFR – EGFR/ErbB-1, HER2/ErbB-2, HER3/ErbB-3, HER4/ErbB-4. Każdy z nich ma cytoplazmatyczną domenę kinazy tyrozynowej, domenę przezbłonową oraz zewnątrzkomórkową (Ołakowski i in. 2007; Bazley i in. 2005). Wspólną cechą receptorów jest obecność przynajmniej jednej domeny podobnej do naskórkowego czynnika wzrostu EGF (*epidermal growth factor*) (Wojtukiewicz i in. 2010).

Kaskada przekazywania sygnałów rozpoczyna się w chwili połączenia ligandu z receptorem i prowadzi m.in. do proliferacji, migracji, adhezji, różnicowania, angiogenezy lub przeżycia komórki (Ołakowski 2007; Holbro i Hynes 2004). W stanie spoczynku EGFR ma strukturę nieaktywnych monomerów. W wyniku przyłączenia liganda do receptora powstają homodimery i heterodimery

prowadząc do aktywacji receptora. Do ligandów EGFR należą: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF; *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa (ang. *transforming growth factor*, TGF α), czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (ang. *heparin-binding EGF-like growth factor*, HB-EGF), amfiregulina (ang. *amphiregulin*, AREG), betacelulina (ang. *betacellulin*, BTC), epiregulina (ang. *epiregulin*, EREG) oraz epigen (EPGN) (Deptała i in. 2011; Harris i in. 2003). Skutkiem działania ligandów jest autofosforylacja wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej oraz pionowa i pozioma aktywacja ścieżek sygnałowych (PKC-JAK/STAT, RAS/MAPK, PI3K/AKT). Ścieżki sygnałowe indukują odpowiednie geny odpowiadające za procesy proliferacji, migracji, adhezji, procesy naprawy DNA, różnicowanie i przeżywalność komórek, angażując białka transkrypcyjne (Deptała i in. 2011).

4. Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR

Pierwszym odkrytym przedstawicielem rodziny EGFR jest EGFR/ErbB-1 (Barnes i Kumar 2003).

W swojej strukturze zawiera:

- cytoplazmatyczną domenę zbudowaną z 542 aminokwasów, mającą aktywność kinazy tyrozynowej, będącą miejscem efektorowym receptora
- domenę przezbłonową składającą się z 23 aminokwasów, utrzymującą receptor w błonie
- zewnątrzkomórkową domenę zbudowaną z 621 aminokwasów, stanowiącą N-końcowy fragment, który zawiera dwa miejsca wiążące ligand oraz dwa miejsca bogate w cysteinę, odpowiadające za dimeryzację receptorów.

Geny kodujące białko EGFR należą do rodziny protoonkogenów *c-erbB* i są zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu 7 (Wojtukiewicz i in. 2010).

Ligandami o wyłącznym powinowactwie do EGFR są czynnik wzrostu naskórka (EGF), transformujący czynnik wzrostu TGF α oraz amfiregulina (Wojtukiewicz i in. 2010). Wymienione ligandy są białkami przezbłonowymi zawierającymi w swej strukturze odcinek N-końcowy, przezbłonowy, C-końcowy nazywanym ogonem cytoplazmatycznym oraz hydrofobową domenę przezbłonową (Deptała i in. 2011; Harris i in. 2003). Interakcja z receptorem EGFR jest możliwa dzięki obecności domeny EGF zawierającej ponad 50 aminokwasów w tym 6 reszt cysteinowych połączonych mostkami cysteinowymi wpływającymi na strukturę trzeciorzędową (Wojtukiewicz i in. 2010).

Transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α) jest syntetyzowany m.in. przez makrofagi i keratynocyty a jego pierwszorzędowa struktura jest identyczna z sekwencją EGF (Wojtukiewicz i in. 2010; Richter i in. 1995). Wiązanie czynnika z receptorem EGFR stymuluje komórki śródbłonka. Czynnik TGF- α wpływa na niekontrolowany podział mitotyczny oraz utratę właściwości antyproliferacyjnych komórek (Wojtukiewicz i in. 2010; Derynck 1992).

Po przyłączeniu liganda do EGFR następuje zmiana konformacji cząsteczki receptora oraz dochodzi do dimeryzacji czyli połączenia dwóch receptorów. Wyróżniamy heterodimeryzację w przypadku połączenia dwóch różnych receptorów z rodziny EGFR i homodimeryzację w sytuacji połączenia jednakowych receptorów (Wojtukiewicz i in. 2010; Jones i in. 1999). W wyniku tego procesu dochodzi do aktywacji szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego prowadzącego m.in. do proliferacji komórek, hamowania apoptozy oraz zwiększenia zdolności komórek do tworzenia przerzutów nowotworowych lub pobudzenia angiogenezy (Wojtukiewicz i in. 2010; Saltz i in. 2005). Dwoma najważniejszymi szlakami indukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych są szlaki: PI3K/AKT oraz RAS/RAF/MEK/ERK (Wojtukiewicz i in. 2010), które mogą prowadzić do interakcji z białkami należącymi do rodziny BCL-2 wpływającymi na regulację procesu apoptozy.

5. Wewnątrzkomórkowy szlak RAS/RAF/MEK/ERK

Pobudzenie receptora nabłonkowego czynnika wzrostu prowadzi do aktywacji białka RAS –białka o aktywności GTPazowej, podobnego do białek G, które wiąże w stanie aktywnym guanozynotrifosforan (GTP) natomiast w stanie nieaktywnym guanozynodifosforan (GDP). W procesie aktywacji biorą udział białka należące do grupy białek zaangażowanych w wymianę GDP

na GTP, aktywujące małe białka G (ang. *guanine nucleotide exchange factor*, GEF): białko SHC (ang. *src homology/collagen homology*) oraz białko SOS (ang. *son of sevenless*) (Wojtukiewicz i in. 2010).

5.1 Rodzina białek RAS

Nadrodzina białek Ras to monomeryczne białka G o masie cząsteczkowej 20-30 kDa, obejmujące ponad 100 białek podzielonych na osiem grup w zależności od sekwencji kwasu, struktury białka i podobieństwa funkcji. Wyróżnia się białka: Ras, Rad, Rap, Rab, Rho, Rheb, Rit i Arf (Kang i Pervaiz 2013).

Jednym z efektorów białka Ras jest rodzina kinaz serynowo-treoninowych obejmujące A-Raf, B-Raf oraz Raf-1. Po reakcji z efektorami dochodzi do aktywacji kinaz MEK (ang. *mitogen extracellular kinase*) które z kolei pobudzają kinazy ERK (ang. *extracellular regulated protein kinase*). W wyniku tego procesu dochodzi do fosforylacji kolejnych czynników mogących wpływać na proces apoptozy w tym białek należących do rodziny Bcl-2 – Bad, Bim, Mcl-1 i Bcl-2. Fosforylacja proapoptotycznego białka Bad na serynie 112 prowadzi do jego inaktywacji i sekwestracji z udziałem białek 14-3-3 a tym samym do aktywacji antyapoptotycznych funkcji białek Bcl-2 i Bcl-XL. Podobnie fosforylacja proapoptotycznego białka Bim powoduje jego uwolnienie z kompleksu tworzonego z białkami Bcl-2, Bcl-XL i Mcl-1 a następnie degradację co również prowadzi do uaktywnienia proapoptotycznych funkcji białek blokowanych przez białko Bim. Ponadto Raf-1 fosforylując Bad powoduje jego uwalnianie do cytozolu a tym samym regulację apoptozy (Kang i Pervaiz 2013).

Oprócz funkcji hamujących proces apoptozy, wykazano że białka Ras mogą stymulować proces apoptozy w warunkach niekorzystnych dla komórek np. nowotworowych. Białka Ras mają zdolność regulacji proapoptotycznych białek Bcl-2 i BNIP3. Wykazano, że Ras może wiązać się bezpośrednio z Bcl-2 i Bcl-XL indukując ich funkcje proapoptotyczne (Kang i Pervaiz 2013).

6. Wewnątrzkomórkowy szlak PI3K/AKT

Aktywny receptor czynnika wzrostu naskórka przyłączając kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) prowadzi do aktywacji i przemieszczenia enzymu do błony komórkowej. Pod wpływem kinazy PI3K dochodzi do fosforylacji 4,5-disforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) do 3,4,5-trifosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP3). PIP3 bierze następnie udział w aktywacji kinazy białkowej B (AKT) aktywującej, na drodze fosforylacji, kolejne białka odpowiadające za procesy proliferacji, wzrostu i przeżycia komórki (Wojtukiewicz i in. 2010; Chakravarti i in. 2002). Wszelkie zaburzenia w funkcjonowaniu kinazy białkowej B prowadzą do rozwoju wielu nowotworów. Nadekspresja genów kodujących AKT1 i AKT2 jest charakterystyczna dla nowotworów jajnika, gruczołu krokowego, trzustki, piersi i żołądka. AKT ma również zdolność aktywowania śródbłonkowego tlenu azotu wpływającego na angiogenezę. Jest również odpowiedzialna za pobudzanie metaloproteinaz a tym samym za tworzenie przerzutów (Wojtukiewicz i in. 2010; Yang i in. 2002).

Kinaza AKT odgrywa ważną rolę w kontroli przeżycia komórki, indukując apoptozę zarówno w sposób pośredni poprzez fosforylację czynników wpływających na transkrypcję genów związanych z apoptozą, jak i w sposób bezpośredni poprzez fosforylację białek proapoptotycznych. Jednym z białek proapoptotycznych fosforylowanych przez kinazę AKT jest białko Bad należące do rodziny białek BCL-2. Proapoptotyczne białko Bad łączy się z antyapoptotycznym białkiem Bcl-X_L prowadząc do blokowania jego funkcji. Proces ten wpływa na uwalnianie cytochromu c z mitochondriów do cytoplazmy indukując śmierć komórki (Krześlak 2010; Datta i in. 1997). Kinaza AKT ma również zdolność regulacji czynności białka Bax należącego do rodziny białek Bcl-2. AKT fosforyluje Bax wpływając w ten sposób na wzrost przepuszczalności błony mitochondrialnej, a tym samym uruchamiając proces apoptozy. Ponadto kinaza AKT może wpływać pośrednio na białko Bax poprzez hamowanie aktywności 3-kinazy syntazy glikogenowej (GSK-3) uniemożliwiając promowanie translokacji Bax do mitochondriów na skutek fosforylacji seryny 163 białka Bax przez GSK-3 (Krześlak 2010). Hamowanie czynności kinazy GSK-3 przyczynia się również do stabilizacji białka Mcl-1 wykazującego działanie antyapoptotyczne ze względu na zdolność GSK-3 do fosforylacji Mcl-1. Proces fosforylacji przyczynia się następnie do ubikwitinacji i degradacji antyapoptotycznego białka Mcl-1 przez proteasomy. Znaczne zmniejszenie ilości białka Mcl-1

proceeds to initiation of the apoptosis process by induction of cytochrome c release from mitochondria (Krzeslak 2010).

Kinase AKT influences apoptosis by inhibition of caspase 9 activity. Caspase 9 exists as an inactive pro-caspase 9. Upon induction of apoptosis, cytochrome c is released from mitochondria into the cytoplasm where it binds to Apaf-1, resulting in the formation of a complex that leads to the activation of caspase 9. This activated caspase 9 then activates other caspases, such as 3 and 7. Phosphorylation of caspase 9 by AKT on serine 196 inactivates it (Krzeslak 2010).

Kinase FOXO influences apoptosis by regulating the FOXO family of transcription factors. FOXO proteins act as transcription factors and are involved in various cellular processes, including DNA repair, glucose metabolism, autophagy, and aging. FOXO proteins are regulated by phosphorylation, acetylation, ubiquitination, and glycosylation.

AKT influences FOXO proteins by phosphorylation. FOXO1, FOXO3a, and FOXO4 are phosphorylated at serines 24, 256, and 319, respectively. Phosphorylation leads to the formation of a complex with 14-3-3 proteins, which is then transported from the nucleus to the cytoplasm, leading to the inhibition of FOXO transcriptional activity and the arrest of the cell cycle. FOXO proteins are also involved in the regulation of apoptosis, with FOXO1 and FOXO3a acting as transcription factors for pro-apoptotic genes such as Bim and BNIP3. FOXO4 has been shown to regulate the expression of Bcl-XL, an anti-apoptotic protein. FOXO proteins are also involved in the regulation of cell survival, with FOXO3a acting as a transcription factor for the Puma gene, which induces apoptosis through interaction with Bax, Bak, and Mcl-1 (Tindall and Fu 2008).

FOXO proteins can also influence apoptosis through independent pathways. FOXO proteins can regulate the expression of FasL, a ligand of the Fas receptor, and TRAIL, a ligand of the TRAIL receptor. Both FasL and TRAIL are involved in the regulation of apoptosis (Tindall and Fu 2008).

7. Podsumowanie

Białka należące do rodziny Bcl-2 odgrywają kluczową rolę w procesie programowanej śmierci komórki, która jest istotna w zachowaniu homeostazy wewnętrznej organizmu a także umożliwia eliminację komórek zmutowanych czy autoreaktywnych. Apoptoza jest procesem czynnym i wymaga wielokierunkowej kontroli zarówno na poziomie receptorowym, białkowym jak i genowym stąd wyróżnia się kilka szlaków odpowiadających za koordynowanie tego procesu. Wykazano, że oprócz często wskazywanych receptorów przekazujących sygnały regulujące apoptozę z błony komórkowej do jądra komórkowego, również receptor nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR odgrywa ważną rolę w śmierci komórki poprzez interakcję z białkami rodziny Bcl-2. Fakt ten może mieć istotne znaczenie w kontekście możliwości terapeutycznych chorób, w których zarówno EGFR jak i rodzina Bcl-2 odgrywa kluczową rolę.

8. Literatura

- Barnes CJ, Kumar R (2003) Epidermal growth factor receptor family tyrosine kinases as signal integrators and therapeutic targets. *Cancer and Metastasis Reviews*. 22: 301-7.
- Bazley LA, Gullick WJ (2005) The epidermal growth factor receptor family. *Endocrine-Related Cancer*. 12 (Suppl 1): S17-27.

- Chakravarti A, Chakladar A, Delaney MA i in. (2002) The epidermal growth factor receptor pathway mediates resistance to sequential administration of radiation and chemotherapy in primary human glioblastoma cells in a RAS-dependent manner. *Cancer Research*. 62: 4307–4315.
- Datta SR, Dudek H, Tao X i in. (1997) Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*, 91: 231–241.
- Deptała A, Soborczyk A, Krajewska K (2011) Leczenie interferujące z funkcją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych na raka gruczołu krokowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, tom 7, nr 4, 208–214.
- Derynck R (1992) The physiology of transforming growth factor-alpha. *Advances in Cancer Research*. 58: 27–52.
- Harris R.C., Chung E, Coffey R.J (2003) EGF receptor ligands. *Experimental Cell Research*. 284: 2–13.
- Holbro T, Hynes NE (2004) ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annual Review Pharmacology and Toxicology*. 44: 195-217.
- Jones JT, Akita RW, Sliwkowski MX (1999) Binding specificities and affinities of egf domains for ErbB receptors. *FEBS Letters*. 447: 227–231.
- Jóźwiak Z, Marczak A (2006) Rola kanałów jonowych w procesie apoptozy. *Postępy Biochemii*. 52 (4): 373-382.
- Kang J, Pervaiz S (2013) Crosstalk between Bcl-2 family and Ras family small GTPases: potential cell fate regulation? *Frontiers in Oncology*. 2.
- Krześlak A (2010) Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 64: 490-503.
- Olakowski M (2007) Rola czynników wzrostu w patogenezie raka trzustki. Część I: Receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (HB-EGF). *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2 (4): 170–174.
- Paduch R, Klatka M, Klatka J (2015) Rodzaje śmierci komórki. *Pomeranian Journal of Life Sciences*. 61 (4): 411-418.
- Richter A, Drummond DR, Mac Garvie J i in. (1995) Contribution of the transforming growth factor alpha B-loop beta-sheet to binding and activation of the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 270: 1612–1616.
- Saltz LB, Lenz H, Hochster S i in. (2005) Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 23: 248.
- Stępień A, Izdebska M, Grzanka A (2007). Rodzaje śmierci komórki. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 61: 420-428.
- Tindall DJ, Fu Z (2008) FOXOs, cancer and regulation of apoptosis. *Oncogene*. 27: 2312-2319.
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Szambora P (2010) Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. tom 6, nr 5, 217–227
- Yang J, Cron P, Good VM i in. (2002) Crystal structure of an activated Akt/protein kinase B ternary complex with GSK3-peptide and AMP-PNP. *Nature Structural and Biology*. 9: 940–944.

11. Otyłość jako przykład choroby zespołu metabolicznego towarzyszącej łuszczycy

Obesity as an example of the disease of the metabolic syndrome associated with psoriasis

Miśkiewicz Joanna, Kaźmierczak Agata, Strzelec Karolina, Barbara Strzałka-Mrozik

Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

Joanna Miśkiewicz: joanna.miskiewicz@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: nadwaga, choroba skóry, choroba metaboliczna

Streszczenie

Łuszczyca jest chorobą autoimmunologiczną o podłożu zapalnym. Chorobie tej towarzyszyć mogą liczne choroby zespołu metabolicznego, takie jak: cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze oraz otyłość. Został potwierdzony związek pomiędzy ujawnieniem się choroby a otyłością. Wskazuje się, że otyłość stanowi niezależny czynnik predysponujący do rozwoju choroby. Otyłość koreluje również z rokowaniem choroby. Z rozwojem otyłości związane są cytokiny prozapalne wytwarzane przez tkankę tłuszczową trzewną. Cytokiny te mają wpływ na rozwój insulinooporności, chorób sercowo-naczyniowych, czy cukrzycy. Ponadto, niebagatelną rolę odgrywają makrofagi oraz adipokiny. Cytokiny prozapalne produkowane przez tkankę tłuszczową trzewną odpowiedzialne są za utrzymanie ogólnego stanu zapalnego organizmu, co w efekcie prowadzi do rozwoju insulinooporności sprzyjającej otyłości. Otyłość w łuszczycy prowadzi do licznych działań i zachowań niepożądanych, takich jak: depresja, niska samoocena, zachowania samobójcze. Ponadto może być przyczyną niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Terapia łuszczycy jest utrudniona w przypadku, gdy chory zmaga się z otyłością. Związane jest to z wpływem na skuteczność zastosowanej terapii.

Abstract

Psoriasis is an inflammatory autoimmune disease. This disease may be accompanied by numerous diseases of the metabolic syndrome, such as: diabetes, cardiovascular diseases, hypertension and obesity. The relationship between the manifestation of the disease and obesity has been confirmed. It is indicated that obesity is an independent predisposing factor for the development of the disease. Obesity also correlates with the prognosis of the disease. The development of obesity is associated with proinflammatory cytokines produced by visceral fat. These cytokines affect the development of insulin resistance, cardiovascular diseases and diabetes. In addition, macrophages and adipokines play a significant role. Pro-inflammatory cytokines produced by visceral fat are responsible for maintaining the body's general inflammation, which in turn leads to the development of insulin resistance that promotes obesity. Obesity in psoriasis can lead to numerous adverse reactions and behaviors, such as: depression, low self-esteem, suicidal behavior, non-alcoholic steatohepatitis. Psoriasis therapy is difficult when the patient is obese. This is related to the effect on the effectiveness of the therapy.

1. Łuszczyca

Łuszczyca to zapalna choroba skóry, o przewlekłym charakterze, której etiologia wciąż stanowi punkt zainteresowania wielu badań naukowych. Do czynników warunkujących chorobę należą czynniki immunologiczne, genetyczne jak również środowiskowe. Ważną rolę w **wyzwalaniu** i zaostrzaniu objawów łuszczycy odgrywa nieodpowiedni styl życia, na który składa się nieprawidłowa dieta czy stosowanie używek (alkohol, papierosy, środki psychoaktywne), jak

również niektóre leki, infekcje oraz problemy na tle psychologicznym. Badania dowiodły, że choroba może ujawnić się w każdym wieku, a jej przebieg charakteryzuje się występowaniem okresów zaostrzeń oraz remisji. Wykwitem pierwotnym choroby jest czerwono-różowa grudka, która pokryta jest łuską o różnym zabarwieniu (przeważnie srebrna). Zmiany te często „zlewają się” tworząc ogniska zajmujące duże powierzchnie ciała chorego. Najczęstszą ich lokalizacją są miejsca zgięciowe (łokcie, kolana), jak również klatka piersiowa, owłosiona skóra głowy, paznokcie. W zależności od obrazu symptomatologicznego oraz miejsca występowania zmian wyróżnia się łuszczycę dłoni i stóp, łuszczycę skóry głowy, łuszczycę przewleklą plackowatą, łuszczycę drobnogrudkową, łuszczycę paznokci oraz łuszczycę stawową, która może towarzyszyć zmianom skórny. W przypadku przedłużającego się zajęcia stawów możliwe jest również zniekształcenie kości (Owczarczyk-Saczonek i Placek 2017; Albanesi i in. 2009; Al-Mutairi i Nour 2014)

2. Zespół chorób metabolicznych

Badania potwierdzają, że wśród osób chorujących na łuszczycę odnotowuje się częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych niż u osób zdrowych. Do chorób zespołu metabolicznego zalicza się choroby sercowo-naczyniowe oraz zaburzenia gospodarki lipidowej objawiające się podwyższonym poziomem całkowitego cholesterolu. Ponadto, nierzadko odnotowuje się zawał mięśnia sercowego będący wynikiem choroby wieńcowej oraz nadciśnienia tętniczego. Wśród chorób zespołu metabolicznego znajduje się również cukrzyca, której konsekwencją może być nadwaga czy otyłość (Armstron i in. 2012; Owczarczyk-Saczonek i Placek 2017).

3. Otyłość w łuszczycy – patogeneza

Pod pojęciem otyłości rozumie się zwiększenie masy ciała w wyniku wzrostu tkanki tłuszczowej (o 30% u kobiet oraz 25% u mężczyzn). Należy podkreślić, iż otyłość związana jest ze złym rokowaniem przebiegu choroby. Wyższe wartości wskaźnika masy ciała (BMI – ang. body mass index) zwiększają ryzyko wystąpienia choroby. Ponadto, zaobserwowano, iż spadek masy ciała, a co za tym idzie obniżenie wartości wskaźnika BMI koreluje ze złagodzeniem przebiegu choroby. Należy zaznaczyć, iż zdania na temat związku otyłości z występowaniem i przebiegiem łuszczycy są podzielone. Występują bowiem doniesienia o otyłości jako o następstwie choroby. Niepodważalne są jednak doniesienia o możliwości wystąpienia objawów stawowych wraz ze wzrostem wskaźnika BMI.

Patofizjologia otyłości w łuszczycy związana jest z wieloma czynnikami, w tym genetycznymi. Zostało udowodnione, że obecność u otyłych allelu HLA-Cw6 koreluje ze wzrostem ryzyka rozwoju choroby. Ponadto, zauważono związek występowania polimorfizmu genu FTO ze wskaźnikiem masy ciała BMI (Bardazzi i in. 2010; Owczarczyk-Saczonek i Placek 2017).

Należy zauważyć, iż zaburzenia metaboliczne są konsekwencją aktywności substancji bioaktywnych adipocytów – adipokin. Ponadto, związki te wykazują również działanie protekcyjne. Adiponektyna oraz omentyna są przykładem adipokin o działaniu protekcyjnym, a ich stężenie jest obniżone u pacjentów z ciężkim stadium choroby. W przeciwieństwie do przytoczonego przykładu, odnotowuje się zwiększone stężenia w przypadku rezystyny, wisfatyny oraz leptyny. Ze względu na sprzeczne wyniki wielu badań, wstępna ocena charakteru działania rezystyny nie została do końca potwierdzona. Rezystyna pierwotnie uważana była za cytokinę sprzyjającą rozwojowi otyłości.

Leptyna natomiast jest czynnikiem związanym ze wzrostem ryzyka rozwoju miażdżycy. W konsekwencji prowadzi to do ujawnienia się chorób sercowo-naczyniowych. Sugeruje się, iż leptyna koreluje z nasileniem objawów choroby, dlatego też może stanowić marker oceny jej zaawansowania. Udowodnione zostało, iż leptyna powoduje proliferację keratynocytów.

Tkanka tłuszczowa trzewna również stanowi ważny czynnik w patofizjologii otyłości towarzyszącej łuszczycy. Jest to duży narząd endokryny, który stanowi źródło cytokin prozapalnych charakterystycznych dla łuszczycy. Wśród najczęściej wymienianych cytokin znajduje się czynnik martwicy nowotworów TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α*) oraz interleukiny, głównie 6 oraz 17 (IL-6, IL-17). Wspomniane wcześniej adipokiny biorą udział w rozwoju dysfunkcji lipidowych, cukrzycy, insulinooporności oraz chorób sercowo-naczyniowych, a także są produktem tkanki

tłuszczowej trzewnej. Zaobserwowano, że liczba makrofagów tkanki tłuszczowej trzewnej jest istotnie zwiększona w przypadku otyłości. Zakłada się ponadto, iż wpływ na masę ciała może mieć wydzielane białko MCP-1, które produkowane jest w adipocytach. Makrofagi związane są z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego, gdyż odpowiedzialne są za produkcję cytokin prozapalnych, wśród których wymienia się interleukiny 6, 8, 17, 18 (IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), TNF- α oraz białko MCP-1. Wydzielane są również adipokiny, składowe układu renina- angiotensyna, takie jak rezystyna czy wisfatyna.

Należy wspomnieć, iż TNF- α , który pochodzi z tkanki tłuszczowej trzewnej stymuluje wydzielanie wolnych kwasów tłuszczowych w wyniku aktywacji kinaz JAK. Wolne kwasy tłuszczowe przyczyniają się do produkcji adipokin w adipocytach. Udowodnione zostało, że TNF- α powoduje zwiększenie wytwarzania przez adipocyty rezystyny, IL-6 oraz białka MCP-1 co skutkuje zahamowaniem zwrotnego wychwytu leptyny oraz adiponektyny (Owczarczyk-Saczonek i Placek 2017, Coco-Segura i in. 2014, Harpoe i in. 2014; Kim i in. 2014).

TNF- α związany jest głównie z rozwojem insulinooporności, co również koreluje z występowaniem otyłości. Na drodze inhibicji kinazy tyrozynowej receptora powoduje on zaburzenie działania insuliny oraz zaburzenie transportu dokomórkowego glukozy. Prowadzi to również do zahamowania sekrecji insuliny w trzustce oraz powoduje aktywację receptorów PPAR δ . Receptory te odpowiedzialne są przede wszystkim za modulację adipogenezy. W wyniku aktywności TNF- α zahamowaniu ulega również ekspresja genów enzymów produkowanych w adipocytach. Do najczęściej wymienianych enzymów zalicza się: lipazę lipoproteinową oraz karboksylazę acetylo-CoA. Enzymy te regulują wychwyt kwasów tłuszczowych z krwi.

Kolejną cytokiną prozapalną związaną z rozwojem insulinooporności jest IL-6.

W tkance tłuszczowej trzewnej produkowane są również substancje wykazujące działanie przeciwzapalne, takie jak adiponektyna. Działanie przeciwzapalne tej substancji polega na hamowaniu wydzielania TNF- α oraz IL-6, jak również powoduje pobudzenie produkcji IL-10, IL-1Ra. Adiponektyna ogranicza ponadto, dalszy przyrost tkanki tłuszczowej.

W rozwoju otyłości u pacjentów z łuszczycą niebagatelną rolę odgrywa układ immunologiczny. Odnotowano, iż w u kobiet otyłych obserwuje się wyższe stężenie cytokin zależnych od Th17. Wśród nich wymienia się IL-17 oraz IL-23. Dla porównania, nie zaobserwowano wzrostu stężenia IL-12 zależnej od Th1. Stwierdzono, że limfocyty Th17 oraz IL-17 są elementami składowymi stanu zapalnego oraz otyłości, jak również reakcji autoimmunologicznej. Udowodnione zostało także, że IL-6 oraz IL-17A są czynnikami regulującymi różnicowanie adipocytów oraz modulują one wydzielanie chemokin i adipokin.

Działanie hamujące aktywność Th17 i IL-17 wykazuje IL-10. Wzrost poziomu IL-10 koreluje z występowaniem insulinooporności, zespołu metabolicznego oraz wzrostem wskaźnika BMI.

Rozwój otyłości może być spowodowany wieloma czynnikami środowiskowymi. Do nadmiernego wzrostu masy ciała może przyczynić się nieodpowiedni styl życia z niedostateczną aktywnością fizyczną. Ponadto, zaburzenia na tle psychicznym, np. depresja wpływają na zmianę diety oraz mogą powodować nadużywanie używek takich jak tytoń czy alkohol. Warto zaznaczyć, iż dla osób chorujących na łuszczycę zostały opracowane specjalne zalecenia dietetyczne, które pozwolą na wprowadzenie do codziennego jadłospisu składników odżywczych poprawiających stan skóry oraz normujących wagę ciała. Należy pamiętać, że odpowiednio zbilansowana dieta oraz aktywność fizyczna sprzyjają redukcji masy ciała, a co za tym idzie zmniejszeniu nasilenia zmian skórnych. Zaburzenia odżywiania mają wpływ na rozwój zespołu metabolicznego oraz otyłości. Odnotowano, iż u chorych na łuszczycę częściej dochodzi do napadów gwałtownego objadania się (Filocova i in. 2009; Gisoni i in. 2013).

4. Efekty otyłości towarzyszącej łuszczycy

Łuszczyca jest chorobą o etiologii wieloczynnikowej, z którą boryka się od 2 do 5 % ogólnej populacji. Ze względu na charakter zmian choroby odczuwają duży dyskomfort zarówno zdrowotny jak i społeczny. Towarzysząca jej otyłość powoduje również znaczne obciążenie fizyczne jak i psychologiczne. Stanowi to podwaliny do rozwoju chorób o podłożu depresyjnym. Zgodnie

z danymi literaturowymi częstość występowania depresji wśród pacjentów z łuszczycą i otyłością to nawet 30%. Ponadto, zaburzenia te prowadzić mogą do zachowań i prób samobójczych. Wykazane zostało, że zniekształcony zostaje profil myślenia oraz odbiór własnej osoby u pacjentów z podwyższonym wskaźnikiem BMI chorujących na łuszczycę. Dodatkowo, odnotowano u nich znacznie niższą samoocenę oraz problemy ze snem. Wystąpienie depresji u otyłych pacjentów z łuszczycą kojarzone jest ze wzrostem cytokin prozapalnych. Ma to najprawdopodobniej wpływ na funkcję neuroprzebieżników.

Kolejnym skutkiem otyłości towarzyszącej łuszczycy jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Choroba ta uwarunkowana jest zaburzeniami metabolicznymi. Głównie kojarzona jest z insulinopornością, jednak zgodnie z ostatnimi doniesieniami może również korelować z chorobami sercowo-naczyniowymi. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby w znaczny sposób koreluje z ciężkością łuszczycy. Jest dysfunkcją częściej stwierdzaną w przypadku pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą.

Otyłość częściej obserwowana jest u pacjentów ze zmianami stawowymi, w porównaniu do chorych z łuszczycą zwykłą. Udowodnione zostało, że stan zapalny związany z otyłością powoduje, że chorobą objęte są również stawy (Kim i in. 2014; Kowalska i in. 2008; Langman i in. 2001).

5. Leczenie chorych na łuszczycę z otyłością

Klasycznie stosowane formy leczenia u chorych na łuszczycę mogą nie przynieść oczekiwanego efektu terapeutycznego w przypadku pacjentów z otyłością. Związane jest to z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, otyłość wpływa na skuteczność zastosowanego leku zmieniając jego metabolizm. Terapie biologiczne również nie przynoszą oczekiwanych efektów, ze względu na konieczność dostosowania dawki leku do masy ciała pacjenta. Dawka ta musi być znacznie wyższa niż zalecana. Otyłość powoduje wiele działań niepożądanych, które wpływają na skuteczność poszczególnych leków. Przykładem może być metotreksat, który w wyniku niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby staje się hepatotoksyczny dla pacjentów. W związku z tym, zaleca się szczególne monitorowanie wskaźników wątrobowych u otyłych łuszczycowych pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby leczonych metotreksatem. Ponadto, należy wspomnieć, że lek ten podawany w małych dawkach wpływa na obniżenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Do zaburzenia farmakokinetyki dochodzi również w przypadku cyklosporyny A, leku stosowanego u otyłych pacjentów łuszczycowych. Ze względu na lipofilny charakter leku, rozwija się aterogenna dyslipidemia. Dowiedziono, że nawet niewielki spadek masy ciała poprawić może terapeutyczne skutki omawianego leku.

Inny problem odnotowuje się w przypadku leków biologicznych. Jest to alternatywna grupa terapeutyków stosowana w przypadku ciężkich postaci łuszczycy, które przestały reagować na leczenie klasycznymi metodami: miejscowymi oraz ogólnymi. Wyróżnia się wiele typów leków biologicznych. Najczęściej stosowanymi, a zarazem najlepiej poznanymi są inhibitory TNF- α . Wyróżnia się ponadto, leki anty-IL-12, IL-23, leki anty-IL-17. Dawkowanie niektórych leków tego typu uzależnione jest od masy ciała. W związku ze wzrostem masy ciała konieczna jest modyfikacja dawkowania. Przykładem takiego leku może być ustekinumab, którego dawkowanie zmienia się u pacjentów ważących powyżej 90kg. Wraz ze wzrostem masy ciała, następuje zwiększenie wytwarzania TNF- α z tkanki tłuszczowej trzewnej. W związku z tym skuteczność inhibitorów TNF- α może być ograniczona. Według badań u otyłych pacjentów dawka 160 mg leku anty-TNF powoduje dostateczną remisję zmian łuszczycowych. Inne badania natomiast wskazują na brak związku pomiędzy otyłością a skutecznością leku anty-TNF – adalimumabu.

Zauważono także, iż hamowanie odpowiedzialnej za wydzielanie leptyny - cytokiny TNF- α prowadzi do wzrostu apetytu. TNF- α powoduje pobudzenie termogenezy, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydatku energetycznego. W wyniku aktywacji ubikwiny dochodzi do zmniejszenia masy mięśniowej. Odnotowuje się również hamowanie lipogenezy, a co za tym idzie pobudzenie lipolizy. Nie należy zapominać również o działaniu sprzyjającym rozwojowi otyłości (Hugh i in. 2014; Olszanecka-Glinianowicz i in. 2005; Owczarczyk-Saczonek i in. 2014).

6. Zalecenia żywieniowe

Zasady prawidłowego odżywiania są kluczowe dla odpowiedniego funkcjonowania organizmu. Źle zbilansowana dieta oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe mogą przyczynić się do wysiewu nowych zmian łuszczycowych u osób chorujących. Według badań istnieje istotna zależność pomiędzy stanem błony śluzowej żołądka a występowaniem objawów skórnych. Zauważono, że zmiana nawyków żywieniowych wpływa nie tylko na stan skóry, ale również na eliminację powikłań chorób zespołu metabolicznego. Zaleca się przede wszystkim ujednoczenie przyjmowanych pokarmów oraz przyjmowanie posiłków o stałych porach. Ponadto, odradza się spożywanie czerwonego mięsa, podrobów, przetworzonej żywności oraz zakazuje się picia czerwonego wina. Poszczególne posiłki powinny być bogate w warzywa i owoce, które zawierają dużą ilość flawonoidów, witaminy C, a także w produkty bogate w wielonienasycone kwasy omega – 3, czyli tłuste ryby. Należy wyeliminować z codziennych przyzwyczajeń sięganie po używki w postaci papierosów oraz picia alkoholu (Siemienas 2015; Stawczyk i in. 2011; Łoza i in. 2009; Antosik i in. 2017).

7. Literatura

- Albanesi C, Scarponi C, Pallota S. et al. (2009) Chemerin expression marks early psoriatic skin lesion and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(1): 249-258.
- Al-Mutairi N, Nour T. (2014) The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 14(6): 749-756.
- Antosik K, Krzęcio-Nieczyporuk E, Kurowska-Socha B. (2017) Rola diety i żywienia w leczeniu łuszczycy. *Hygeia Public Health* 52(2): 131-137.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. (2012) The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition and Diabetes*, 2: e54.
- Bardazzi F, Balestri R, Baldi E. et al. (2010) Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatologic Therapy*, 23: S14-S19.
- Coto-Segura P, González-Lara L, Eiris N. et al. (2014) Effect of the FTO rs9930506 polymorphism on obesity and the main clinical outcomes in patients with psoriasis. *The British Journal of Dermatology*, 171: 917-919.
- Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. (2009) The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical Immunology*, 133(2): 157-170.
- Gisoni P, Lora V, Bonauguri C. i in. (2013) Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *The British Journal of Dermatology*, 168(4): 749-755.
- Harpsoe MC, Basit S, Andersson M. et al. (2014) Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology*, 43(3): 843-855.
- Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI. et al. (2014) From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(1): 168-177.
- Kim GE, Seidler E, Kimball AB. (2014) The relative impact of psoriasis and obesity on socioeconomic and medical outcomes in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(2): 216-221.
- Kowalska I, Strączkowski M. (2008) Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego. W: *Endokrynologia wieku rozwojowego - co nowego?* red.: Otto-Buczowska E. Cornetis, Wrocław, s.92-102.

- Langman G, Hall PM, Todd G. (2001) Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16(12): 1395-1401.
- Łoza K, Miturska R, Borzęcki A. (2009) *Poradnik dla chorego na łuszczycę*. Perffarma, Lublin.
- Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Żurkowski A, Glinianowicz B. (2005) Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w kontroli metabolizmu. *Wiadomości Lekarskie*, 58: 670-674.
- Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. (2017) Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 71: 761-772.
- Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Rybak-d'Obyrn J, Wygonowska E. (2014) Influence of ustekinumab on body weight of patients with psoriasis: an initial report. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 31(1): 29-31.
- Siemienas N. (2015) Postępowanie dietetyczne przy leczeniu łuszczycy. *Food Forum* 2(8): 22-25.
- Stawczyk M, Szczerkowska-Dobosz A, Komorowska O. i in. (2011) Znaczenie diety w łuszczycy – przewlekłej układowej chorobie zapalnej. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2(3): 205-212.

12. Porównanie sposobu żywienia dzieci na diecie tradycyjnej i wegetariańskiej w kontekście otyłości

Comparison of the diet of children on the traditional and vegetarian diet in the context of obesity

Joanna Skoczylas, Aleksandra Białek, Olga Sularz, Mariola Drozdowska, Aneta Kopeć, Ewa Piątkowska

Katedra Żywienia Człowieka, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Balicka 122, 31-149 Kraków

Joanna Skoczylas: joannaskoczylas7@gmail.com

Słowa kluczowe: nadwaga, racja pokarmowa, dieta roślinna

Streszczenie

Celem pracy było porównanie sposobu żywienia dzieci będących na diecie tradycyjnej i wegetariańskiej oraz ocena wpływu stosowanej diety na rozwój dziecka, występowania nadwagi i otyłości, a także innych konsekwencji zdrowotnych. W badaniu wzięło udział 129 rodziców dzieci w wieku 3-12 lat, z czego 87% stanowiły kobiety, 13% - mężczyźni. Badanie przeprowadzono w okresie czerwiec - październik 2017 roku drogą on-line. Formularz był przygotowany w dwóch wersjach: dla tych, którzy wychowują dzieci na diecie tradycyjnej i dla tych, którzy stosują dietę wegetariańską u swoich dzieci. Otrzymane wyniki opracowano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Excel.

Dieta roślinna staje się coraz popularniejsza, również wśród najmłodszych. W wyniku przeprowadzonych badań, stwierdzono, że u dzieci będących na diecie tradycyjnej 8,7% miało nadwagę, a 7,7% otyłość. W przypadku dzieci stosujących dietę wegetariańską jedynie 5,9% z nich miało lekką nadwagę, ale zaobserwowano występowanie niedożywienia u 4,4%. Rodzice decydując się na taki sposób odżywiania u swojego potomstwa są świadomi zagrożeń zdrowotnych, dlatego często stosują suplementację. Dzieci na diecie wegetariańskiej są szczuplejsze oraz rzadziej występuje u nich problem nadmiernej masy ciała w porównaniu do ich rówieśników odżywiających się w sposób tradycyjny. Wynika to ze spożywania produktów charakteryzujących się niższą wartością energetyczną, mniej przetworzonych oraz bogatych w błonnik pokarmowy. Jednakże, ze względu na eliminację dużej grupy produktów, dzieci te, szczególnie w okresie rozwojowym powinny być pod opieką dietetyka bądź lekarza. Odpowiednio skomponowany jadłospis zapewni prawidłowy rozwój dziecka. Prawidłowe nawyki żywieniowe, wdrażane już od najmłodszych lat, nie tylko zaowocują wybieraniem wartościowych produktów ale także stanowią ważny element profilaktyki przewlekłych chorób niezakaźnych, coraz częściej diagnozowanych wśród dzieci.

1. Wstęp

Prawidłowe żywienie dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym jest nie tylko ważne ze względu na zapewnienie odpowiedniego rozwoju, ale również ma wpływ na późniejsze dokonywanie wyborów żywieniowych. Dzieci uczą się przede wszystkim poprzez obserwację rodziców oraz najbliższego otoczenia. Można zatem stwierdzić, że wzorce przekazane w dzieciństwie, najprawdopodobniej pozostaną z nimi na całe życie. Nie bez powodu podkreśla się, iż raz ukształtowane nawyki bardzo trudno zmienić.

Nieodpowiedni sposób odżywiania wpływa niekorzystnie nie tylko na rozwój w okresie dziecięcym, ale także spowoduje gorszy potencjał zdrowotny organizmu w wieku dorosłym. Zbyt mała, jak i nadmierna, podaż składników pokarmowych w aspekcie zapotrzebowania organizmu prowadzi do zaburzeń stanu zdrowia i może przyczyniać się do rozwoju przewlekłych chorób niezakaźnych.

W ostatnich czasach coraz częściej zwraca się uwagę na zjawisko nadwagi i otyłości u dzieci. Problem jest na tyle poważny, że można tu mówić o pandemii otyłości, która dotyka nie tylko państwa wysoko uprzemysłowione, ale również te o niskim dochodzie narodowym.

Najczęstszą przyczyną zaburzeń w rozwoju fizycznym u dzieci i młodzieży jest nadmierna masa ciała (Cheng 2007). Do głównych przyczyn narastającego problemu nadwagi i otyłości należy zaliczyć szeroki i łatwy dostęp do wysoko przetworzonej żywności o dużej wartości energetycznej.

Wegetarianizm, zwany również jarstwem, polega na wyłączeniu z diety mięsa oraz w niektórych przypadkach także produktów pochodzenia zwierzęcego. Główną cechą diety wegetariańskiej jest spożywanie żywności pochodzenia roślinnego (Borawska 2010). Biorąc pod uwagę wartość odżywczą, dieta wegetariańska wyraźnie różni się od tradycyjnej racji pokarmowej. Wspomniane odrębności mogą wywierać korzystny bądź negatywny wpływ na zdrowie człowieka.

Jedną z głównych cech charakteryzujących żywność wegetariańską jest niższa gęstość energetyczna, co oznacza, że mniejsza ilość kalorii znajduje się w jednostce masy lub objętości. Wynika to z ilości oraz struktury tłuszczów i węglowodanów zawartych w wegetariańskich racjach pokarmowych. Niższa gęstość energetyczna żywności ma dwojaki wpływ, z jednej strony powoduje niższe ryzyko wstępowania otyłości, a z drugiej strony kłopoty z pokryciem zapotrzebowania energetycznego przy nieprawidłowo zbilansowanej diecie (Gawęcki i Roszkowski 2009). Do zalet diety wegetariańskiej należy ograniczona zawartość tłuszczu oraz nasyconych kwasów tłuszczowych, a także większy udział jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Ze względu na częściowe bądź całkowite wykluczenie produktów zwierzęcych z diety, charakteryzuje się ona niskim poziomem cholesterolu. Dodatkowo dieta ta zawiera dużą ilość błonnika pokarmowego. Dzięki spożyciu dużej ilości owoców i warzyw, dieta wegetariańska obfituje w witaminę C, a duża zawartość nieprzetworzonej żywności pozwala uniknąć nadmiernej podaży sodu (Gawęcki i Roszkowski 2009). Do wad diety wegetariańskiej można zaliczyć niższą zawartość w pożywieniu składników mineralnych i witamin, takich jak wapń, żelazo, cynk, witamina D i B₁₂. Niedobór tych składników może prowadzić do krzywicy, osteomalacji, niedokrwiistości oraz zahamowania wzrostu. Białko pochodzące z produktów roślinnych charakteryzuje się różną strawnością oraz składem aminokwasowym, stąd należy zadbać o odpowiednie urozmaicenie jadłospisu by nie dopuścić do deficytu białka, które jest ważnym składnikiem w rozwoju młodego organizmu (Borawska 2000, Gawęcki i Roszkowski 2009).

Celem pracy było porównanie sposobu żywienia dzieci będących na diecie tradycyjnej i wegetariańskiej, ocena wpływu stosowanej diety na rozwój dziecka oraz występowania nadwagi i otyłości, a także innych konsekwencji zdrowotnych.

2. Materiały i metody

Narzędziem badawczym była anonimowa ankieta, składająca się zarówno z pytań zamkniętych (jednokrotnego bądź wielokrotnego wyboru) jak i otwartych. Pierwsza część – metryczka - dotyczyła podstawowych danych tj.: płeć, wiek, miejsce zamieszkania i wykształcenie, natomiast druga część dotyczyła sposobu żywienia dziecka.

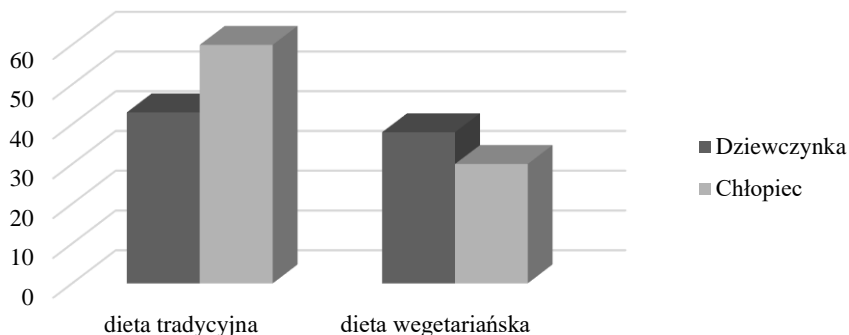
W badaniu wzięło udział 129 rodziców dzieci w wieku 3-12 lat, z czego 87% stanowiły kobiety, 13% - mężczyźni. Badanie przeprowadzono w okresie od czerwca do października 2017 roku drogą on-line. Wypełnienie ankiety było zgodą na wzięcie udziału w badaniu. Formularz składał się z 28 pytań dla rodziców stosujących u dzieci tradycyjną dietę i 37 pytań dla rodziców stosujących dietę wegetariańską.

3. Wyniki i dyskusja

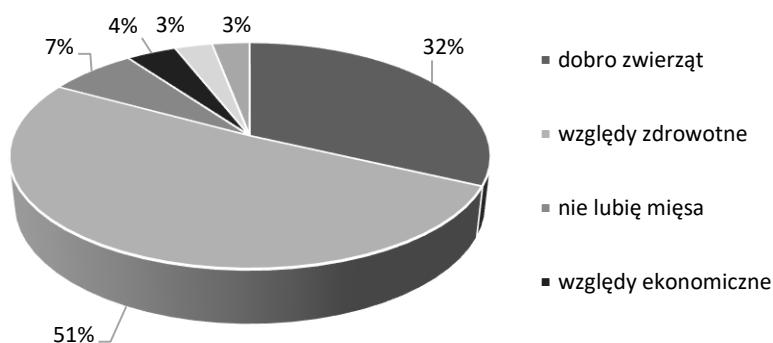
Wśród 129 osób biorących udział w badaniu, w obu przypadkach najwięcej osób mieszkało w mieście powyżej 200 000 tysięcy mieszkańców, a najmniej na wsi. W części badania dotyczącej diety tradycyjnej wzięto pod uwagę 103 dzieci w wieku 3-12 lat, wśród których 42% to dziewczynki, a 58% chłopcy. W drugim przypadku, grupę badawczą stanowiło 68 dzieci w tym samym przedziale wiekowym, ale było tutaj więcej dziewczynek 56%, chłopców 44% (Rys.1).

Najpopularniejszą formą diety wegetariańskiej stosowanej przez badanych był weganizm 47% ankietowanych udzieliło takiej odpowiedzi, a zaraz po nim laktoowegetarianizm 44%. Laktoowegetarianizm i owoowegetarianizm były najrzadziej występującymi odmianami wegetarianizmu, odpowiednio 5% i 4% ankietowanych zaznaczyło tą odpowiedź.

Kolejne pytanie dotyczyło przyczyn, dla których ankietowani zdecydowali się przejść na bezmięsną dietę. 51% wybrało wegetarianizm ze względów zdrowotnych, 32% jako powód podało dobro zwierząt, 7% odpowiedziało, że nie lubi mięsa, tylko nieliczni zdecydowali się na ten sposób odżywiania ze względów ekonomicznych, religijnych, bądź wychowali się w rodzinie wegetariańskiej (Rys.2).



Rys.1. Płeć dziecka.



Rys. 2. Powody wyboru diety wegetariańskiej.

W badaniu przeprowadzonym w 2007 wśród 609 osób, najczęściej wybieranym powodem przejścia na wegetarianizm były względy zdrowotne, następnym była dbałość o środowisko. Mniejszy procent stanowili ankietowani, którzy zrezygnowali ze spożywania mięsa ze względów religijnych, a najmniej respondentów odpowiedziało, że była to decyzja kierowana dobrem zwierząt (Grajales et al. 2010).

Wansik (2010), na podstawie przeprowadzonych badań wśród osób, które chciały poprawić swoje nawyki żywieniowe i zredukować masę ciała stwierdził, że rośnie świadomość zdrowotna wśród konsumentów. Znacznie częściej ankietowani zwracali uwagę na właściwe odżywianie oraz wybieranie aktywności fizycznej zamiast biernego odpoczynku.

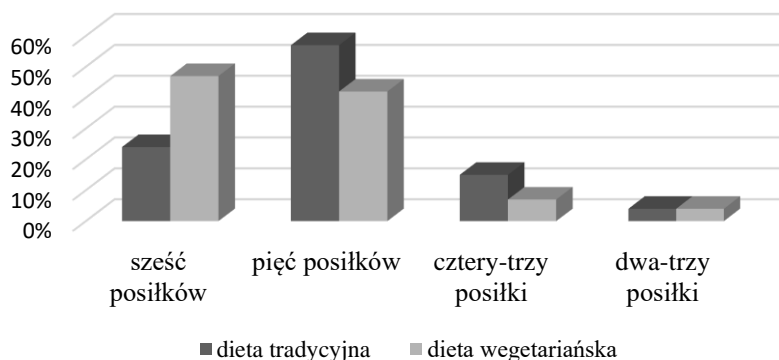
W ankiecie znalazł się pytanie dotyczące nadwagi i otyłości wśród dzieci. W grupie dzieci odżywiających się tradycyjnie, problem nadwagi stwierdzono u 8,7% dzieci, otyłość u 7,7%. W przypadku dzieci będących na diecie roślinnej, występowanie nadwagi wykazano u 5,9% z nich. Jednakże w tej grupie odnotowano niewielką niedowagę u 4,4% badanych dzieci. Można zaobserwować, że w przypadku dziewczynek nadwaga wynosiła 6,8%, a otyłość 2,9%. U chłopców problem nadwagi dotykał 1,9%, a otyłości 4,8%. W przypadku grupy dzieci na diecie wegetariańskiej, problem otyłości nie występował, jednakże nadwaga występowała częściej u dziewczynek (4,4%) niż u chłopców (1,5%).

W badaniach przeprowadzonych na społeczności fińskiej, stwierdzono, że u dzieci w wieku od 3 do 9 lat, których BMI było większe od 80 centyla, ryzyko otyłości w wieku dorosłym wzrasta trzykrotnie, a czterokrotnie w przypadku osób z nadwagą lub otyłością, która występowała w wieku młodzieńczym 12-18 lat (Juonala et al. 2005).

Porównując masę ciała dzieci będących na tradycyjnej diecie z dietą roślinną, dzieci na diecie wegetariańskiej były znacznie szczuplejsze, a różnica między ich BMI wzrastała w okresie dojrzewania. Na podstawie badań stwierdzono, że spadek masy ciała u dorosłych nastąpił gdy przeszli oni na dietę roślinną. W przypadku mężczyzny był to ubytek 7,6 kg, a u kobiet 3,3 kg masy ciała, co w efekcie spowodowało spadek BMI o 2 punkty (Fraser et al. 2014).

W przypadku diety tradycyjnej 57% rodziców zadeklarowało, że ich dzieci spożywały pięć posiłków dziennie, 24% zjadało sześć, 15% od trzech do czterech posiłków w ciągu dnia, a jedynie 4% przyznało, że ich dzieci spożywały od dwóch do trzech posiłków w ciągu całego dnia.

W grupie dzieci stosujących dietę wegetariańską 47% ankietowanych odpowiedziało, że jadłospis ich dzieci składał się z sześciu posiłków dziennie, 42% zadeklarowało, że było to pięć posiłków. Podobnie jak w poprzedniej grupie, również i tu, najmniej rodziców zadeklarowało, że ich pociechy zjadały od trzech do czterech posiłków (7% ankietowanych), oraz dwa lub trzy dziennie 4% respondentów (Rys.3).



Rys.3. Liczba posiłków spożywanych przez badane dzieci w ciągu dnia.

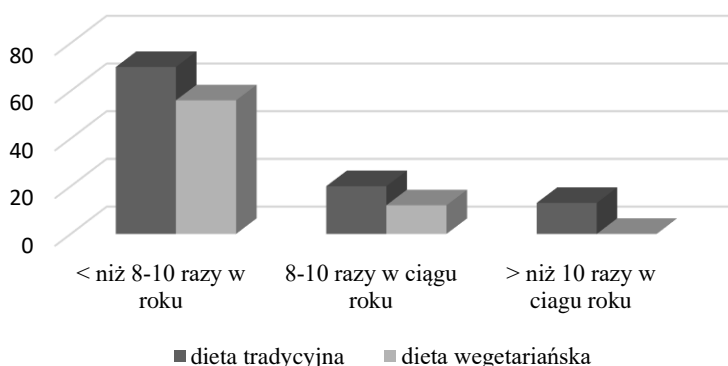
Na podstawie innych badań przeprowadzonych wśród 195 rodziców uczniów w wieku 10-12 lat, 74% ankietowanych zadeklarowało, że ich dzieci zjadały pięć posiłków dziennie. 17% odpowiedziało, że całodzienny jadłospis składał się z czterech dań, a 9% - z trzech. Liczba posiłków w ciągu dnia powinna być tak dobrana, by zapewnić stały poziom glukozy we krwi, co ma duży wpływ w zapobieganiu nadwagi i otyłości. Biorąc pod uwagę dzieci w wieku szkolnym, wskazane jest spożywanie pięciu posiłków dziennie (Wyka 2012). W kolejnym badaniu, uczestniczyło 592 dzieci z regionu Podlasia. Ponad 80% z nich spożywało tylko cztery posiłki dziennie, a 18% - trzy. 2% badanych dzieci jadło mniej niż trzy posiłki dziennie. 79,6% spożywało dania w regularnych odstępach czasowych, natomiast 20,4% - jadło nieregularnie (Olejnik i in. 2011).

W przypadku rodziców - wegetarian, 91% zadeklarowało, że ich dzieci codziennie piją wodę, a 5% odpowiedziało, że sięgali po nią kilka razy w tygodniu. Według 4% ankietowanych woda w jadłospisie dziecka pojawiała się kilka razy w miesiącu. 51% ankietowanych przyznało, że ich dzieci codziennie wypijały soki owocowe, 23% spożywało je kilka razy w tygodniu, a 5% - jedynie kilka razy w miesiącu. 19% respondentów zadeklarowało, że soki owocowe rzadko występowały w jadłospisie ich pociech, a 2% odpowiedziało, że wcale się nie pojawiały. W przypadku napojów owocowych, były one najczęściej spożywane kilka razy w miesiącu, według 35% ankietowanych, 28% przyznało, że w ogóle nie stanowiły części jadłospisów ich dzieci. Jedynie 7% udzieliło odpowiedzi, że dzieci wypijały je codziennie. Dużą popularnością cieszyły się kompoty, 37% osób

odpowiedziało, że napoje te pite były codziennie, a 47% kilka razy w tygodniu. Zaledwie 12% przyznało, że dzieci sięgały po nie kilka razy w miesiącu, 2% rzadko, a kolejne 2% wcale nie występowały. Według 91% respondentów, napoje gazowane nie stanowiły elementu w codziennym jadłospisie dzieci, jedynie 5% przyznało, że dzieci rzadko po nie sięgają, a 4% sięgało kilka razy w miesiącu.

Podobne badania zostały przeprowadzone w 2013 roku. Wyniki tych badań znacznie odbiegają od odpowiedzi uzyskanych w obecnych ankietach, co może sugerować wzrost świadomości rodziców, m.in. o ilości cukru dodawanego do napojów gazowanych (Kostecka 2014). Podsumowując, można stwierdzić, że woda występowała u przeważającej ilości dzieci w codziennym jadłospisie.

Kolejne pytanie dotyczyło częstotliwości zachorowalności wśród dzieci. W przypadku stosowania diety tradycyjnej, 68% respondentów odpowiedziało, że ich dzieci chorowały mniej niż 8-10 razy w ciągu roku, a 82% ankietowanych rodziców dzieci na diecie wegetariańskiej udzieliło podobnej odpowiedzi. Wśród dzieci stosujących dietę wegetariańską częstotliwość zachorowań na poziomie 8-10 razy w ciągu roku była podobna jak w przypadku dzieci będących na diecie tradycyjnej. 13% ankietowanych rodziców stosujących wśród dzieci dietę tradycyjną odpowiedziało, że zachorowalność dzieci jest większa niż 10 razy w ciągu roku (Rys.4).



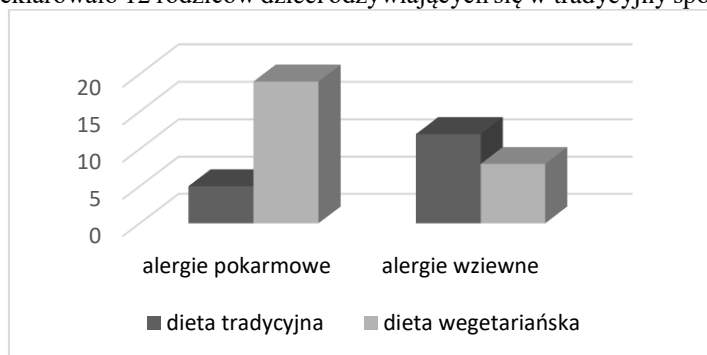
Rys.4. Częstotliwość zachorowalności wśród dzieci.

Kolejne pytanie, dotyczyło niedoborów składników mineralnych w diecie. Wśród odpowiedzi ankietowanych, pojawiała się niewystarczająca podaż żelaza, co w diecie tradycyjnej może wynikać z niewystarczającej ilości produktów obfitujących w ten mikrośladnik. W przypadku diety wegetariańskiej, źródłem żelaza są głównie produkty roślinne, w których biodostępność jest niższa z powodu występowania żelaza niehamownego.

W badaniu przeprowadzonym wśród 24 dzieci w wieku szkolnym, dowiedziono, że średnie spożycie żelaza $9,6 \pm 3,4$ mg/d było tylko nieznacznie niższe biorąc pod uwagę zalecenia żywieniowe. Ponadto, analizowano również inne wskaźniki surowicy krwi, takie jak stężenia żelaza ($14,5 \pm 8,2$ $\mu\text{mol/l}$), ferrytynę ($31,2 \pm 13,4$ ng/ml), transferynę ($328,0 \pm 62,1$ mg/l), procent wysycenia transferyny ($25,1 \pm 14,8\%$), a także całkowita zdolność wiązania żelaza w surowicy (TIBC) ($391,9 \pm 52,1$ $\mu\text{g/dl}$), które zostały wyrażone w wartościach średnich dla całej grupy badanej. Po przeanalizowaniu wyników stwierdzono, że mieściły się one w zakresie wartości referencyjnych (Klemarczyk 2007). W badaniu przeprowadzonym wśród 33883 osób będących na diecie tradycyjnej, 10110 spożywających ryby, 18840 laktowegetarian i 2596 wegan w przedziale wiekowym 20-97 lat najwyższą zawartość żelaza w diecie stwierdzono w grupie wegan (zarówno u kobiet jak i mężczyzn). Również najwyższą zawartość tego mikrośladnika wykazano w innym badaniu przeprowadzonym wśród 71751 Adwentystów Dnia Siódmego (Fraser et al. 2014).

Alergie pokarmowe częściej występowały u dzieci na diecie wegetariańskiej w porównaniu do ich rówieśników na tradycyjnym sposobie odżywiania. Konieczność rezygnacji z produktów

uczulających, mogła być jednym z powodów przejścia na wegetarianizm. Natomiast drugi typ alergii – wziewne – zadeklarowało 12 rodziców dzieci odżywiających się w tradycyjny sposób (Rys.5).



Rys.5. Częstość występowania alergii u dzieci w zależności od rodzaju diety.

Zaobserwowano, że u dzieci, u których w diecie przeważają produkty skrobiowe, zbożowe, warzywa oraz orzechy, prawdopodobieństwo występowania objawów alergicznego zapalenia spojówek, astmy czy egzemy jest znacząco mniejsze (Ellwood et al. 2001).

Częstość występowania astmy i innych dolegliwości związanych z układem oddechowym jest prawdopodobnie niższa u populacji, których jadłospis obfituje w produkty pochodzenia roślinnego (Bime et al. 2012).

Na pytanie dotyczące: pomocy specjalistów opracowaniu jadłospisów dla swoich dzieci aż 95% ankieterów przyznało, że korzysta z takiej usługi. Jedynie 5% odpowiedziało, że nie korzysta z tego typu pomocy. Z racji eliminacji dużej grupy produktów, przy niewłaściwym skomponowaniu diety u rosnącego organizmu może dojść do niedoborów mogących mieć poważne konsekwencje zdrowotne. Dlatego, też bardzo ważne jest korzystanie z pomocy dietetyka bądź specjalisty do spraw żywienia, szczególnie w początkowym okresie zmiany diety. Świadomość rodziców decydujących się na taki sposób żywienia jest wysoka, stąd tak duży odsetek osób korzystających z pomocy specjalistów.

W ankiecie zwrócono także uwagę na rozmowę z dziećmi o prawidłowym odżywianiu. Respondenci zadeklarowali, że rozmawiają ze swoimi dziećmi na temat zdrowego odżywiania. Świadczy, to o trosce rodziców, którzy mając na uwadze prawidłowy rozwój swoich dzieci dbają o ich właściwe odżywianie. W badaniu Early Childhood Longitudinal Study - Kindergarten Cohort, stwierdzono występowanie zależności między występowaniem nadwagi i otyłości u dzieci, a niedostatecznym poziomem wiedzy rodziców z zakresu żywienia. Otyłość była częściej stwierdzana u dzieci będących wyłącznie pod opieką rodziców niż tych, które korzystały z żywienia zbiorowego. Rodzice, których świadomość żywieniowa jest wysoka, znacznie częściej zwracają uwagę na sposób odżywiania ich dzieci oraz starają się wdrożyć prawidłowe nawyki żywieniowe (Cater et al. 2008, Ogińska-Bulik i Zadworna-Cieślak 2011). Na podstawie badań przeprowadzonych na Podlasiu, zauważono wiele nieprawidłowości w sposobie odżywiania dzieci. W związku z tym istnieje potrzeba edukacji żywieniowej rodziców oraz pracowników placówek żywienia zbiorowego aby kształtować prawidłowe nawyki żywieniowe wśród najmłodszych (Olejnik i in. 2011).

4. Wnioski

Odpowiednio skomponowany jadłospis zapewnia prawidłowy rozwój dziecka. Prawidłowe nawyki żywieniowe, wdrażane już od najmłodszych lat, nie tylko zaowocują wybieraniem wartościowych produktów ale także stanowią ważny element profilaktyki przeciwko przewlekłym chorobom niezakaźnym – coraz częściej występujących wśród dzieci. Zarówno dieta tradycyjna, jak i wegetariańska, może zapewnić odpowiednią podaż energii i składników odżywczych, jednakże wymaga to od rodziców niezbędnej wiedzy z zakresu żywienia. Szczególnie bilansowanie diety wegetariańskiej może przysporzyć wiele trudności z racji eliminacji dużej grupy produktów.

W szerszym kontekście, można wnioskować, że dzieci wychowujące się na diecie wegetariańskiej będą mniej narażone na przewlekłe choroby niezakaźne m.in. takie jak nadwaga i otyłość, niż dzieci będące na diecie tradycyjnej. Jednakże, zarówno zbyt duża jak i zbyt mała masa ciała u rosnącego dziecka, może stanowić przyczynę występowania wielu chorób a w konsekwencji nieprawidłowy rozwój psychiczno-fizyczny. Dlatego też dzieci w okresie rozwojowym powinny być pod opieką dietetyka, a w szczególności te dzieci, które spożywają produkty wegetariańskie.

5. Literatura

- Bime C, Wei CY, Holbrook J, Smith LJ, Wise RA (2012) Association of diet ary soy genistein intake with lung function and asthma control: a post-hoc analysis of patients enrolled in a prospective multicentre clinical trial. *Prim. Care Respir. J* 21: 398-404.
- Borawska MH, Malinowska M (2009) *Wegetarianizm. Zalety i wady*. PZWL, Warszawa.
- Cater L, Guanghui L, Maher EJ (2008) Preschool child care participation and obesity at the start of kindergarden. *Pediatrics* 122: 322-330.
- Cheng T (2007) Fat kids grow up to be fat adults: A lesson to be learned from China. *International Journal of Cardiology* 117: 133-135.
- Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF (2001) Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur. Respir. J* 17: 436-443.
- Fraser G, Jaceldo-Siegl K, Rizzo N, Sabate J (2014) Nutrient Profiles of Vegetarian and Nonvegetarian Dietary Patterns. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 113(12): 11610-1619.
- Gawęcki J, Roszkowski W (Eds.) (2009) *Żywnienie człowieka a zdrowie publiczne*. PWN, Warszawa.
- Grajales T, Pencak R, Pribis P (2010) Beliefs and Attitudes toward Vegetarian Lifestyle across Generations. *Nutrients* 2(5): 523-531.
- Juonala M, Raitakari M, Viikari J, Raitakari O (2005) Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. *Atherosclerosis* 185: 388-393.
- Klemarczyk W (2007) *Aspekt żywieniowo-zdrowotny problemu niedożywienia dzieci w Polsce, w: Niedożywnienie dzieci w Polsce – na drodze do skutecznego rozwiązania problemu – raport otwarcia Danone, Warszawa: Danone.*
- Kostecka M (2014) Prawidłowe żywienie dzieci w wieku wczesnoszkolnym jako niezbędny element profilaktyki chorób cywilizacyjnych. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 20(2): 208-213.
- Ogińska-Bulik N, Zadworna-Cieślak M (2011) *Zachowania zdrowotne młodzieży – uwarunkowania podmiotowe i rodzinne*. Dyfin. Warszawa.
- Olejniak B, Maciorkowska E, Marcinkiewicz S, Roszko-Kirpsza I, Zalewska M (2011) Wybrane nawyki żywieniowe a stan odżywienia dzieci i młodzieży regionu Podlasia. *Probl Hig Epidemiol* 92(4): 799-805.
- Sabaté J, Wien M (2010) Vegetarian diets and childhood obesity prevention. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91: 1525-1529.
- Wansik B (2010) From Mindless Eating to Mindlessly Eating Better. *Physiology & Behavior* 100: 461-462.

13. Nawyki żywieniowe osób o zwiększonej aktywności fizycznej

Eating habits and supplementation of people with increased physical activity

Skoczylas Joanna, Łabuzek Klaudia, Olga Sularz, Doniec Joanna, Drozdowska Mariola, Kopec Aneta

Katedra Żywnienie Człowieka, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie

Opiekun naukowy: dr hab. inż. Aneta Kopec

Skoczylas Joanna: joannaskoczylas7@gmail.com

Słowa Kluczowe: sport, dieta dla sportowca, suplementy

Streszczenie

Podczas zwiększonej aktywności fizycznej bardzo ważna jest prawidłowo zbilansowana racja pokarmowa odpowiednio dopasowana do wieku i płci. Wiele osób głównie sportowców amatorów sięga po suplementy diety, które mogą przynieść odwrotny efekt od zamierzonego. Celem niniejszej pracy była ocena nawyków żywieniowych oraz suplementacji racji pokarmowych osób o zwiększonej aktywności fizycznej. Badania ankietowe zostały przeprowadzone wśród 197 respondentów. Na podstawie ankiet stwierdzono, że osoby o zwiększonej aktywności fizycznej rzadko sięgały po mleko i przetwory mleczne. Najczęściej wybierano mleko i sery o wyższej zawartości tłuszczu. Do napojów typu herbata i kawa ankietowani nie używali cukru. Najczęściej wybieranym napojem podczas treningu była woda. Około 30% ankietowanych wzbogacało dietę w suplementy. Najczęściej wybieranymi preparatami były odżywki białkowe i witaminy.

1. Wstęp

W ostatnich latach wśród Polaków obserwuje się wzrost zainteresowania aktywnością fizyczną. Często jest to spowodowane chęcią poprawy zdrowia bądź sylwetki. Regularna aktywność fizyczna odgrywa istotną rolę w leczeniu chorób serca i naczyń krwionośnych oraz innych przewlekłych chorób niezakaźnych (Dąbrowska i Ozimek 2011; CBOS 2013). Sposób odżywiania sportowców jest jednym z kluczowych elementów wspomagających trening oraz jego prawidłowy przebieg. Opracowanie odpowiedniej diety jest zależne od dyscypliny sportowej oraz rodzaju i częstotliwości wykonywanego treningu. Ważne jest aby spożywane posiłki dostarczały odpowiednich ilości składników odżywczych oraz były różnorodne (Gacek 2017; Czaja i in. 2008). Zapotrzebowanie na energię i składniki pokarmowe u osób uprawiających sport wzrasta, ponieważ następuje zwiększenie utraty wody, elektrolitów oraz składników mineralnych.

Spożycie suplementów diety przez sportowców ale także przez osoby amatorsko uprawiające sport w ostatnim czasie wzrasta. Głównym celem przyjmowania suplementów jest dostarczenie substancji odżywczych w formie skoncentrowanej w celu zapobiegania niedoborom wybranych składników mineralnych i witamin (Forth 2004). Najczęściej stosowane suplementy w sporcie, uznane za dozwolone to, związki przyspieszające spalanie tłuszczu, zwiększające masę mięśniową, regenerujące stawy, wpływające na zwiększenie odporności organizmu oraz poprawiające sprawność psychiczną (Zajac i in. 2007).

Należy jednak pamiętać, że najważniejszym elementem u sportowców jest prawidłowo zbilansowana racja pokarmowa, która powinna być dostosowana do danego sportowca indywidualnie. Przy doborze odpowiedniej kaloryczności i zapotrzebowaniu na składniki pokarmowe należy uwzględnić czas i intensywność treningów, a także wiek i płeć sportowca. Nie istotnie jedna dieta dla wszystkich sportowców, dlatego bardzo ważne jest aby przed wprowadzeniem modyfikacji w swoim jadłospisie zasięgnąć porady dietetyka lub lekarza (Hyżyk; Romankow 2005; Strigel 2006). Celem pracy była ocena nawyków żywieniowych oraz suplementacji racji pokarmowych osób o zwiększonej aktywności fizycznej.

2. Materiały i metody

W celu określenia nawyków żywieniowych oraz suplementacji, przez osoby o zwiększonej aktywności fizycznej, przeprowadzono badania ankietowe wśród 197 mieszkańców gminy Miasta Kraków i Krzeszowice w 2017 roku. Kwestionariusz został przygotowany w Katedrze Żywności Człowieka na Wydziale Technologii Żywności i Żywności Człowieka Uniwersytetu Rolniczego im. H. Kołłątaja w Krakowie. Ankieta zawierała 27 pytań, w których zapytano o nawyki żywieniowe w zależności od płci respondentów oraz stosowane suplementy.

Dane z kwestionariusza poddano analizie statystycznej za pomocą testu Chi-kwadrat przy poziomie istotności $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu „Statistica” (StatSoft USA). Za pomocą analizy statystycznej sprawdzono czy nawyki żywieniowe mogą zależeć od płci respondentów.

3. Wyniki

Średnio 43% ankietowanych zadeklarowało, że spożywało mleko tłuste (pełne), 20,8% mężczyzn i 14% kobiet wybierało mleko chude o niskiej zawartości tłuszczu, a 22% ankietowanych nie spożywało w ogóle mleka. W przypadku twarogu średnio 45% pytanym kobiet i mężczyzn spożywało twaróg tłusty, a 18,2% chudy. 30% respondentek oraz 26% respondentów zjadało twaróg chudy oraz tłusty. Pozostałe 5% - kobiet i 6,6% - mężczyzn nie spożywało twarogu (tab.1).

24% mężczyzn i 18,8 % kobiet wybierało margaryny lub masła roślinne do smarowania pieczywa. Spożycie masła zadeklarowało prawie 33% mężczyzn i 43% kobiet biorących udział w badaniach. ¼ ankietowanych nie stosowało nic do smarowania pieczywa (tab.1).

62% mężczyzn i 55,6% kobiet zadeklarowało wykorzystanie oleju (rzepakowego, słonecznikowego) lub masła roślinnego do smażenia. Masło klarowane wybierało 7,1% badanych osób. Oliwę z oliwek stosowało 8,8% respondentów i 17,9% respondentek. Olej kokosowy stosowało 16% kobiet oraz 17,5% mężczyzn. 3,5% ankietowanych nie spożywało potraw smażonych (tab.1).

Ziemniaki, frytki oraz kluski jako dodatek do posiłku wybierało 41,7% mężczyzn i 33,9% kobiet. Ryż spożywało 36% ankietowanych. 24% respondentek i 12% respondentów spożywało kaszę. 3% mężczyzn i 7% kobiet nie konsumowało wyżej wymienionych produktów (tab.1).

Potrawy z jaj konsumowało 68% respondentów od 1 do 2 razy w tygodniu. 26% spożywało je od 3 do 4 razy w ciągu 7 dni. Codzienne spożycie wyżej wymienionych potraw zadeklarowało 12% mężczyzn i 3% kobiet. Nieco więcej kobiet konsumowało potrawy z jajami 6 - 5 razy – 11,3% a ankietowanych płci męskiej – 7,7%. Zaledwie 7% respondentów w ogóle nie spożywało tego typu dań (tab.1).

50% mężczyzn spożywało wędliny drobiowe, 24% wieprzowe chude, a 5,5% wieprzowe tłuste. 52% kobiet zadeklarowało spożycie wędlin drobiowych, 30% wieprzowych chudych oraz 2,8% wieprzowych tłustych. Inne produkty pochodzenia zwierzęcego spożywało 4% badanych osób. 16% mężczyzn i 11% kobiet nie spożywało wędlin (tab.1).

61% mężczyzn i 38,6% kobiet służyło wypijane przez siebie napoje. Pozostali nie używali cukru do słodzenia napojów. 74% nie stosowało zamienników cukru. Najczęściej jako zamiennik cukru wybierano ksylitol (14 % kobiet i 12% mężczyzn). 3,3% mężczyzn i 0,9% kobiet stosowało stewię, a 3,7% respondentek zadeklarowało spożycie syropu daktylowego. Inne zamienniki cukru stosowało 8% ankietowanych obojga płci (tab. 1).

65% kobiet i 75% mężczyzn przyprawiało/dosalało potrawy „czasami” . Około 20% respondentów i 24% respondentek używało soli oraz przypraw. Pozostałe 10,3% kobiet i 4,4% mężczyzn nie przyprawiało przygotowywanych potraw (tab.1).

Respondenci zostali zapytani czy ich plan żywieniowy z ostatnich 7 dni różnił się od sposobu odżywiania w całym miesiącu. 18,3% wszystkich badanych odpowiedziało, że ich jadłospis był inny w ciągu tygodnia niż w całym miesiącu, a 81,7% zadeklarowało, że plan żywieniowy był taki sam (tab.2).

42,8% respondentów oraz 46,2% najczęściej trenowało od 3 do 4 razy w tygodniu. 1-2 razy 40,5% kobiet i 37% mężczyzn. 5-6 razy w ciągu 7 dni trenowało 16,5% mężczyzn i 10,3% kobiet. Codzienny trening zadeklarowało średnio 3% pytanym osób. 60% respondentów płci damskiej oraz

65,9% męskiej trenowało od 1 do 2 godzin. Do godziny czasu trenowało 25% mężczyzn i 31% kobiet. Od 2 do 3 godzin dziennie trenowało zaledwie 7% badanych osób obojga płci, a trening 4 godzinny wykonywało średnio 1,5% wszystkich respondentów (tab.2).

Tab. 1. Rodzaj spożywanego produktów spożywczych oraz nawyki żywieniowe respondentów w zależności od płci respondentów.

PYTANIE	CZĘSTOTLIWOŚĆ SPOŻYCIA	% OGÓŁU	% KOBIET	% MĘŻCZYŹN
Jakie mleko spożywa Pan/Pani najczęściej?	zazwyczaj tzw. chude o niskiej zawartości tłuszczu, np. 0,5%	17,25	14,15	20,87
	zazwyczaj tzw. tłuste (pełne) o wyższej zawartości tłuszczu, np. 3,2 %	43,14	44,33	41,75
	o różnej zawartości tłuszczu	16,75	18,86	14,28
	nie spożywałem/am mleka	22,84	22,64	23,07
Jaki rodzaj twarogu spożywa Pan/Pani najczęściej ?	zazwyczaj chudy	18,27	17,92	20,87
	zazwyczaj tłusty	45,17	44,33	46,15
	różnie: chudy, tłusty, półtłusty	28,42	30,18	26,37
	nie spożywałem/am twarogu	7,1	7,54	6,59
Czego najczęściej używa Pan/Pani do smarowania pieczywa ?	margaryny lub masła roślinnego	21,31	18,86	24,17
	masła	38,57	43,39	32,96
	twarogu	6,09	4,39	4,39
	różnie	7,61	8,79	8,79
	nie smaruję pieczywa	26,39	23,58	29,67
Na czym najczęściej smaży Pan/Pani potrawy ?	oleju (rzepakowym, słonecznikowy) lub maśle roślinnym	58,88	55,66	62,63
	maśle klarowanym	7,1	5,66	8,79
	oliwie z oliwek	13,7	17,92	8,79
	oleju kokosowym	16,75	16,03	17,58
	nie spożywam potraw smażonych	3,55	4,71	2,19
Który z produktów najczęściej spożywa Pan/Pani podczas posiłku ?	ziemniaki, frytki, kluski	37,56	33,96	41,75
	Ryż	36,04	33,01	39,56
	kasze	19,28	24,47	12,08
	nie spożywam takich produktów	5,58	7,54	3,29
Jak często spożywa Pani/Pani dania przygotowane z jaj (np. jajecznica, omlot)?	codziennie	7,61	3,77	12,08
	5-6 razy w tygodniu	9,64	11,32	7,69
	4-3 razy w tygodniu	26,39	25,47	27,47
	2-1 razy w tygodniu	48,73	51,88	45,05
	nie spożywam	7,61	7,54	7,69
Jaki rodzaj wędlin spożywa Pan/Pani najczęściej ?	drobiowe	51,77	52,83	50,54
	wieprzowe chude	13,7	30,18	24,17
	wieprzowe tłuste (np. boczek)	27,4	2,83	5,49
	Inne	4,06	2,83	3,29
	nie spożywam	13,7	11,32	16,48
Czy słodzi Pan/Pani kawę lub herbatę ?	tak	41,62	38,67	61,32
	nie	58,37	45,05	54,94
Który z zamienników cukru stosuje Pan/Pani najczęściej ?	ksylitom	13,19	14,15	12,08
	Stewia	2,03	0,94	3,29
	syrop daktylowy	2,03	3,77	0
	Inny	8,12	7,54	8,79
	nie stosuję żadnego	74,61	73,58	75,82
Czy przyprawia/dosala Pan/Pani potrawy ?	Tak	70,05	65,09	75,82
	nie	7,61	10,37	4,39
	czasami	22,33	24,52	19,78

Większość ankietowanych najczęściej podczas treningu piło wodę mineralną/źródłaną – 91%. Niewiele ponad 4% mężczyzn i 8,5% kobiet wypijało napoje izotoniczne. 2% mężczyzn spożywało sok, a inne napoje spożywało 1% ankietowanych (tab.2).

Średnio 35% respondentów obojga płci po treningu najczęściej spożywało produkty z dużą zawartością białka, niecałe 10% mężczyzn i 4% kobiet konsumowało pieczywo, ryż, kasze. 16% kobiet i 6,6% mężczyźni zjadało owoce lub warzywa. Prawie połowa pytaných osób zadeklarowało, że nie zwraca uwagi na to co je po zakończonym treningu (tab.2).

Większość zapytaných mężczyzn – 62,6% i 75% kobiet nie stosowało suplementów diety. 12,5% kobiet stosowało odżywki białkowe, 9,4% witaminowe, a 3,7% białkowe oraz witaminowe. Około 2% respondentek stosowało kilka rodzajów suplementów jednocześnie. Przyjmowanie „innych” preparatów zadeklarowało 3% ankietowanych kobiet. 9,9% mężczyzn stosowało odżywki białkowe, 6,5% witaminowe, a 2,2% mineralne. Więcej niż jeden suplement stosowało niecałe 10% respondentów. „Inne” suplementy diety stosowało 1% ankietowanych mężczyzn (tab.2).

W ostatnim pytaniu zapytano ankietowanych czy uważają, że odżywiają się prawidłowo. 41% wszystkich respondentów odpowiedziało, twierdząc na to pytanie, a 37% mężczyzn i 30% kobiet, że nie. Prawie 21% mężczyzn i 28% zapytaných kobiet nie potrafiło jednoznacznie odpowiedzieć (tab.2).

4. Dyskusja

Spożycie mleka oraz produktów mlecznych wśród ankietowanych osób było niezadawalające. Podobne wyniki uzyskali Kopeć i in. wśród osób trenujących piłkę nożną, Gacek i Frączek wśród baletnic (Kopeć i in. 2013; Gacek i Frączek 2010). Szczepańska i Spałkowska wykazały u osób trenujących siatkówkę i koszykówkę oraz Gacek u kobiet uczęszczających na zajęcia fitness, że spożycie napojów mlecznych oraz mleka było zdecydowanie większe (Szczepańska i Spałkowska 2012; Gacek 2017).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że respondenci najchętniej spożywali mleko o wyższej zawartości tłuszczu tzw. tłuste. Biezanowska–Kopeć i in. zaobserwowali, że dziewczynki, które uczęszczały do szkół gastronomicznych w Krakowie deklarowały spożycie mleka o niskiej zawartości tłuszczu w przeciwieństwie do chłopców, którzy preferowali mleko tłuste (Biezanowska-Kopeć i in 2012). U osób starszych o niskiej aktywności fizycznej stwierdzono częstsze spożycie mleka o niskiej zawartości tłuszczu (Górecka i in. 2011).

45% ankietowanych odpowiedziało, że najczęściej spożywa twaróg tłusty. Górecka i in. stwierdzili, że osoby starsze chętniej zjadały twaróg o mniejszej zawartości tłuszczu (Górecka i in 2011).

Do smarowania pieczywa respondenci najczęściej używali masła. Jak wykazali Biezanowska–Kopeć i in. u uczniów krakowskich szkół gastronomicznych największym powodzeniem cieszyły się tłuszcze takie jak margaryna oraz masło roślinne (Biezanowska-Kopeć i in 2012). Z kolei Gacek zaobserwowała, że respondentki trenujące fitness w 76% zadeklarowały codziennie spożycie tłuszczów roślinnych, a według Malczyk i in. kobiety, które również uczęszczały na zajęcia fitness w 17% w ogóle nie smarowały pieczywa (Gacek 2017; Malczyk i in. 2015).

Ponad 50% ankietowanych zadeklarowało, że potrawy smażyło na oleju lub maśle roślinnym. Według Biezanowska-Kopeć i in. uczniowie szkół gastronomicznych w Krakowie do smażenia używali najczęściej oleju lub masła (Biezanowska-Kopeć i in. 2012). Oliwa z oliwek była najchętniej wybierana przez osoby trenujące siatkówkę oraz koszykówkę (Szczepańska i Spałkowska 2012), a kobiety uczęszczające na zajęcia fitness często rezygnowały ze smażenia potraw (Gacek 2017).

Tłuszcze są związkami, które występują w pożywieniu i są mocno skoncentrowanym źródłem energii potrzebnej do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Pełnią funkcję nośników witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wielonienasycone niezbędne kwasy tłuszczowe są konieczne do budowy fosfolipidów oraz zachowania prawidłowego działania błon komórkowych. Poprzez obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi wykazują działanie antymiażdżycowe (Krelowska-Kuras 2009).

Tab. 2. Nawyki żywieniowe, treningowe oraz suplementacja osób o zwiększonej aktywności fizycznej w zależności od płci respondentów.

PYTANIE	CZĘSTOTLIWOŚĆ SPOŻYCIA	% OGÓŁU	% KOBIET	% MĘŻCZYZN
Czy sposób odżywiania Pana/Pani w ostatnich 7 dniach różnił się znaczenie od żywienia w ciągu ostatniego miesiąca ?	tak	18,27	16,98	19,78
	nie	81,72	83,01	80,21
Jak często Pan/Pani w tygodniu trenuje ?	codziennie	3,04	2,83	3,29
	5-6 razy	13,19	10,37	16,48
	4-3 razy	44,67	46,22	42,85
	2-1 raz	39,08	40,56	37,36
Jak długo zazwyczaj trwa Pani/Pana trening?	mniej niż godzinę	28,42	31,13	25,27
	od 1 do 2 godz.	62,94	60,37	65,93
	od 2 do 3 godz.	7,1	6,6	7,69
	4 godziny i więcej	1,52	1,88	1,09
Co najczęściej pije Pan/Pani podczas treningu?	wodę mineralną/źródlaną	91,37	90,56	92,3
	napoje izotoniczne	6,59	8,49	4,39
	sok	1,01	0	2,19
	inne	1,01	0,94	1,09
Co zazwyczaj zjada Pan/Pani po treningu?	produkty z dużą zawartością białka	35,02	35,84	34,06
	pieczywo, ryż kaszę	6,59	3,77	9,89
	owoce, warzywa	11,67	16,03	6,59
	nie zwracam na to uwagi	46,19	44,33	48,35
Czy stosuje Pan/Pani suplementy (odżywki) diety?	białkowe	11,16	12,26	9,89
	witaminowe	8,12	9,43	6,59
	mineralne	1,01	0	2,19
	białkowe i witaminowe	4,06	3,77	4,39
	białkowe, witaminowe i mineralne	2,03	0	4,39
	białkowe, witaminowe, mineralne i inne	1,52	1,88	1,09
	inne	2,03	2,83	1,09
	nie stosuję	69,54	75,47	62,63
Czy według Pana/Pani posiadane nawyki żywieniowe są zdrowe oraz zgodne z zasadami prawidłowego żywienia?	tak	41,6	41,5	41,7
	nie	33,5	30,2	37,4
	nie wiem	24,9	28,3	20,9

Do obiadu respondenci najczęściej zjadali ziemniaki, frytki, makaron oraz ryż. Jak wykazał Malczyk i in. studenci uczęszczający do opolskich, śląskich oraz dolnośląskich uczelni spożywali ziemniaki średnio 1 razy w tygodniu. W przypadku ryżu spożycie było większe u mężczyzn niż kobiet uczących się w tych uczelniach (Malczyk i in. 2017).

Dania z jaj takie jak jajecznica czy omelety przez respondentów był najchętniej zjadane z częstotliwością od 1 do 2 razy tygodniowo. Frączek i in. wykazali u osób trenujących gry zespołowe wysokie spożycie potraw z jaj (80%) (Frączek i in. 2013). Z kolei Bieżanowska-Kopec i in. stwierdziły, że młodzież uczącą się w szkołach gastronomicznych w Krakowie potrawy z jaj spożywa kilka razy w miesiącu (Bieżanowska-Kopec i in. 2013).

Wędliny drobiowe były najbardziej popularne wśród osób biorących udział w badaniu. Podobne wyniki uzyskała Bieżanowska-Kopec i in. Autorzy ci stwierdzili że uczniowie Zespołu Szkół Gastronomicznych w Krakowie, najchętniej spożywali wędliny drobiowe (Bieżanowska-

Kopeć i in. 2012). Ponadto osoby trenujące koszykówkę oraz siatkówkę najczęściej preferowały wyroby z chudego drobiu (Szczepańska i Spałkowska 2012).

Ponad połowa respondentów nie używała cukru. W badaniach Malczyk i in. wykazali, że 40% kobiet trenujących fitness zadeklarowało, że nie słodzi w ogóle wypijanych przez siebie napojów.

Spożycie cukru jest zjawiskiem ciągle rosnącym w Polsce. Ważne jest aby ograniczyć jego poziom, ponieważ jest przyczyną wielu chorób metabolicznych. Według zaleceń nie powinno się spożywać więcej niż 10% dziennego zapotrzebowania. Jego nadmierne spożycie może przyczynić się m.in. do nadwagi, otyłości, cukrzycy, próchnicy zębów oraz wzrostu trójglicerydów (Koszowska i in. 2014; Grupińska i in. 2015).

Słodziki nie były stosowane przez 75% ankietowanych. Osoby, które używały słodzików najchętniej wybierały ksylitol. Wśród dorosłych mieszkańców Polski o niskiej aktywności fizycznej najpopularniejsza była stewia, a następnie ksylitol (Bielaszka i in. 2016)

70% ankietowanych używało przypraw oraz soli podczas przygotowywania posiłków. Analogiczne wyniki otrzymali w swoich badaniach Schlegel-Zawadzka i Kowalczyk (Schlegel-Zawadzka i Kowalczyk 2010). Ponadto w badaniach przeprowadzonych na osobach otyłych wykazano, że ponad 50% stosowała naturalne przyprawy do przygotowywanych potraw (Szczepańska i in. 2013).

Respondenci najczęściej trenowali od 3 do 4 razy w tygodniu a długość treningu wahała się 1 do 2 godzin. W badaniach przedstawionych przez Kozirok i Babicz-Zielińską, osoby trenujące różne dyscypliny sportowe najczęściej wykonywały trening trwający 1-2 h lub 3-4 godziny (Kozirok i Babicz-Zielińską 2013). Z kolei Panasiewicz i Grochowicz zaobserwowali, że u mężczyzn trenujących kulturystykę trening trwał zazwyczaj do 60 minut (Panasiewicz i Grochowicz 2016). Kaganek i in. wykazali u kobiet, trenujących siłowo, że trening zazwyczaj był wykonywany 3-4 razy w tygodniu od 3 do 4 godzin (Kaganek i in. 2017). Młodzież uczęszczająca do klas sportowych oraz ogólnych w Ustrzykach Dolnych dziennie na aktywność fizyczną poświęcała około 2 godzin (Marcysiak i in. 2009).

Woda mineralna/źródłana była najchętniej wypijana przez respondentów podczas treningów. Z kolei osoby preferujące różne dyscypliny sportowe podczas wysiłku fizycznego najchętniej sięgały po wodę mineralną oraz napoje izotoniczne (Kozirok i Babicz-Zielińska 2013).

Suplementy diety nie były spożywane przez 70% ankietowanych. Nieliczna grupa 11% stosowała odżywki białkowe. Odwrotne wyniki uzyskali Panasiewicz i Grochowicz u osób wykonujących trening kulturystyczny oraz Czaja i in. u lekkoatletów. Najczęściej wybieranymi suplementami diety były aminokwasy rozgałęzione, węglowodany, witaminy i składniki mineralne oraz białko (Panasiewicz i Grochowicz 2016; Czaja i in. 2008).

Nadmierne lub złe stosowanie suplementów diety poza przedawkowaniem danego składnika może wpłynąć negatywnie na metabolizm oraz wchłanianie innych niezbędnych składników odżywczych, co może przyczynić się do zaburzenia homeostazy w organizmie (Czaja i in. 2008).

Plan żywieniowy respondentów w dni treningowe oraz pozostałe nie różnił się przeciwieństwie do osób, które trenowały wyczynowo sztuki walki, ponieważ 80% zadeklarowało, że podczas wyjazdu na zgrupowania sportowe odżywia się inaczej (Anyżewska i in. 2015).

5. Wnioski

- A. Zaobserwowano zbyt małe spożycie mleka, produktów mlecznych.
- B. Respondenci preferowali spożycie mleka oraz twarogu o wyższej zawartości tłuszczu. Do smarowania pieczywa najczęściej używali masła, a do smażenia oleju lub masła roślinnego.
- C. Większość osób biorących udział w badaniu nie stosowało cukru do słodzenia kawy i herbaty, a $\frac{3}{4}$ ankietowanych nie używało żadnych zamienników cukru.
- D. Podczas treningu ankietowani najczęściej wypijali wodę mineralną, a w przypadku posiłku połowa badanych nie przywiązywała uwagi do rodzaju spożywanego pożywienia po treningu.

- E. Suplementy diety nie były stosowane przez 70% ankietowanych. Pozostali najczęściej wybierali odżywki białkowe oraz witaminowe.

6. Literatura

- Anyżewska A, Wawrzyniak A, Dzierżanowski I, Leonkiewicz M, Woźniak A (2015) Wybrane elementy stylu życia oraz zwyczaje i zachowania żywieniowe mężczyzn trenujących wyczynowo sporty walki. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 96(4): 795-799.
- Bielaszka A, Kardas M, Kiciak A, Szczepańska E, Grajek M, Jastrzębska, Kardas J, Grochowska-Niedworok E (2016) Wykorzystanie stewii jako zamiennika cukru przez osoby dorosłe. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 49(3): 450-454.
- Bieżanowska-Kopeć R, Kopeć A, Leszczyńska T (2012) Częstotliwość i preferencje spożycia produktów wysokotłuszczowych przez uczniów zespołu szkół gastronomicznych w Krakowie. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 63(4): 455– 461.
- Czaja J, Lebedzińska A, Szefer P (2008) Sposób żywienia i suplementacji diety reprezentantów polski w biegach średnio- i długodystansowych w latach 2004-2005. *Rocznik Państwowego Zakładu Higieny* 59(1): 67-74.
- Ekstrowicz J (2007) *Zarys żywienia sportowców*. Ekstrowicz J. (red.), Wyd. UKW w Bydgoszczy.
- Forth P (2004) Suplementacja – klucz do zdrowia i dobrych wyników. *Kultur. i Fitn.* 11(61): 33.
- Frączek B, Brzozowska E, Morawska M (2013) Ocena zachowań żywieniowych zawodników trenujących gry zespołowe w świetle rekomendacji piramidy żywieniowej dla sportowców. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94(2): 280-285.
- Gacek M, Frączek B (2010) Zachowania żywieniowe i postrzeganie własnej sylwetki przez uczennice szkoły baletowej. *Medycyna Sportowa* 26(3): 134-143.
- Górecka D, Czarnocińska J, Adamska D (2015) Ocena częstości spożycia produktów niskokalorycznych w wybranej grupie osób. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 96(3): 648-651.
- Grupińska J, Grzelak T, Walczak M, Kramkowska M, Czyżewska K (2015) Korzyści i zagrożenia związane z konsumpcją naturalnych zamienników sacharozy. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 48(1): 1-10.
- Hyżyk A.K, Romankow J (2005) Ocena stanu wysycenia organizmu witaminami antyoksydacyjnymi C i E oraz ich wpływ na wydolność fizyczną młodych sportowców. *Roczn. PZH* 56(1): 57-65.
- Kopeć A, Nowacka E, Klaja A, Leszczyńska T (2013) Częstotliwość spożycia wybranych grup produktów spożywczych przez sportowców trenujących piłkę nożną. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94(1): 151-157.
- Koszowska A, Dittfeld A, Nowak J, Brończyk-Puzoń A, Gwizdek K, Bucior J, Zubelewicz-Szkodzińska B (2014) Cukier – czy warto go zastąpić substancjami słodzącymi? *Nowa Medycyna* 1: 36-41.
- Kozirok W, Babicz-Zielińska (2013) Ocena spożycia wody i napojów przez zawodników różnych dyscyplin sportowych. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94 (2): 262-265.
- Krełowska-Kułas M (2009) Znaczenie tłuszczu w żywieniu człowieka. *Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Ekonomicznego w Krakowie* 834: 39-53.
- Malczyk E, Zołoteńka-Synowiec M, Misiarz M, Wyka, Mielnik K (2015) Nawyki żywieniowe kobiet uczęszczających na zajęcia fitness. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 48(3): 445-451.
- Marcysiak M, Ciosek A, Żywica M, Prządak E, Banasiewicz D, Marcysiak M, Zagroba M, Ostrowska B, Skotnicka- Klonowicz G (2009) Zachowania żywieniowe i aktywność fizyczna uczniów klas sportowych i ogólnych w Ustrzykach Dolnych. *Problemy Pielęgniarstwa* 17(3): 216–222.
- Panasiewicz M, Grochowicz J (2016) Ocena sposobu odżywiania i aktywności fizycznej w uprawianiu kulturystki. *Zeszyty Naukowe. Turystyka i Rekreacja* 1(17): 53-68.
- Schlegel-Zawadzka M, Kowalczyk B (2010) Wiedza na temat spożycia soli w różnych grupach narodowościowych. *Zeszyty Naukowe Akademii Morskiej w Gdyni* 65: 39-50.

- Strigel R (2006) The Use of Nutritional Supplements Among Master Athletes. *Int. J. Sports Med.* 27: 236-241.
- Szczepańska E, Brończyk-Puzoń A, Skrzypek M (2013) Wiedza a wybrane zachowania żywieniowe pacjentów z otyłością w zależności od poziomu ich wykształcenia. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94(4): 802-806.
- Szczepańska E, Spałkowska A (2012) Zachowania żywieniowe sportowców wyczynowo uprawiających siatkówkę i koszykówkę. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* ISSN 0035-7715, 63(4): 491- 497.
- Zajac A, Poprzecki S, Waśkiewicz Z (2007) *Żywnienie i suplementacja w sporcie*. Wyd. AWF Katowice.

14. Kieszonki retrakcyjne – patologiczna zmiana błony bębenkowej o nieoczywistym obrazie klinicznym

Tympanic membrane retraction – a pathological alteration of the tympanic membrane with an inapparent clinical presentation

Stępniewska Klara⁽¹⁾, Zaborek Monika⁽¹⁾, Łyczba Jakub⁽¹⁾, Kucharski Andrzej⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: lek.med. Andrzej Kucharski

Klara Stępniewska: klarus@onet.eu

Słowa kluczowe: ucho środkowe, ciśnienie, trąbka słuchowa

Streszczenie

Kieszonka retrakcyjna to patologia błony bębenkowej polegająca na jej deformacji spowodowanej zaburzeniem napowietrzania ucha środkowego przy towarzyszącej dysfunkcji trąbki słuchowej. Przyczyny są różne; wiele kieszonek powstaje jako następstwo wysiękowego zapalenia ucha środkowego (OME). Udowodniono także udział czynników wzrostu keratynocytów (KGF) oraz ich receptorów (FGFR2) w komórkach tkanki podnabłonkowej i komórkach nabłonka. Diagnostyka opiera się na wywiadzie i różnych badaniach takich jak otoskopia, mikrootoskopia, videotoskopia, audiometria tonalna, tympanometria oraz tomografia komputerowa. Leczenie jest uzależnione od stopnia zaawansowania kieszonki retrakcyjnej oraz jej skłonności do progresji. Z powodu możliwych powikłań należy zwracać szczególną uwagę na tego typu zmiany.

1. Wstęp

Błona bębenkowa jest składową częścią ucha środkowego oddzielającą struktury jamy bębenkowej od środowiska zewnętrznego. Wchodzi w skład układu przewodzącego ucha - zapewnia transmisję energii fali dźwiękowej do receptorów narządu słuchu znajdujących się w uchu wewnętrznym. Jest to cienka membrana o dość dużej wytrzymałości - do jej przerwania konieczne jest działanie ciśnienia powyżej 1 atmosfery. Struktura ta utworzona jest z kilku warstw o niejednorodnej sprężystości, przypomina nieregularną elipsę i składa się z części wiotkiej oraz napiętej. Część napięta tworzy sztywną, drgającą powierzchnię przymocowaną do pierścienia włóknistego, a część wiotka (błona Schrapnella) leży w obrębie wcięcia bębenkowego (wcięcie Riviniego) gdzie znajduje się przerwa w pierścieniu włóknistym (Becker i Naumann 1999; Bochenek i Reicher 1989). Widoczny makroskopowo obraz błony bębenkowej został podzielony na cztery kwadranty: przednio-górny, przednio-dolny, tylny-dolny, tylny-górny. Wygląd łatwo dostępnej w badaniu otoskopowym błony bębenkowej umożliwia rozpoznanie wielu chorób ucha środkowego. Celem tego opracowania jest usystematyzowanie wiadomości na temat patogenezy, diagnostyki, objawów, klasyfikacji i dostępnych form leczenia kieszonek retrakcyjnych oraz o możliwych powikłaniach.

2. Opis zagadnienia

Podział uszkodzeń błony bębenkowej obejmuje perforacje oraz retrakcje (kieszonki retrakcyjne). Kieszonka retrakcyjna (otitis adhesiva) jest to częściowa lub całkowita deformacja błony bębenkowej - w ujęciu klinicznym stanowi przepuklinę, której worek w jamie bębenkowej stanowi warstwa naskórkowa, natomiast wrotami jest otwór w warstwie włóknistej. Podstawą tej patologii jest zaburzenie napowietrzania ucha środkowego. W piśmiennictwie kieszonki są definiowane zarówno jako odrębna jednostka chorobowa, następstwo choroby a także jako objaw procesu

patologicznego toczącego się w uchu środkowym (Ars 1991; Eden i Gannon 1987). Mogą one tworzyć się zarówno w części napiętej (głównie w tylny-górnym kwadrancie) jak i wiotkiej, jednakże częściej obserwowaną lokalizacją jest część wiotka ze względu na to iż nie posiada ona warstwy sprężystej. Zaobserwowano, iż częstość cofania się błony bębenkowej u zdrowych dzieci w wieku 5-16 lat wynosi 14-26% w części wiotkiej oraz 0,3-3,7% w części napiętej (Yoon i in. 1990).

Dokładne patofizjologiczne mechanizmy leżące u podstaw cofania błony bębenkowej wciąż nie są do końca jasne. Dobrze jednak wiadomo, że wiele schorzeń w obrębie ucha środkowego, w szczególności zapalenie ucha środkowego z wysiękiem (*Otitis media with effusion* - OME) i nawracające ostre zapalenia ucha środkowego, mogą predysponować do powstawania kieszonek. OME jest ściśle skorelowane z zaburzeniami funkcjonowania trąbki słuchowej. Przedłużająca się dysfunkcja powoduje powstanie patologicznego ciśnienia oraz nasiloną absorpcję powietrza w jamie bębenkowej. Konsekwencją opisanego zjawiska jest zaburzona równowaga hydrostatyczna naczyń krwionośnych w nabłonku, co skutkuje powstaniem wysięku, a wytworzone podciśnienie może prowadzić do refluksu trąbkowego. Dodatkowo w przypadku OME zaburzona zostaje także funkcja oczyszczania jamy bębenkowej przez trąbkę słuchową. W zależności od rodzaju wysięku możemy mówić o zapaleniu surowicznym, śluzowym lub surowiczo-śluzowym. Objawami zapalenia ucha środkowego z wysiękiem są głównie ból ucha, uczucie przelewania i pełności w uchu oraz niedosłuch o charakterze przewodzeniowym. W otoskopii widoczny jest poziom płynu z pęcherzykami powietrza za błoną bębenkową. Bardziej zaawansowane zmiany widoczne są jako pogrubienie i wciągnięcie błony bębenkowej czy nastryk naczyń na obwodzie i rękojeści młoteczka. Obecność licznych czynników prozapalnych oraz enzymów litycznych w płynie jamy bębenkowej oraz stałe podciśnienie prowadzą ostatecznie do ścięczenia i wciągnięcia błony - powstaje kieszonka retrakcyjna, jedno z wielu możliwych powikłań. Zaniedbanie powstałych kieszonek retrakcyjnych może z kolei prowadzić do perlakowego zapalenia ucha środkowego. Inną drogą powstania kieszonek może być zastosowanie drenażu wentylacyjnego - jednej z metod leczenia OME (Niemczyk i in. 2014).

3. Przegląd literatury

3.1 Etiologia i patogenez

Podstawą powstania kieszonki retrakcyjnej jest ujemne ciśnienie w jamie bębenkowej spowodowane zaburzeniami jej napowietrzania przez trąbkę słuchową i naczynia nabłonka wyściełającego jamę oraz przez uszkodzenia warstwy środkowej błony bębenkowej. Z takimi sytuacjami mamy do czynienia w przypadku znacznego przerostu migdałka gardłowego i stanów zapalnych ucha środkowego, a także po przeprowadzonej tympanoplastyce. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym jest brak bufora ciśnieniowego jakim są przestrzenie powietrzne wyrostka sutkowatego - wykazano, że kieszonki retrakcyjne częściej powstają w uszach o zmniejszonej powietrzności (Niemczyk i in. 2014). W zapaleniu wytwarzane i wydzielane przez granulocyty mediatory stanu zapalnego i enzymy odpowiadają za zniszczenie blaszki środkowej błony bębenkowej. Enzymy proteolityczne - kolagenaza i elastaza mogą niszczyć włókna i osłabiać konstrukcję błony głównie w części wiotkiej i kwadrancie tylny-górnym części napiętej ze względu na ich najlepsze ukrwienie i małą ilość włókien (Skarżyński i in. 2000). Mechanizm powstania tej patologii w przebiegu wysiękowego zapalenia ucha środkowego opisano powyżej.

W literaturze opisano także patogenetyczny udział czynników wzrostu keratynocytów (KGF) oraz ich receptorów (FGFR2) w komórkach tkanki podnabłonkowej i komórkach nabłonka. Wykryto je metodami immunohistochemicznymi przy użyciu przeciwciał poliklonalnych w 57% przypadków operowanych kieszonek retrakcyjnych i w 44% przypadków perlaka dla KGF (tkanka podnabłonkowa) oraz w 57% przypadków kieszonek i 76% przypadków perlaka dla FGFR2 (tkanka nabłonkowa - warstwa kolczysta) (Kurzyńska i in. 2013). Ciekawy jest możliwy przebieg - samoistne wyleczenie, stabilizacja albo progresja bądź w kierunku powstania perlakowego zapalenia ucha środkowego, bądź też w stronę niszczenia kosteczek słuchowych na drodze enzymatycznej, głównie stawu kowadełkowo-strzemiączkowego. Początkowo uszkodzenie kosteczek słuchowych może pozostać nieme klinicznie, jednak zawsze będzie prowadziło do pogorszenia słuchu.

3.2 Objawy

Należy podkreślić, iż kieszonki retrakcyjne nie są odrębną jednostką chorobową lecz objawem patologii, która ma miejsce w obrębie ucha środkowego tak więc objawy występujące w tym przypadku nie są patognomiczne dla tego rodzaju zmian. Ze względu na ewolucyjny charakter kieszonek retrakcyjnych (zarówno w kierunku samowyleczenia jak też perlakowego zapalenia ucha) konieczna jest staranna obserwacja pacjentów (Skarżyński i in. 2000; Niemczyk i Skarżyński 1996). Należy także pamiętać, iż obecność tych zmian może nakładać się na inną istniejącą patologię ucha wewnętrznego z czego mogą wynikać objawy zgłaszane przez pacjenta. W większości przypadków retrakcje w obrębie błony bębenkowej przebiegają bezobjawowo. Czasami obecność kieszonek w błonie bębenkowej może powodować pogorszenie słuchu o charakterze przewodzeniowym na skutek ograniczenia wibracji błony bębenkowej. Trwała utrata słuchu zdarza się rzadko, a jej najczęstszą przyczyną jest następcza erozja kosteczek słuchowych (Niemczyk i Skarżyński 1996). Pojawienie się wysięku w obrębie przewodu słuchowego zewnętrznego może świadczyć o transformacji kieszonki retrakcyjnej w perlaka.

Dane literaturowe dotyczące pacjentów pediatrycznych opisują częste stany zapalne ucha środkowego - są to informacje, które stale powtarzają się w danych z wywiadu, a dłużej trwające przewlekłe stany zapalne opisywane są jako czynnik prowadzący do pogłębiania się kieszonek, perforacji błony bębenkowej i uszkodzenia kosteczek słuchowych (Porowski M).

3.3 Diagnostyka

Każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia powinien mieć wykonane badanie jamy nosowo - gardłowej i migdałków oraz ucha zewnętrznego i środkowego. Ma to na celu przede wszystkim postawienie właściwego rozpoznania, określenie dokładnej lokalizacji i rozległości zmian, uzyskanie wglądu w stan struktur sąsiadujących oraz stwierdzenie ewentualnych powikłań. Badanie pacjenta należy rozpocząć od wywiadu, który dobrze przeprowadzony pozwoli poznać początek i rozwój objawów. Drugim etapem powinno być badanie fizykalne oraz badania obrazowe. Przydatnymi badaniami są otoskopia, mikrootoskopia, videotoskopia, audiometria tonalna, tympanometria oraz tomografia komputerowa.

Otoskopia, mikrootoskopia, videotoskopia

Badania te pozwalają na dokładną ocenę błony bębenkowej, struktur ucha zewnętrznego i środkowego. Otoskopia, najmniej skomplikowana z powyższych procedur, może być wykonywana zarówno w gabinetach lekarza rodzinnego jak i otolaryngologa. Videotoskopia jest najdokładniejszą metodą oceny błony bębenkowej i struktur ucha zewnętrznego. Endoskop wprowadzany jest do przewodu słuchowego a obraz rzutowany jest na monitor. Obraz może być zatrzymywany, odtwarzany wielokrotnie, zapisywany na dyskach twardych i nośnikach optycznych (Rys.1). Dodatkowo metoda ta jest przydatna w ocenie postępów leczenia. Ponadto niezwykle przydatna do ustalenia czy kieszka ma charakter odwracalny (czy jest ona ruchoma czy mocowana) ma otoskopia pneumatyczna. Czasami pacjent może zostać poproszony przez badającego lekarza o wykonanie próby Valsalvy w celu nadmuchania ucha środkowego podczas otoskopii (Bruś i Mierzwiński 2007).



Rys.1. Wysiękowe zapalenie ucha z kieszonkami retrakcyjnymi (kieszonka retrakcyjna w dolnym kwadrancie przylegająca do promontorium).

Audiometria tonalna

Audiometria tonalna (*Pure tone audiometry, PTA*), jest metodą subiektywnego badania słuchu. Polega na wykreślaniu krzywych progu słyszenia dźwięków w zakresie od 125 do 10-12 000 Hz dla każdego ucha. Istotną zmienną w przypadku kieszonek retrakcyjnych jest obecność lub brak w audiogramie tzw. rezerwy ślimakowej. Określa ona przestrzeń różniącą krzywą kostną leżącą wyżej od krzywej powietrznej umiejscowionej niżej na wykresie audiogramu. Jeżeli krzywa przewodnictwa kostnego leży na poziomie 0 dB, a krzywa powietrzna położona jest niżej, lecz nie przekracza poziomu 60 dB, mamy do czynienia z typowym niedosłuchem przewodzeniowym (ślimak funkcjonuje prawidłowo, zaburzone jest jedynie przewodzenie drgań akustycznych w uchu środkowym lub zewnętrznym) (Śliwińska-Kowalska 2005). W przypadku pacjentów u których wykazano obecność rezerwy ślimakowej powinno rozważyć się dalsze postępowanie terapeutyczne (Mierzwiński i Fishman 2014).

Tympanometria

Tympanometria jest szybkim, nieinwazyjnym i obiektywnym badaniem. Polega na badaniu podatności błony bębenkowej w zależności od zmian ciśnienia w przewodzie słuchowym zewnętrznym. Wynik przedstawiony jest w postaci krzywej tympanometrycznej, nazywanej tympanogramem. Do klasyfikacji wyników tympanometrii wykorzystuje się podział tympanogramów według Jergera. W przypadku kieszonek retrakcyjnych pomocna jest w ustaleniu czy wymienionej patologii towarzyszy obecność płynu w uchu środkowym.

Tomografia komputerowa

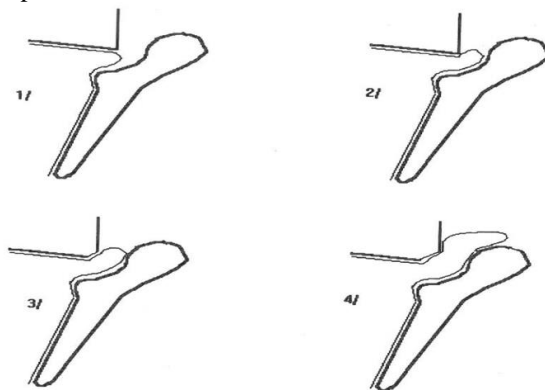
Tomografia komputerowa jest badaniem przydatnym do określenia stopnia zaawansowania zmiany oraz do oceny stanu struktur sąsiadujących z błoną bębenkową, umożliwia też precyzyjną ocenę ewentualnej destrukcji na drodze powikłań kieszonek retrakcyjnych.

3.4 Klasyfikacja

Aby prawidłowo zaplanować schemat leczenia należy dokładnie określić lokalizację oraz stopień zaawansowania zmiany. W odniesieniu do kieszonek retrakcyjnych znanych jest kilka systemów klasyfikacji opartych na różnych badaniach takich jak otoskopia, mikrotoskopia, otoskopia pneumatyczna, otoendoskopia i tomografia komputerowa (Bruś i Mierzwiński 2007)

Pierwszą z opisanych w tej pracy jest klasyfikacja wg **Tos'a i wsp.** (Rys.2) dla kieszonek części epitympanalnej. Wyróżniamy w niej cztery stopnie:

- I** - niewielkie wciągnięcie błony bębenkowej, błona nie przylega do szyjki młoteczka
- II** - retrakcja powoduje przyleganie błony bębenkowej do szyjki młoteczka
- III** - podobnie jak w stopniu II (retrakcja powoduje przyleganie błony bębenkowej do szyjki młoteczka) oraz dodatkowa destrukcja obramowania kostnego epitympanum
- IV** - wciągnięta błona bębenkowa przylega do główki młoteczka oraz trzonu kowadełka, większa destrukcja kostna epitympanum



Rys. 2. Schemat podziału kieszonek retrakcyjnych w części epitympanalnej na cztery stadia według Tos'a i in.

Drugą znaną klasyfikacją jest klasyfikacja Sade - w zależności od miejsca oraz stopnia wciągnięcia błony bębenkowej (Sade i in. 1981):

1. Retrakcje części napiętej w stronę promontorium (atelectasis)
2. Retrakcje części napiętej w stronę attyki (retraction pockets)
3. Retrakcje części wiotkiej

W ramach tych trzech punktów, w każdym wyróżnia dodatkowo odrębne skale:

Ad 1.

I - Nieznaczne wciągnięcie błony bębenkowej

II - Błona bębenkowa opiera się o kowadełko i strzemiączko

III - Pogłębiona retrakcja błony bębenkowej aż do promontorium, bez zrostu

IV - Błona bębenkowa zrosnięta z promontorium, dodatkowo wypełnia wszystkie zachyłki jamy bębenkowej

V - Jeśli kieszonka typu 4 ulegnie perforacji

Ad 2.

I - Kieszonka widoczna w całości, samooczyszczająca się z naskórka

II - Kieszonka z niewidocznym dnem z zalegającymi złogami keratyny, po oczyszczeniu może być odprowadzona

III - Kieszonka niewidoczna, ze złogami keratyny, której nie można odprowadzić w całości (retraction pocket cholesteatoma)

Ad 3.

I - "micrometula" - mała kieszonka części wiotkiej zauważalna tylko przy bardzo dokładnej otomikroskopii

II - "metula" - kieszonka opierająca się o szyjkę młoteczka, często z zauważalną destrukcją bocznej ściany attyki - "scutum"

III - "macrometula" - II + widoczny fragment głowy młoteczka, znaczna destrukcja "scutum"

Trzecią klasyfikacją kieszonek jest klasyfikacja opracowana przez Charachon i in. (Charachon i in. 1992). Brana jest tu pod uwagę ocena morfologiczna błony bębenkowej wraz z określeniem jej ruchomości. Ocenia się dwa parametry - kontrolowalność/niekontrolowalność (możliwość obejrzenia w otomikroskopii całej kieszonki) oraz odprowadzalność/nieodprowadzalność (czy błona bębenkowa przylegająca do struktur jamy bębenkowej jest ruchoma po wykonaniu próby Valsalvy lub Politzera).

Typ 1 - odprowadzalne/kontrolowane

Typ 2 - nieodprowadzalne/kontrolowane

Typ 3 - nieodprowadzalne/niekontrolowane

Próba Valsalvy jest jedną z metod oceny stanu ucha środkowego, która polega na sprawdzeniu drożności trąbki słuchowej. Polega na wtłoczeniu powietrza z płuc do jamy nosowej przy zamkniętych ustach i zaciśniętych skrzydełkach nosa oraz wysłuchaniu szmeru powietrza przechodzącego przez trąbkę. Badanie to jest pomocne także przy zatrzymaniu częstoskurczu nadkomorowego (Lim i in. 1998). Próba Politzera jest bardzo zbliżona - polega na wtłaczaniu powietrza do jamy nosowej przy użyciu balonu z nasadką (balon Politzera).

Mnogość klasyfikacji kieszonek retrakcyjnych pokazuje skalę skomplikowania tej patologii. Nie da się w sposób jednoznaczny określić zaawansowania kieszonek i mimo że klasyfikacja Sade jest najobszerniejsza, dalej nie rozwiązuje to problemu subiektywnej i indywidualnej oceny każdego z laryngologów spotykającego się z tym problemem.

4. Leczenie

W leczeniu kieszonek retrakcyjnych należy brać pod uwagę ich stopień zaawansowania. Najbardziej pomocnym system klasyfikacji wydaje się być klasyfikacja według Charachon. W przypadku stopnia pierwszego (kieszonki odprowadzalne i kontrolowalne) należy ukierunkować się na przywrócenie prawidłowego ciśnienia w uchu środkowym. Możemy to zrobić lecząc wszystkie

zaburzenia, które mogą upośledzać funkcje trąbki słuchowej, takie jak m.in. alergię, przerost migdałków, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i infekcje górnych dróg oddechowych. Jeśli takie postępowanie nie przyniesie pożądanego efektu, a w dodatku pacjent ma towarzyszące wysiękowe zapalenie ucha środkowego, należy wykonać drenaż wentylacyjny jamy bębenkowej.

W drugim stopniu wg Charachon (kieszonki nieodprowadzalne/kontrolowalne) również należy dążyć do uzyskania prawidłowego ciśnienia w jamie bębenkowej, jednak w tym przypadku często pacjenci mają je w granicach normy. Postępowanie kliniczne uzależnione jest od lokalizacji zmiany - kieszonki epitympanalne muszą być pod stałą obserwacją w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach laryngologicznych, z kolei postępowanie w kieszonkach części napiętej zależy od stanu kosteczek słuchowych, a dokładniej stawu kowadełkowo-strzemiączkowego ponieważ nawet przy braku niedosłuchu przewodzeniowego trzeba brać pod uwagę możliwość operacji przy destrukcji stawu. Zalecanym postępowaniem jest także wzmocnienie błony bębenkowej przy użyciu ochrzęstnej lub chrząstki z ochrzęstną (Skarżyński i in. 2000).

W kieszonkach o najwyższym stopniu zaawansowania (kieszonki nieodprowadzalne i niekontrolowalne) można odstąpić od leczenia operacyjnego pod warunkiem stałej kontroli w poradni otolaryngologicznej oraz dobrej współpracy pacjenta. W pozostałych przypadkach, również w niekontrolowanym rozwoju kieszonki retrakcyjnej, należy przeprowadzić zabieg operacyjny, a jego przebieg zależy od umiejscowienia zmiany. W kieszonkach epitympanalnych opracowano prostą metodę stabilizacji błony bębenkowej przy użyciu grudki tłuszczu pobranej z płata małżowiny usznej, z kolei w kieszonkach części napiętej wykonuje się plastykę błony bębenkowej przy użyciu chrząstki lub ochrzęstnej z chrząstką pobranych z małżowiny usznej. W najtrudniejszych przypadkach można wykorzystać kombinację tympanomastoidektomii z tympanotomią tylną z lub bez rekonstrukcji kosteczek słuchowych. Tympanotomia tylna ważna jest dla uniesienia kieszonki z tylnej części jamy bębenkowej (staw kowadełkowo - strzemiączkowy). Po uniesieniu kieszonki należy włożyć jedną lub dwie chrząstki między powięź skroniową a błonę bębenkową. Preferowane są dwa mniejsze kawałki, ponieważ daje to lepszą stabilizację i łatwiejsze umiejscowienie chrząstek, także mniejsze jest ryzyko utraty słuchu. Jeśli w trakcie operacji zaobserwuje się wysięk, dodatkowo umieszcza się rurkę tympanostomiijną. Jeśli kieszonka pęknie podczas zabiegu, należy w przyszłości zaplanować drugą operację w celu wykluczenia resztkowego perlaka. Omawiając sposoby leczenia nie można nie dodać, że każda kieszonka, która nie ma zdolności do samooczyszczania się, jest wskazaniem do zabiegu operacyjnego, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko powstania perlaka (Mierzwiński i Fishman 2014). Równie ważna jest regularna kontrola i gromadzenie wyników badań w celu obserwacji postępów zaawansowania zmiany, co ma znaczenie szczególnie u dzieci, gdyż u nich obserwuje się szybszy rozwój zmian niż u osób dorosłych.

5. Podsumowanie i wnioski

Kieszonki retrakcyjne są częstą patologią ucha środkowego, która może nakładać się na wcześniej zaistniałe uszkodzenie ucha wewnętrznego lub środkowego oraz niedosłuch typu przewodzeniowego. Ze względu na niespecyficzne objawy często obecność tej patologii wykrywana jest z opóźnieniem co sprzyja powstawaniu powikłań. Istnieje wiele metod klasyfikacji tej patologii, jednak żadna nie jest wystarczająco precyzyjna i jednoznaczna. Najczęściej jednak przy klasyfikacji do leczenia zachowawczego lub operacyjnego brana jest pod uwagę klasyfikacja wg Charachon. Bardzo istotna jest również dokładna ocena otoskopowa w czasie regularnie przeprowadzanej kontroli rozpoznanych kieszonek w celu wczesnej identyfikacji wystąpienia ewentualnych powikłań oraz uniknięcia progresji.

6. Literatura

- Ars BM (1991) Tympanic Membrane Retraction Pockets. Etiology, Pathogeny, Treatment. Acta oto-rhino-laryngologica Belg 45(3): 265-277.
Becker W, Naumann HH (1999) Choroby uszu, nosa i gardła: 1–40.
Bochenek A, Reicher M (1989) Anatomia człowieka. tom V: 400-407.

- Bruś J, Mierzwiński J (2007) Klasyfikacja kieszonek retrakcyjnych błony bębenkowej: *Otolaryngologia* 6(2): 61-65.
- Charachon R, Barthes M, Lejeune JM (1992) Spontaneous retraction pockets in chronic otitis media: Medical and surgical therapy. *ENT Journal* 72: 578-583.
- Eden RA, Gannon P J (1987) Neural Control of Middle Ear Aeration. *Arch: Otolaryngol Head Neck Surg.* 113(2): 133-7.
- Kurzyna KA, Trzpis K, Kemon A i in. (2013) Czynniki wzrostu komórek rogowaciejących i jego receptor w perlaku ucha środkowego: *Otolaryngologia Polska*: 67-71.
- Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al. (1998) Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage: *Ann Emerg Med.* 31 (1): 30-5.
- Mierzwiński J, Fishman AJ (2014) Retraction pockets of tympanic membrane: protocol of management and results of treatment, *Otarynolaryngologia* 13(2): 114-121.
- Niemczyk E, Dębska M, Zawadzka-Głós L (2014) Wyсіękowe zapalenie ucha – problem nadal aktualny: *Borgis - Nowa Peditria* 1/2014: 3-7.
- Niemczyk K, Skarżyński H (1996) Kieszonki retrakcyjne patogeneza i klasyfikacje: *Audiofonologia TomVIII*: 89-96.
- Porowski M. *ATLAS OTOSKOPII* <https://atlasotoskopii.pl/language/pl/kieszonki-retrakcyjne-w-epitympanum/>.
- Sade J, Avraham S, Brown M (1981) Atelectasis, retraction pockets and cholesteatoma: *Acta Otolaryngol* 92: 501-512.
- Skarżyński H, Miszka K, Szwedowicz P i in. (2000) Kieszonki retrakcyjne u dzieci z odbiorczym upośledzeniem słuchu – postępowanie: *Audiofonologia tom XVIII*: 173-179.
- Śliwińska-Kowalska M (2005) *Audiologia kliniczna*: 83-91.
- Yoon TH, Chachern PA, Paparella MM et al. (1990) Pathology and pathogenesis of tympanic membrane retraction: *Am J Otolaryngol* 11:10–17.

15. Przyzwojaki kości skroniowej

Temporal bone paraganglioma

Stępniewska Klara⁽¹⁾, Zaborek Monika⁽¹⁾, Łyczba Jakub⁽¹⁾, Kucharski Andrzej⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: lek.med. Andrzej Kucharski

Klara Stępniewska: klarus@onet.eu

Słowa kluczowe: guz neurogeny, zespoły genetyczne, diagnostyka

Streszczenie

Pryzwojaki są rzadkimi i zwykle niezłośliwymi guzami neurogennymi, które wywodzą się z przyzwojowych komórek niechromochłonnych. Około 3% z nich lokalizuje się w obrębie głowy i szyi. Mogą występować rodzinnie wchodząc w skład zespołów uwarunkowanych genetycznie. Średni wiek zachorowania to 50-60. rok życia. Przyzwojaki głowy i szyi najczęściej wywodzą się z miejsca podziału tętnicy szyjnej wspólnej gdzie lokalizuje się kłębek szyjny (około 60%). Rzadziej rozwijają się w jamie bębenkowej, z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej oraz w górnym odcinku nerwu błędnego. Przyzwojaki kości skroniowej powstają najczęściej w części skalistej. Charakteryzują się powolnym wzrostem i późną niespecyficzną manifestacją kliniczną. Standardem diagnostycznym przyzwojaków kości skroniowej jest diagnostyka obrazowa – rezonans magnetyczny z opcją angio i tomografia komputerowa. Wyniki tych badań pozwalają określić dokładną lokalizację anatomiczną zmiany oraz charakter wzrostu, co umożliwia precyzyjne zaplanowanie operacji. Głównym celem leczenia operacyjnego jest radykalne usunięcie guza z jak najmniejszym odsetkiem powikłań. Przeciwwskazaniem do resekcji chirurgicznej jest między innymi — guz lokalizujący się na podstawie czaszki, obustronne przyzwojaki w regionie głowy a także przyzwojaki wieloogniskowe.

1. Wstęp

Pryzwojaki są rzadkimi, wolno rosnącymi, zwykle niezłośliwymi guzami wywodzącymi się z ciałek przyzwojowych układu współczulnego i przywspółczulnego. Charakteryzują się bogatym unaczynieniem, co znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach badań obrazowych z kontrastem. Tylko 1-3% wykazuje aktywność hormonalną, co przejawia się bólami głowy, tachykardią i wzmożoną potliwością (McCaffrey i in. 2001). Mogą występować samodzielnie lub rzadziej w zespołach uwarunkowanych genetycznie. Histologicznie zbudowane są z okrągłych skupisk wielobocznych komórek otoczonych komórkami koszykowymi.

Pryzwojaki pochodzenia współczulnego zlokalizowane są najczęściej wzdłuż pnia współczulnego blisko aorty i kręgosłupa. Największy z nich, zwany narządem Zuckerkandla (glomus aorticum), położony jest po obu stronach aorty w jamie brzusznej tuż nad jej rozwidleniem. Przyzwojaki pochodzenia przywspółczulnego mają różne umiejscowienie, najliczniejsze są w jamie brzusznej (85%) i klatce piersiowej (12%), a około 3% z nich znajduje się w obrębie głowy i szyi (Lowenheim i in. 2006). Przyzwojaki występujące w obszarze głowy i szyi dzielimy na przyzwojaki szyjne oraz przyzwojaki skroniowe. Do przyzwojaków kości skroniowej zaliczamy przyzwojaki opuszki żyły szyjnej i bębenkowe. Pochodzą one z ciał przyzwojowych w obrębie piramidy kości skroniowej. Pierwsze lokalizują się w przydanie opuszki żyły szyjnej wzdłuż gałęzi usznej nerwu błędnego (nerw Arnolda), drugie z kolei wzdłuż gałęzi bębenkowej nerwu językowo-gardłowego (nerw Jacobsona), najczęściej w jamie bębenkowej w okolicy promontorium (Van den Berg 2005). Znane są trzy klasyfikacje przyzwojaków regionu głowy i szyi w zależności od umiejscowienia zmiany – klasyfikacja Glasscocka i Jacksona z 1981r dla przyzwojaków szyjnych i bębenkowych, Fischera i Mattoxa dla przyzwojaków kości skroniowej oraz klasyfikacja Shamblina (z późniejszymi

zmianami) dla zaawansowania miejscowego guzów kłębka szyjnego. Szczyt zachorowań przypada na 50-60. rok życia, z wyraźną przewagą kobiet (4-6:1), jedynie w przypadku zespołów genetycznych guzy rozwijają się już w młodym wieku. Zdecydowana większość ma charakter łagodny. Złośliwy przebieg podaje się w około 5% przyzwojaków kości skroniowej. Nie ma wyznaczonych jednoznacznych kryteriów histopatologicznych złośliwości przyzwojaków. Przyjmuje się, że wyznacznikiem złośliwości jest obecność potwierdzonych biopsją przerzutów. Ogniska przerzutowe mogą występować w węzłach chłonnych, oraz narządach odległych, takich jak płuca, czaszka, żuchwa, kręgosłup, wątroba czy skóra (Szymańska i in. 2007).

Celem tego opracowania jest opis przyzwojaków kości skroniowej ze szczególnym uwzględnieniem współwystępowania różnych zespołów, diagnostyki, klasyfikacji i metod leczenia.

2. Opis zagadnienia

Pryizwojaki kości skroniowej są drugim co do częstości guzem kąta mostowo-mózdzkowego (po nerwiaku nerwu VIII – n. przedśionkowo-ślimakowego). Objawy, które im towarzyszą nie są jednoznaczne i często budzą silny niepokój u pacjenta, który może szukać pomocy w pierwszej kolejności u neurologa. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami są pulsujący szum w uszach, niedosłuch typu przewodzeniowego, krwisty wyciek z ucha, nerwowo – czuciowe bóle głowy i zawroty głowy. Ponadto przyzwojaki opuszki żyły szyjnej ze względu na ekspansywny wzrost mogą powodować niedowład lub porażenie nerwów czaszkowych – zespół Verneta (zespół otworu żyły szyjnej – objawy porażenia nerwów IX, X i XI) oraz zespół Collet – Sicarda (objawy porażenia nerwów IX, X, XI i XII). Pacjent uskarża się wówczas na chrypkę, zaburzenia połykania, oraz porażenie mięśni twarzy, podniebienia miękkiego i języka. Rzadziej obserwuje się wystąpienie zespołu Hornera spowodowanego uszkodzeniem unerwienia współczulnego oka. Klasycznymi objawami tej choroby są ptosis (zwężenie szpary powiekowej), miosis (zwężenie źrenicy) i enophthalmus (zapadnięcie gałki ocznej) (Szymańska i in. 2007; Niemczyk i in. 2011). Ze względu na niejednorodny obraz kliniczny lekarz otolaryngolog powinien zebrać dokładny wywiad, wykonać otoskopię oraz skierować pacjenta na badanie obrazowe. Największe znaczenie ma rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa. Wyniki tych badań pozwalają postawić diagnozę, określić dokładną lokalizację i zaawansowanie guza oraz zaplanować leczenie. Głównym celem leczenia jest radykalne chirurgiczne usunięcie guza z zachowaniem czynności nerwów czaszkowych. Decyzja o wyborze zakresu usunięcia guza powinna być uwarunkowana oceną możliwości zachowania anatomicznego przebiegu nerwów czaszkowych, ponieważ wraz ze wzrostem zaawansowania przyzwojaka ryzyko pooperacyjnego uszkodzenia nerwów czaszkowych wzrasta. W niektórych przypadkach stosuje się przedoperacyjną embolizację, aby zmniejszyć krwawienie i uzyskać lepszą widoczność pola operacyjnego w czasie resekcji. Radioterapia pooperacyjna i radioterapia jako pojedyncza metoda leczenia ma zastosowanie u pacjentów nie wyrażających zgody na leczenie operacyjne, pacjentów w podeszłym wieku z chorobami uniemożliwiającymi podanie znieczulenia ogólnego, pacjentów z licznymi przyzwojakami lub u chorych z niecałkowitą resekcją nowotworu i szybkim odrostem guza (Niemczyk i in. 2011).

3. Przegląd literatury

3.1 Klasyfikacje

Klasyfikację przyzwojaków zlokalizowanych w kości skroniowej uwzględniającą między innymi kierunki szerzenia się tych guzów zaproponował Fisch. Rzadziej stosowaną klasyfikacją jest zaproponowana przez Glasscock-Jackson oraz zmodyfikowana skala Shamblina służąca także do oceny rozległości procesu nowotworowego.

Klasyfikacja przyzwojaków kości skroniowej według Fische (Szymańska i in. 2007):

- A. stopień A - guz rozwija się wzdłuż splotu błębenkowego i ograniczony jest do jamy błębenkowej
- B. stopień B - guz rozwija się z kanału błębenkowego, niszczy hypotympanum oraz wyrostek sutkowy, rozrasta się w kierunku ucha środkowego i opuszki żyły szyjnej wewnętrznej, bez zniszczenia ścian kostnych opuszki żyły szyjnej

C. stopień C - guz wychodzący z otworu żyły szyjnej z inwazją części skalistej i piramidy

- stopień C1 - niszczy kanał kostny tętnicy szyjnej wewnętrznej, nie nacieka naczynia
- stopień C2 - niszczy część pionową kanału tętnicy szyjnej
- stopień C3 - niszczy część poziomą kanału tętnicy szyjnej, bez naciekania otworu poszarpanego
- stopień C4 - nacieka otwór poszarpany i zatokę jamistą
 - A. stopień D – guz z inwazją wewnątrzczaszkową (tylna jama)
 - B. stopień De1/2 - guz rozrasta się wewnątrzczaszkowo, ale zewnątrzoponowo - typ De1 przemieszcza oponę twardą przyśrodkowo nie więcej niż 2cm, typ De2 - więcej niż 2 cm
 - C. stopień Di1/2/3 - rozrasta się wewnątrzczaszkowo i wewnątrzoponowo - typ Di1 - nacieki tylnego dołu czaszki do 2 cm; Di2 - między 2 a 4 cm; Di3 - nacieki tylnego dołu czaszki ponad 4 cm, niemożliwe jest całkowite usunięcie guza

Klasyfikacja przyzwojaków kości skroniowej według Glassocka-Jacksona (Szymańska i in. 2007):

Pryzwojaki opuszki żyły szyjnej

- okres I - niewielki guz położony w okolicy opuszki żyły szyjnej, dna jamy bębnekowej przechodzący do wyrostka siatkowatego
 - okres II - guz rosnący poniżej przewodu słuchowego wewnętrznego, może mieć wypustkę wewnątrzczaszkową
 - okres III - guz sięga szczytu piramidy kości skroniowej, może mieć wypustkę wewnątrzczaszkową
 - okres IV - guz szerzący się poza szczyt piramidy do stoku lub dołu podskroniowego, może mieć wypustkę wewnątrzczaszkową
- Pryzwojaki bębnekowe
- okres I - niewielki guz w okolicy promontorium
 - okres II - wypełnia jamę bębnekową
 - okres III - wypełnia jamę bębnekową, wnika do wyrostka sutkowatego
 - okres IV - wypełnia jamę bębnekową, wyrostek sutkowaty i przewód słuchowy zewnętrzny, może naciekać w kierunku tętnicy szyjnej wewnętrznej

Klasyfikacja Shamblina:

Skala zaawansowania miejscowego guzów kłębka szyjnego według Shamblina (Tab.1) z późniejszą modyfikacją Luna-Ortiz, wyróżnia cztery stadia (I, II, IIIa i IIIb) w zależności od umiejscowienia i naciekania guza na naczynia, nerw podjęzykowy i nerw krtaniowy górny (S. Arya i in. 2008 Luna-Ortiz i in. 2006, Markowski i in. 2012).

Tab.1. Klasyfikacja Shamblina.

Skala Shamblina	Wielkość guza	Objęcie naczyń szyjnych w obrębie guza	Trudności procedury chirurgicznej
I	<4	Brak	Brak
II	>4	Częściowe	Trudna
IIIa	>4	Ciasne	Trudna
IIIb	Niezależnie od rozmiaru guza	I, II lub IIIa z naciekiem na którekolwiek z naczyń	Wymaga usunięcia naczynia lub jego substytucji – inwazja śródścienna powinna być potwierdzona histopatologicznie

3.2 Przyzwojaki w zespołach uwarunkowanych genetycznie

Charakterystyka przyzwojaków występujących w zespołach uwarunkowanych genetycznie różni się nieco od przyzwojaków sporadycznych. Przede wszystkim przyzwojaki występujące rodzinnie, często są wieloogniskowe, pojawiają się w młodszy wieku i towarzyszą im objawy choroby podstawowej. Do zespołów w skład których mogą wchodzić przyzwojaki należą m.in. zespół rodzinnych przyzwojaków (PGL, typy 1-4), MEN 2A i 2B, zespół von Hippel-Lindau, zespół Carneya czy też nerwiakowłókniakowość typu 1. Poniżej opisano podstawowe cechy każdej jednostki chorobowej.

Zespół rodzinnych przyzwojaków (PGL)

W zespole rodzinnych przyzwojaków wyodrębnia się kilka typów ze względu na mutację genu oraz dodatkowe objawy (Tab.2). Stwierdzono dziedziczenie autosomalne dominujące z niepełną penetracją. Do tej pory zidentyfikowano trzy geny związane z rozwojem przyzwojaków głowy i szyi kodujące podjednostki B, C i D mitochondrialnej dehydrogenazy bursztynianowej (SDHB, SDHC i SDHD), enzymu biorącego udział w cyklu Krebsa i mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów. Mutacje te prowadzą do wzrostu poziomu bursztynianu w komórkach, czego efektem może być rozwój przyzwojaków. Znane są dwa możliwe mechanizmy patogenetyczne zapoczątkowane przez podwyższony poziom bursztynianu: efekt pseudohypoksji (zaburzenie regulacji czynników indukowanych hipoksją i w konsekwencji przerost tkanki przyzwojowej kłębka szyjnego) oraz w okresie rozwojowym zaburzenia apoptozy tkanki przyzwojowej (zaburzenia procesu fizjologicznej degeneracji płodowej tkanki przyzwojowej). Mutacja każdego z tych genów powoduje nieco inne objawy. U pacjentów z mutacją genów SDHD i SDHB przyzwojakom głowy i szyi często towarzyszy pheochromocytoma oraz pozanadnerczowe brzuszne przyzwojaki, a przypadku mutacji SDHB w około 30% mogą występować guzy złośliwe. Mutacja genu SDHC jest ściśle związana z przyzwojakami głowy i szyi i nie powoduje powstawania przyzwojaków w innych lokalizacjach (Szyfter W i in. 2008). Stwierdzenie mutacji którejkolwiek z tych genów jest wskazaniem do przebadania pod tym kątem także pozostałych członków rodziny.

Tab.2. Zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (PGL).

	PGL 1	PGL 2	PGL 3
Gen	SDHD	SDHC	SDHB
Dziedziczenie	Autosomalne dominujące Mutacja dziedziczona tylko od ojca	Autosomalne dominujące	Autosomalne dominujące
Guzy chromochłonne	Często pozanadnerczowe Często mnogie	Bardzo rzadko	Często mnogie Stosunkowo często złośliwe
Nieczynne hormonalnie przyzwojaki	Okolica głowy i szyi	Okolica głowy i szyi	-
Inne nowotwory	-	-	Rak jasnokomórkowy nerki

Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2 (MEN 2)

MEN 2 jest to zespół chorób dziedzicznych powodowanych mutacją protoonkogenu RET, w której rakowi rdzeniastemu tarczycy towarzyszy skłonność do powstawania guzów chromochłonnych nadnerczy i nadczynności przytarczyc, a rzadziej także do nerwiaków błon

śluzowych. Ryzyko zachorowania na raka rdzeniastego tarczycy wynosi ponad 95%, na guza chromochłonnego nadnerczy około 45%, natomiast jeżeli chodzi o nadczynność przytarczyc 15-30%. Zespół MEN 2A jest najczęstszy i jego pierwszym objawem jest rak rdzeniasty tarczycy. Najpóźniej i najrzadziej występuje nadczynność przytarczyc. Odmianą zespołu MEN 2A jest rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (FMTC), któremu nie towarzyszą pozostałe składowe zespołu. W przypadku MEN 2B rak rdzeniasty tarczycy rozwija się już u dzieci i jest bardzo agresywny, często towarzyszą mu zmiany fenotypowe w postaci nerwiaków i nerwiakozwojaków błon śluzowych oraz wydłużonej żuchwy, guz chromochłonny może rozwijać się również w młodszy wieku, z kolei nadczynność przytarczyc nie występuje nigdy. O rozpoznaniu zespołu MEN decyduje potwierdzenie mutacji genu RET, a w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić inne zespoły, np von Hippel – Lindau oraz zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków (Szczeklik i in. 2017).

Zespół von Hippel – Lindau (VHL)

Zespół von Hippel – Lindau charakteryzuje się zwiększoną predyspozycją genetyczną do powstawania nowotworów. Dziedziczenie mutacji germinalnej genu supresorowego VHL znajdującego się na chromosomie 3 dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Do istotnych zmian narządowych zalicza się naczyniaki zarodkowe siatkówki, naczyniaki zarodkowe mózdzku i rdzenia kręgowego, guzy chromochłonne nadnerczy czy też guzy neuroendokrynne rozwijające się w różnych lokalizacjach, w tym w rejonie głowy i szyi.

Zespół Carneya

Zespół Carneya (inaczej dziedziczny rozrost mikroguzkowy nadnercza) spowodowany jest mutacją w genie PRKAR1A zlokalizowanym na chromosomie 17, który koduje podjednostkę kinazy białkowej A. Dominującym objawem jest nadczynność kory nadnerczy, ale towarzyszyć jej mogą także śluzaki skóry i serca, jasnobrażowe plamy skórne oraz przyzwojaki ucha środkowego. Występuje także schorzenie nazywane jako „triada Carneya”, w skład której wchodzi chrząstki płuca, mięsak podścieliskowy żołądka i pozanadnerczowy przyzwojak. Jeśli występują wszystkie składowe wtedy rozpoznajemy pełną triadę, w przypadku wystąpienia dwóch składowych mamy do czynienia z triadą niepełną. Dotychczas nie poznano tła genetycznego tej choroby.

3.3 Diagnostyka

Istotną rolę w procesie leczenia, jego planowania i ocenie efektów terapii ma diagnostyka obrazowa pozwalająca na wczesne wykrycie zmian. Największe znaczenie w procesie diagnostycznym odgrywa tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR) (Szymańska i in. 2007). Badania te dostarczają najistotniejszych informacji dotyczących położenia, rozległości guza i jego stosunku do otaczających struktur. Angiografia tętnic szyjnych wykonywana jest jako badanie dodatkowe podczas kwalifikacji pacjentów do resekcji przyzwojaka. Pozwala na zobrazowanie sieci naczyń zaopatrujących i odprowadzających krew z i do przyzwojaka. Medycyna nuklearna w postaci scyntygrafii i pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) z użyciem znaczników takich jak 68Ga-DOTATATE, 18F-FDG, 18F-DOPA, mogą być przydatne w wykrywaniu mnogich przyzwojaków hormonalnie czynnych (Polanowski i in. 2018). Przyzwojaki okolicy kłębka szyjnego ze względu na ich dobry dostęp i powierzchowne położenie mogą być diagnozowane za pomocą badania ultrasonografii dopplerowskiej. Ze względu na bogate unaczynienie przyzwojaków i możliwość krwotoku z guza, do potwierdzenia rozpoznania nie jest wymagana biopsja. Bębenkowa postać przyzwojaka może być widoczna w badaniu otoskopowym, jako dobrze unaczyniony, czasami tętniący guz, położony za tylnodolnym kwadrantem błony bębenkowej (Bożek i in. 2011).

3.4 Leczenie

Proces diagnostyczny oraz leczenie przyzwojaków jest zagadnieniem interdyscyplinarnym. Ze względu na rzadkie występowanie przyzwojaka a także jego powiązanie z zespołami genetycznymi, zróżnicowaną lokalizację oraz związany z nią odmienny obraz kliniczny, podczas postępowania diagnostyczno-terapeutycznego konieczna jest ścisła współpraca lekarzy neurologów, radiologów, chirurgów naczyniowych i otolaryngologów, a często także lekarzy specjalistów

z dziedziny radioterapii, neurochirurgii, endokrynologii i genetyki. Wybór postępowania terapeutycznego jest zależny od lokalizacji i wymiarów guza, chorób współistniejących, wieku chorego, ewentualnej czynności wydzielniczej guza oraz woli pacjenta. W literaturze opisywane są metody takie jak:

1. Obserwacja, która zalecana jest u starszych chorych, którzy są obciążeni poważnymi schorzeniami współistniejącymi. Ponadto wskazaniem jest powolny wzrost guza 0,5-5mm w ciągu roku oraz czas w którym guz podwoił swoją masę od 6 msc do 21 lat (Kataria i in. 2010, Farr 1967, Polanowski i in. 2018).

2. Resekcja chirurgiczna, która jest zalecana szczególnie w przypadku przyzwojaków kłębka szyjnego poniżej 5 cm, a także jeżeli chodzi o przyzwojaki dające przerzuty (tumorektomia wraz z limfadenektomią szyjną) oraz przyzwojaki wydzielające. Ponadto metoda chirurgicznego usunięcia guza jest preferowana w guzach ograniczających się do jamy bębnekowej (dojście przez przewód słuchowy) oraz w przypadku przyzwojaków tętnicy szyjnej i nerwu błędnego. Zabieg operacyjny w rejonie głowy i szyi obarczony jest ryzykiem uszkodzenia nerwów i naczyń oraz utratą odruchu z baroreceptorów. Jednakże obciążona największym ryzykiem powikłań oraz najtrudniejsza jest operacja przyzwojaka lokalizującego się w kości skroniowej. Oprócz ryzyka uszkodzenia tętnicy szyjnej wewnętrznej w piramidzie może także dojść do uszkodzenia nerwów w obrębie otworu żyły szyjnej. Na operację przyzwojaka kości skroniowej składają się 3 etapy: 1. część szyjna zabiegu - polega ona na odsłonięciu górnej części szyi dużych naczyń i nerwów VII, X, XI, XII oraz części szyjnej guza. 2. petrosektomia subtotalna z przesunięciem nerwu VII do przodu i zamknięciem zatoki esowatej. 3. usunięcie guza i zamknięcie jamy pooperacyjnej. Przeciwwskazaniem do resekcji chirurgicznej jest między innymi — guz lokalizujący się na podstawie czaszki ze względu na trudności w uzyskaniu całkowitej resekcji guza, obustronne przyzwojaki w regionie głowy a także przyzwojaki wielogniskowe (Markowski i in. 2012, Polanowski i in. 2018)

3. Embolizacja polega na podaniu materiału wywołującego okluzję naczyń. Jest rzadko stosowana jako samodzielna metoda leczenia. Najczęściej embolizację wykonuje się w skojarzeniu z resekcją guza, którą powinno się przeprowadzić najlepiej w ciągu 48h od aplikacji materiału embolizującego (alkohol poliwinylowy) w celu uniknięcia wytworzenia krążenia obocznego. Zaletami embolizacji są zmniejszenie masy guza dzięki czemu poprawie ulegają warunki resekcyjności oraz zmniejszenie przepływu w naczyniach lub całkowite ich zamknięcie, czego konsekwencją jest zmniejszenie ryzyka krwawienia podczas zabiegu. Należy jednak pamiętać o ryzyku przemieszczenia materiału okluzyjnego co może doprowadzić do udaru niedokrwiennego mózgu (Polanowski i in. 2018, Andrews i in. 1989).

4. Radioterapia polega na podawaniu dawki promieniowania czego efektem jest utrata zdolności do podziału komórek, następnie powstanie zatorów naczyniowych i kolejno zwłóknienie naczyń. Intencją tego postępowania nie jest uzyskanie całkowitej regresji guza, a zahamowanie jego wzrostu. Wśród metod radioterapii zastosowanie znajduje standardowa radioterapia 3D z pól zewnętrznych (EBRT), radioterapia stereotaktyczna (SBRT) oraz radiochirurgia (SRS). Stanowi metodę z wyboru u chorych z rozpoznaniem przyzwojakiem podstawy czaszki (Polanowski i in. 2018).

4. Podsumowanie i wnioski

We wczesnym okresie rozwoju guza, często bezobjawowym, jego rozpoznanie jest trudne lub wręcz niemożliwe. U niektórych chorych rozpoznanie jest przypadkowe w trakcie diagnostyki radiologicznej objawów takich jak szумы uszne lub niedosłuch. Leczenie chirurgiczne przyzwojaków ucha jest ograniczone do przypadków w niezaawansowanych stadiach. W stadiach zaawansowanych stosuje się leczenie chirurgiczne z następową radioterapią lub wyłącznie radioterapię.

5. Bibliografia

Andrews JC, Valavanis A, Fisch U (1989) Management of the internal carotid artery in surgery of the skull base. *Laryngoscope* 99: 1224–1229.

- Arya S, Rao V, Juvekar S et al. (2008) Carotid Body Tumors: Objective Criteria to Predict the Shamblin Group on MR Imaging, *American Journal of Neuroradiology* 29(7): 1349-1354. Farr HW (1967) Carotid body tumors. A thirty year experience at Memorial Hospital: *The American Journal of Surgery* 114: 614–619.
- Kataria T, Bisht SS, Mitra S et al. (2010) Synchronous malignant vagal paraganglioma with contralateral carotid body paraganglioma treated by radiation therapy. *Rare Tumors* 2(2):e21.
- Lowenheim H, Koerbel A, Ebner FH et al. (2006) Differentiating imaging findings in primary and secondary tumors of the jugular foramen: *Neurosurg Rev* 29: 1.
- Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V et al. (2006) Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263(2): 171-5. [Errata in *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(12): 1161].
- Markowski J, Dziubdziela W, Gierek T i in. (2012) Odległa analiza kliniczna chorych operowanych z powodu przyzwojaków niechromochłonnych, *Otarynolaryngologia* 11(2): 71-78.
- McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M (2001) Head and neck paragangliomas: *Otolaryngol Clin North Am* 34(5): 837.
- Niemczyk K, Łukawska I, Kulesza A i in. (2011) Wyniki leczenia przyzwojaków kości skroniowej: *Otolaryngol Pol* 65 (5a): 31-37.
- Polanowski P, Kotecka-Blicharz A, Chmielik E i in. (2018) Przyzwojaki regionu głowy i szyi, *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 3(3): 149–156.
- Szczeklik K (2017) *Interna Szczeklika*: 798-799.
- Szyfter W, Wierzbicka M, Gawęcki W (2008) Mnogie i rodzinne przyzwojaki głowy i szyi – przegląd piśmiennictwa i opis dwóch przypadków: *Otolaryngol Pol* LXII (5): 530-535.
- Szymańska A, Gołąbek W, Szymański M i in. (2007) Diagnostyka przyzwojaków kości skroniowej: *Otolaryngol Pol* LXI (6): 931–936.
- Van den Berg R (2005) Imaging and management of head and neck paragangliomas: *Eur Radiol* 15: 1310.

16. Rola białka BNIP3 w rozwoju łuszczycy stawowej

The role of BNIP3 protein in the progress of psoriatic arthritis

Strzelec Karolina, Miśkiewicz Joanna, Kaźmierczak Agata, Strzałka-Mrozik Barbara

Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

Strzelec Karolina: karolina.strzelec@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: apoptoza, cząsteczki proapoptotyczne, ekspresja genów

Streszczenie

Łuszczycza to przewlekła choroba skóry, charakteryzująca się mediacją układu odpornościowego. W jej przebiegu powstają zmiany kliniczne, określane mianem blaszek łuszczycowych. Szczególnym rodzajem łuszczycy klasycznej jest łuszczycza stawowa manifestująca się jednoczesnym zajęciem stawów oraz objawami skórnymi. Etiopatogeneza danej jednostki chorobowej nie jest ściśle określona. Uważa się, że u osób predysponowanych genetycznie, indukcja procesu chorobowego zostaje uruchomiona przez dodatkowy bodziec należący do grupy czynników: molekularnych, środowiskowych lub immunologicznych. Jednak szczególną rolę w rozwoju łuszczycy stawowej przypisuje się zaburzeniom procesu apoptozy. W jej regulacji istotną rolę odgrywają geny kodujące białka należące do rodziny Bcl-2, których nietypowym przedstawicielem jest proapoptotyczne białko BNIP3. Ponadto zaburzenia ekspresji tych genów kodujących białka z rodziny Bcl-2 prowadzą do zmniejszenia zdolności komórek naskórka do apoptozy, czego efektem jest przerost naskórka.

1. Łuszczycza

Łuszczycza (*psoriasis*) jest przewlekłą chorobą skóry, u podstaw której leżą procesy zapalne charakteryzujące się tendencją do remisji. Obraz kliniczny manifestuje się występowaniem specyficznych zmian skórnych, tak zwanych blaszek łuszczycowych. Ponadto w rozwoju tego schorzenia uczestniczy układ odpornościowy, co umożliwia przyporządkowanie go do grupy chorób autoimmunizacyjnych. Jednak etiopatogeneza tej jednostki chorobowej nie jest ściśle poznana. Istotną rolę w procesie chorobowym odgrywają różnorodne czynniki, które dzieli się na trzy grupy: molekularne, immunologiczne oraz środowiskowe (Basińska i Kasprzak 2012; Myśliwiec i in. 2017). Do grupy czynników immunologicznych należą aktywowane limfocyty T, cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6, IL-8) lub czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), wywołujące nadmierną proliferację komórek naskórka. Natomiast do czynników o podłożu genetycznym zalicza się antygeny zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*). Obecne wyniki badań wskazują na wielogenowy typ dziedziczenia. Za to leki, infekcje, stresy psychiczne czy fizyczne biorą udział w indukcji łuszczycy, stanowiąc czynniki środowiskowe (Neneman i Adamski 2009; Kucharz i in. 2012; Wolska i Langner 2006; Maini i Feldmann 2002; Markham i Lamb 2000).

Częstość występowania łuszczycy zależy od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej. Obecnie szacuje się, że zapadalność na nią dotyczy około 2-5% populacji ogólnej na świecie. Jednak mimo to, choroba ta należy do jednych z najczęściej spotykanych chorób dermatologicznych określanych mianem dermatoz (Neneman i Adamski 2009).

1.1 Łuszczycza stawowa

Łuszczycza stawowa (*psoriatic arthritis*) to jedna z postaci łuszczycy, inaczej określana mianem łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Należy do grupy tak zwanych przewlekłych spondyloartropatii, będącymi reumatycznymi zapaleniami stawów obejmującymi w swoim przebiegu także stawy kręgosłupa. ŁZS częściej obserwuje się u kobiet. Ponadto szacuje się, że częstość

występowania łuszczycy stawowej stanowi około 5-30% pacjentów z klasyczną postacią tej choroby (Samborski i Ponikowska 2005; Kucharz i in. 2012).

Obraz kliniczny łuszczycy stawowej charakteryzuje się występowaniem zmian na powierzchni skóry, które są typowe w przebiegu łuszczycy skórnej. Klasyczne objawy kliniczne określane są mianem blaszek łuszczycowych a ich powstawanie wiąże się z nadmierną proliferacją keratynocytów oraz zaburzonym procesem różnicowania. Zmiany kliniczne najczęściej usytuowane są na owłosionej skórze głowy, łokciach, kolanach, dłoniach lub stopach (Myśliwiec i in. 2017; Neneman i Adamski 2009).

Jednak, w przebiegu choroby kluczową rolę odgrywa współistnienie zmian zapalnych, atakujących stawy oraz więzadła. Ponadto ŁZS towarzyszy również niesymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych, co jest ważnym czynnikiem odpowiadającym za znaczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa (Samborski i Ponikowska 2005; Kucharz i in. 2012).

Ponadto warto zaznaczyć, że w każdym przypadku stopień nasilenia zaburzenia funkcji keratynocytów może być różny, w zależności od cech osobniczych. Dodatkowo wyróżnia się kilka głównych postaci łuszczycowego zapalenia stawów: asymetryczną kilkustawową, wielostawową z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych a także okaleczającą (Myśliwiec i in. 2017; Neneman i Adamski 2009).

2. Proces apoptozy

Apoptoza (*apoptosis*) to aktywny, uporządkowany proces, którego indukcja rozpoczyna się po zadziałaniu odpowiednich bodźców. Do najważniejszych czynników inicjujących wejście komórki na drogę apoptozy zalicza się: bodźce fizjologiczne, takie jak niedobory hormonów lub czynników wzrostowych; oddziaływania międzykomórkowe; bodźce fizyczne (promieniowanie jonizujące); wolne rodniki a także patogeny (wirusy, bakterie). W wyniku ich działania uaktywnione zostają szlaki warunkujące śmierć komórki. Na skutek tego dochodzi do obkurczenia się komórki oraz zagęszczenia materiału genetycznego w obrębie jądra komórkowego. Następnie poszczególne organella stają się elementami składowymi ciałek apoptotycznych, czyli niewielkich fragmentów otoczonych błoną komórkową. W końcowym etapie apoptozy keratynocyty, komórki dendrytyczne oraz makrofagi fagocytują powstałe twory bez wywoływania stanu zapalnego (Myśliwiec i in. 2017; Rupniewska i Bojarska-Junak 2004).

W warunkach fizjologicznych proces apoptozy jest niezbędny podczas rozwoju embrionalnego. Ponadto w ustroju dorosłych osobników fizjologicznie umożliwia zachowanie homeostazy na drodze eliminacji komórek starych, zmutowanych, czy też autoreaktywnych (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004). W kontekście łuszczycy proces ten warunkuje stan równowagi wewnętrznej w obrębie naskórka oraz prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego (Myśliwiec i in. 2017).

W momencie wejścia komórki na drogę apoptozy, rozpoczyna się aktywacja nieodwracalnych zmian. Prowadzą one do wzrostu przepuszczalności błony mitochondrialnej oraz aktywacji kaspaz. Jednak proces ten w różnym stopniu dotyczy błony zewnętrznej i wewnętrznej. Przepuszczalność endodermy jest niewielka. W głównej mierze wiąże się z wpływem małych rozpuszczalnych cząsteczek takich jak: wapń czy glutation. Natomiast woda wraz z sacharozą stanowią przyczynę obrzęku macierzy mitochondrialnej (Bernardi i in. 1999). W przebiegu apoptozy można wyróżnić trzy fazy: fazę początkową (*initiation*), fazę rozstrzygającą (*decision*) i fazę rozkładu (*degradation*).

W fazie początkowej obserwuje się gromadzenie cząsteczek efektorowych w komórce, co bezpośrednio przyczynia się do wzrostu przepuszczalności membran centrów energetycznych komórki. Charakter tych cząsteczek uzależniony jest od bodźców indukujących. Faza druga to czas ostatecznego rozstrzygnięcia dalszej działalności komórki. Następnie pod wpływem wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej dochodzi do zaburzenia jej funkcjonowania. W konsekwencji następuje utrata funkcji ochronnej bariery oraz uwolnienie białek, będącymi cząsteczkami apoptogennymi. Polipeptydy te, w warunkach prawidłowych, zlokalizowane są w przestrzeni międzybłonowej. Wśród najważniejszych wymienia się: cytochrom c, drugi

mitochondrialny aktywator kaspaz (*second mitochondrial activator of caspases*), proteazę serynową Htr A2/Omi (*high temperature requirement serie protease A2*), czynnik indukcji apoptozy (AIF, *apoptosis-inducing factor*) a także prokaspazy m.in. 2, 9 czy inne czynniki apoptogenne. Efektem ich działania są zmiany kataboliczne oraz rozkład komórki mające miejsce w fazie końcowej (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004).

Ponadto, istnieją dwie główne teorie wyjaśniające mechanizmy prowadzące do wzrostu transmitancji zewnętrznej błony mitochondrialnej. Pierwsza z nich tłumaczy powstawanie opisywanego zjawiska, na skutek nieswoistego przerwania. Natomiast według drugiej teorii w membranie mitochondrialnej powstają swoiste kanały, których zadaniem jest transport cytochromu c. Ponadto procesy te przebiegają pod ścisłą kontrolą białek z rodziny Bcl-2 (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004; Kroemer i in. 1998).

3. Rodzina białek Bcl-2

Rodzina białek Bcl-2 stanowi grupę komórkowych produktów onkogenów, których głównym zadaniem jest regulacja procesu apoptozy. Proteiny należące do tej grupy posiadają co najmniej jeden wspólny z czterech regionów, nazywanych domenami homologii z Bcl-2 (*Bcl-2 homology domains-BH*): BH1, BH2, BH3 oraz BH4. Głównym ich zadaniem jest utrzymanie prawidłowej struktury i funkcji białek z rodziny Bcl-2 (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004).

Ponadto, cechą szczególną białek z rodziny Bcl-2 jest obecność przy C-końcu łańcucha polipeptydowego sekwencji transmembranowej sygnałno-zakotwiczonej (TM, *signal-anchor sequence*), której funkcją jest przymocowanie białka na błonach wewnątrzkomórkowych m.in. zewnętrznej błonie mitochondrialnej, czy błonie siateczki endoplazmatycznej (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004; Tsujimoto i Shimizu 2000).

Budowa chemiczna oraz właściwości białek Bcl-2 stanowią kryterium ich podziału na trzy grupy. W pierwszej znajdują się białka o charakterze antyapoptotycznym określane również mianem „białek przeżycia” m.in. Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1. Polipeptydy te charakteryzują się obecnością wszystkich czterech domen BH oraz transmembranowej sekwencji zakotwiczonej. Ich działanie opiera się na przyłączeniu białka Bcl-2 do białka antyapoptotycznego. Następnym etapem utworzenia tego kompleksu jest hamowanie procesu oligomeryzacji białek indukujących proces apoptozy oraz w konsekwencji zahamowanie tworzenia kanałów/porów w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004; Swoboda i Strzdała 2009).

W grupie kolejnej wyróżnia się białka o właściwościach proapoptotycznych charakteryzujące się różnym rozmieszczeniem wewnątrzkomórkowym np. Bax lub Bak. Białka Bax i Bak występują tylko w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, natomiast białko Bcl-2 wchodzi w skład zestawu białek cytosolu. Dodatkowo występuje, jako peryferyczne zlokalizowane białko mitochondrialne. Ulega ono aktywacji pod wpływem czynników inicjujących proces apoptozy, które prowadzą do odsłonięcia N-terminalnej domeny, modyfikacji regionu C-końcowego oraz oligomeryzacji z białkiem Bak po transporcie do zewnętrznej błony mitochondrialnej. W wyniku tego procesu dochodzi do utworzenia porów/kanałów jonowych. W porównaniu do wcześniejszej grupy, w ich budowie brakuje domeny BH4 (wyjątek stanowi białko Bcl-X_L). Jednakże równocześnie zawierają one także transmembranową sekwencję zakotwiczoną (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004; Swoboda i Strzdała 2009; Kroemer i in. 1998).

W skład trzeciej grupy wchodzi białka proapoptotyczne posiadające „tylko domenę BH3” (tzw. „BH3-only” *proteins*) określane mianem BOP. Obecność transmembranowej sekwencji zakotwiczonej stanowi element różnicujący ostatnią grupę na dwie klasy. W pierwszej występują białka, których konfiguracja odznacza się obecnością transmembranowej sekwencji kotwiczonej (TM). Nazywane są one także „mediatorami apoptozy”, gdyż ich funkcją jest pośredniczenie w przekazywaniu sygnałów do białek Bax i Bak. Za to Bad i Bid, które są pozbawione sekwencji TM klasyfikuje się w drugiej grupie. Białka te pełnią ważną rolę w regulacji wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej oraz uczestniczą w wycieku cytochromu c do cytosolu. Ponadto białka BOP są zaangażowane w zmiany konformacyjne białek efektorowych, jak i stabilizację Bax i Bak w błonie mitochondrialnej oraz tworzenie porów. Dlatego w zależności od ich głównych

mechanizmów działania wyróżnia się aktywatory (*activators* np. tBid, Bim) oraz depresory (*derepresors, sensitizers, facilitators* np. Bad) (Rupniewska i Bojarska-Junak 2004).

Dodatkowo istotną rolę białek z rodziny Bcl-2 jest ich udział w procesach uwalniania cytochromu c z mitochondrium, uczestnicząc tym samym w kaskadzie indukcji procesu apoptozy. Obecnie znane są dwa mechanizmy jego uwalniania w zależności od rozmieszczenia białka Bid w zewnętrznej warstwie mitochondrialnej (Kroemer i in. 1998).

4. Białko BNIP3

Białko BNIP3 (wcześniej Nip3) jest nietypowym przedstawicielem antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2, których główną funkcją jest regulacja procesu apoptozy. Białko to, w warunkach fizjologicznych ulega ekspresji tylko w niektórych typach komórek m.in. kardiomiocytach, komórkach trzustki i wątroby, chondrocytach, czy komórkach mięśni szkieletowych. W strukturze białka wyróżnia się tylko i wyłącznie jedną domenę BH (Bcl-2 *homology*)-BH3 (ze względu na częściową homologię, bywa ona określana jako BH3-*like*), która warunkuje przynależność danej proteiny do podrodziny BOP (BH3-*only proteins*), w skład której wchodzi białka posiadające właściwości proapoptotyczne. Ponadto BNIP3 wykazuje homologię w stosunku do białka BNIP3L (BNIP3-*like*)/Nix, stanowiąc odrębną linię ewolucyjną. Dodatkowo, warto zaznaczyć, że w przypadku białka BNIP3 obecność domeny BH3 nie powoduje istotnej aktywności proapoptotycznej, co stanowi cechę różnicującą z innymi białkami BOP (Świderek i Strządała 2013; Swoboda i Strządała 2009; Yasuda i in. 1998; Vande Velde i in. 2000).

Domena BH3 to α -helisa obecna w budowie chemicznej białek o właściwościach pro- i antyapoptotycznych należących do rodziny Bcl-2. Dzięki jej obecności możliwa jest ich wzajemna relacja. W wyniku aktywacji białek dochodzi do „schowania” się domeny BH3 wewnątrz hydrofobowego rowka, zlokalizowanego na powierzchni globularnej konformacji białek o charakterze antyapoptotycznym, prowadząc do ich zobojętnienia. Ponadto, domeny BH3 w obrębie białek BOP wykazują różny stopień powinowactwa w stosunku do białek antyapoptotycznych, co warunkuje obecność różnorodnej gamy zestawów białek BOP. Dodatkowo, białko BNIP3 charakteryzuje się odrębną sekwencją aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym domeny BH3. Sekwencja N-terminalna zawiera: leucynę oraz kwas asparaginowy. Tymczasem pozostałe białka BOP w swojej budowie chemicznej odznaczają się obecnością glicyny i kwasu glutaminowego (Swoboda i Strządała 2009; Yasuda i in. 1998; Vande Velde i in. 2000).

Dodatkowo, w budowie chemicznej białka BNIP3 wyróżnia się C-terminalną domenę transmembranową TM (Chen i in. 1997), której zadaniem jest zachowanie odpowiedniej lokalizacji mitochondrialnej polipeptydu, a także homodimeryzacja w błonie mitochondrium (Chen i in. 1997; Ray i in. 2000). Natomiast N-koniec występuje w cytosolu. Prawdopodobnie BNIP3 swoją niewielką aktywność proapoptotyczną zawdzięcza właśnie obecności tej domeny (Świderek i Strządała 2013; Swoboda i Strządała 2009). Obecność domeny TM warunkuje proces permeabilizacji błony mitochondrialnej (MPT, mitochondrial permeability transition). Charakteryzuje się występowaniem w postaci zasocjowanego, helikalnego dimeru w środowisku hydrofobowym oraz detergentu. Ponadto jej konformacja a dokładniej: wiązania wodorowe pomiędzy histydyną-seryną w węźle pośrodku bony, jego dostępność dla cząsteczek wody i hydrofilowa ścieżka wzdłuż regionu TM umożliwiają utworzenie porów jonowych w membranie mitochondrialnej. Dodatkowo związek zmian kwasowo-zasadowych ze zmianami przenikalności błon, sugeruje istnienie kanałów protonowych (H^+) utworzonych przy pomocy BNIP3. Domena TM posiada zdolność do homodimeryzacji, tylko i wyłącznie w dwuwarstwie lipidowej. W związku z tym białko ulega procesowi dimeryzacji w nieco późniejszym czasie. BNIP3 posiada zdolność inicjacji różnych mechanizmów wpływających na przenikalność błony mitochondrialnej oraz funkcjonowanie mitochondriów, ostatecznie prowadząc do śmierci komórki. Zadaniem domeny TM jest także interakcja z innymi białkami m.in. receptorem błonowym transpondyny 1 (TSP-1), czy CD47 a także z domenami innych białek BOP. W wyniku oddziaływania BNIP3 oraz BNIP3L przez domeny TM dochodzi do zniesienia proapoptotycznych właściwości BNIP3 (Swoboda i Strządała 2009; Świderek i Strządała 2013; Yasuda i in. 1998; Vande Velde i in. 2000).

Poziom ekspresji białka BNIP3 może wzrosnąć pod wpływem różnych czynników, takich jak: hipoksja, czy na drodze zależnej od czynnika transkrypcyjnego HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*) a także tlenu azotu (NO) aranżując tym samym śmierć o charakterze apoptotycznym lub nieapoptotycznym (Świderek i Strządała 2013; An i in. 2006). Ważną rolę w indukcji procesu apoptozy pełnią także produkty niedotlenienia takie jak: niedobór glukozy lub czynników wzrostowych. W warunkach normoksji śmierć komórki może zostać spowodowana przez stres oksydacyjny (Swoboda i Strządała 2009).

Jednak większość przypadków śmierci komórki z udziałem białka BNIP3 odznacza się odstępstwem od klasycznych mechanizmów procesu apoptozy. Dochodzi do licznych zmian morfologicznych oraz biochemicznych wykazujących cechy nekrozy, takie jak: zwiększona przepuszczalność błony mitochondriów, powiększenie mitochondriów, spadek potencjału mitochondrialnego spowodowany nadmiernym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). Z tego powodu dla opisywanej śmierci komórki funkcjonuje nazwa „*nekrosis-like*” lub wprowadzony później termin- programowanej nekrozy (Świderek i Strządała 2013; Yasuda i in. 1998; Vande Velde i in. 2000).

Na podstawie wyników badań wyodrębniono istnienie dwóch głównych mechanizmów umożliwiających uruchomienie procesu apoptozy z udziałem białka BNIP3. Pierwszy opiera się na klasycznych właściwościach białka BOP wywołując zubożenie białek o charakterze antyapoptotycznym z rodziny Bcl-2. Natomiast drugi sposób polega na uwolnieniu cytochromu c, umożliwiając interakcję z błoną mitochondrialną a śmierć komórki jest zależna od kaspaz (Swoboda i Strządała 2009).

5. Podsumowanie

Podsumowując, łuszczyca stawowa stanowi jedną z charakterystycznych postaci łuszczycy zwyczajnej. Szczególną rolę w indukcji zmian klinicznych w przebiegu choroby przypisuje się procesowi apoptozy. W patogenezie schorzenia uczestniczą zaburzenia ekspresji genów kodujących białka z rodziny Bcl-2, prowadząc do zaburzenia homeostazy w obrębie komórek naskórka oraz układu immunologicznego. Nietypowym przedstawicielem białek Bcl-2 jest proapoptotyczne białko BNIP3, które w komórkach nabłonka wywołuje śmierć komórki na drodze spadku potencjału błonowego.

6. Literatura

- An HJ, Maeng O, Kang KH (2006) Activation of Ras up-regulates pro-apoptotic BNIP3 in nitric oxide-induced cell death. *The Journal of Biological Chemistry* 281: 33939-33948.
- Basińska MA, Kasprzak A (2012) Związek między strategiami radzenia sobie ze stresem a akceptacją choroby w grupie osób chorych na łuszczycę. *Przegląd Dermatologiczny* 99: 692–700.
- Bernardi P, Scorrano L, Colonna R (1999) Mitochondria and cell death – Mechanistic aspects and methodological issues. *European Journal of Biochemistry* 264: 687–701.
- Chen G, Ray R, Dubik D et al. (1997) The E1B 19K/Bcl-2-binding protein Nip3 is a dimeric mitochondrial protein that activates apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine* 186: 1975-1983.
- Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M (1998) The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annual Physiological Reviews* 60: 619–642.
- Kucharz EJ, Stajszycki M, Batko B i in. (2017) Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatologiczne* 3(2): 119-125.
- Maini RN, Feldmann M (2002) How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy* 4, 2, 22-28.
- Myśliwiec H, Baran A, Flisiak I (2017) Wybrane aspekty apoptozy w łuszczycy. *Przegląd Dermatologiczny* 104: 57–63.

- Neneman A, Adamski Z (2009) Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej* 3(6): 447-453.
- Ray R, Chen G, Vande Velde C et al. (2000) BNIP3 heterodimerizes with Bcl-2/Bcl-X(L) and induces cell death independent of a Bcl-2 homology 3 (BH3) domain at both mitochondrial and nonmitochondrial sites. *The Journal of Biological Chemistry* 275: 1439-1448.
- Reich A, Szepietowski J, Adamski Z i in. (2010) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczącego stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegląd Dermatologiczny* 97: 1-13.
- Rupniewska Z, Bojarska-Junak A (2004) Apoptoza: Przepuszczalność błony mitochondrialnej i rola pełniona przez białka z rodziny Bcl-2. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)* 58: 538-547.
- Samborski W, Ponikowska I (2005) Choroby reumatyczne – standardy lecznicze w medycynie uzdrowskiej. *Borgis - Balneologia Polska* 1/2: 14-23.
- Swoboda E, Strządała L (2009) BNIP3 jako nietypowy przedstawiciel rodziny Bcl-2. Część 1: BNIP3 – regulator nieapoptotycznej programowanej śmierci komórek. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)* 63: 409-417.
- Świderek E, Strządała L (2013) Autofagia i białko BNIP3 w nowotworach. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)* 67: 363-370.
- Tsujimoto Y, Shimizu S (2000) Bcl-2 family: Life-or-death switch. *FEBS Letters* 466: 6–10.
- Vande Velde C, Cizeau J, Dubik D et al. (2000) BNIP3 and genetic control of necrosis-like cell death through the mitochondrial permeability transition pore. *Molecular and Cellular Biology* 20: 5454-5468.
- Wolska H, Langner A (2006) Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Yasuda M, Theodorakis P, Subramanian T et al. (1998) Adenovirus E1B-19K/BCL-2 interacting protein BNIP3 contains a BH3 domain and a mitochondrial targeting sequence. *The Journal of Biological Chemistry* 273: 12415-12421.

17. Surwiwina, jako przedstawiciel białek z rodziny inhibitorów apoptozy (IAP)

Survivin as a representative of proteins from the family of apoptosis inhibitors (IAP)

Strzelec Karolina, Kaźmierczak Agata, Miśkiewicz Joanna, Strzałka-Mrozik Barbara

Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

Strzelec Karolina: karolina.strzelec@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: kaspazy, proliferacja komórek, programowana śmierć komórki, cykl komórkowy, transformacja nowotworowa

Streszczenie

IAP jest to grupa białek inhibitorów apoptozy. Białka te posiadają zdolność do łączenia się z pozostałymi białkami mającymi wpływ na regulację podziałów komórki, a w konsekwencji jej śmierć. Białka IAP współdziałają z kaspazami, białkami adaptorowymi oraz innymi antagonistami białek IAP. Białka te posiadają zdolność wpływu na szlaki inicjujące apoptozę – wewnątrzkomórkowy oraz zewnątrzkomórkowy. Poprzez domenę BIR wpływają na kaspazy, blokując je. W wyniku tego mechanizmu dochodzi do zahamowania procesu apoptozy. Ekspresję tych białek obserwuje się w chorobach o zwiększonej proliferacji komórkowej – nowotworach. W związku z tym, obecność białek IAP związana jest z opornością nowotworów na zastosowane chemioterapeutyki. Wyróżnia się ośmiu przedstawicieli tej rodziny: NAIP, XIAP, IAP-1, IAP-2, ILP-2, ML-AIP/Liwin, BRUCE/Apollon oraz surwiwinę. Surwiwina jest białkiem hamującym apoptozę, w której strukturze znajduje się N-końcowa domena BIR połączona z α -helikalną domeną powiązaną z mikrotubulami. Właściwości antyapoptotyczne białka związane są z występowaniem domeny BIR.

Abstract

IAP is a group of apoptosis inhibitor proteins. These proteins have the ability to connect with other proteins that affect the regulation of cell division, and consequently its death. IAPs interact with caspases, adapter proteins and other IAP protein antagonists. These proteins have the ability to affect apoptosis initiating pathways - intracellular and extracellular. Through the BIR domain, they affect caspases by blocking them. As a result of this mechanism, the process of apoptosis is inhibited. Expression of these proteins is observed in diseases with increased cellular proliferation - tumors. Therefore, the presence of IAP proteins is associated with the resistance of tumors to the used chemotherapeutics. There are eight representatives of this family: NAIP, XIAP, IAP-1, IAP-2, ILP-2, ML-AIP / Livin, BRUCE / Apollon and survivor. Survivin is an apoptosis inhibiting protein in which the constructor has an N-terminal BIR domain connected to the α -helical domain associated with microtubules. Anti-apoptotic properties of the protein are associated with the occurrence of the BIR domain.

1. Apoptoza

Apoptoza, czyli programowana śmierć komórki, jest to aktywny proces metaboliczny, któremu nie towarzyszy stan zapalny, a jego zadaniem jest eliminacja uszkodzonych komórek z organizmu. Opisany proces pozwala na zachowanie homeostazy, czyli równowagi pomiędzy proliferacją komórek a procesem programowanej śmierci komórkowej. Ponadto, zjawisko to umożliwia zachowanie odpowiedniej liczby komórek oraz ich proporcji (Grzybowska-Izydorczyk i in. 2008, Akyurek i in. 2006).

Apoptoza jest procesem złożonym, w przebiegu którego obserwuje się zarówno zmiany biochemiczne, jak i morfologiczne oraz molekularne. W efekcie końcowym obserwuje się tworzenie

tw. ciałek apoptotycznych, które w konsekwencji zostają sfagocytowane (Grzybowska-Izydorczyk i in. 2008, Liu i in. 2007).

Proces programowanej śmierci komórki inicjowany jest na drodze aktywacji kaspaz (zarówno na drodze receptorowej jak i wewnętrznej), natomiast ściśle regulowany jest przez białka wykazujące działanie pro- oraz anty-apoptotyczne. Wśród najlepiej poznanych znajdują się białka z rodziny Bcl-2. Działanie regulujące względem procesu apoptozy wykazuje również białko p53, oraz białka IAP (*ang. inhibitor of apoptosis protein family*), czyli białka z rodziny inhibitorów apoptozy (Dighiero i in. 1998).

2. Białka IAP

Białka z rodziny inhibitorów apoptozy zaangażowane są w wiele procesów biologicznych komórek. Odgrywają kluczową rolę w podziale oraz różnicowaniu i wroście komórek. Ponadto, wykazują działanie regulujące względem apoptozy. Jest to grupa polipeptydów o pochodzeniu endogennym, występująca u ssaków. Pierwszym poznany przedstawicielem tej grupy białek była proteina NAIP (*ang. Neuronal Apoptosis-Inhibitory Protein*). Wyróżnia się dodatkowo siedem białek: IAP-1, IAP-2 (*ang. Cellular IAP -1,2*), XIAP (*ang. Human X CHromosome-Encoded IAP*), ML-IAP/Liwin (*ang. Melanoma IAP*), BRUCE/Apollom, ILP-2 (*ang. IAP-like Protein 2*) oraz surwiwinę (Nowak i in. 2010).

Wszyscy przedstawiciele z rodziny białek IAP odznaczają się w swojej budowie obecnością domeny BIR (*ang. Baculoviral IAP Repeat*) oraz domen odpowiadających poszczególnym białkom. Domena BIR składa się z reszt aminokwasowych, ponadto dużą jej część stanowi histydyna oraz cysteina. Domena ta ma postać globularnej struktury, na którą składa się kilka helis α oraz harmonijek β . Są to funkcjonalne jednostki białek IAP. Uszeregowanie tychże domen warunkuje zachowanie odpowiednich funkcji wykazywanych przez poszczególne białka z tej rodziny. Domeny te umożliwiają interakcje z kaspazami. Wykazano, iż domena BIR 1 nie wykazuje działania względem kaspaz, natomiast domena BIR 2 oraz domena BIR 3 selektywnie blokują działanie kaspaz. Domena BIR 2 wykazuje działanie blokujące względem kaspaz efektorowych 3 oraz 7, natomiast domena BIR 3 – kaspazy 9 (Konopelski i in. 2014).

Surwiwina oraz białko BRUCE odznaczają się większymi domenami BIR składającymi się nawet z 100 aminokwasów. Ilość domen BIR nie jest stała, różni się w zależności od rodzaju białka, np. białko BRUCE, ILP-2 oraz surwiwina posiadają jedną domenę (BIR 3), białka IAP-1, IAP-2, liwina, NAIP oraz XIAP posiadają 3 domeny (BIR 1, BIR 2, BIR 3) (Nowak i in. 2010).

Ponadto, o przyłączeniu się do kaspaz świadczą również struktury łączące domeny BIR. Przykładem może być łączenie pomiędzy domeną BIR 1 a domeną BIR 2 wykazujące działanie blokujące kaspazę 3. Poprzez jej inaktywację obserwuje się zahamowanie apoptozy. Warto zwrócić uwagę na białko XIAP, przedstawiciela białek IAP, którego domena BIR 3 bezpośrednio oddziałuje na kaspazy, bez względu na elementy łączące (Nowak i in. 2010).

Drugim rodzajem domen białek IAP są domeny RING (*ang. Really Interesting New Gene*). Domeny te charakteryzują się strukturą palca cynkowego. Obecne są u niektórych przedstawicieli rodziny: liwina, XIAP, IAP-1, IAP-2. Głównym zadaniem tych domen jest ubikwitynacja oraz zdegradowanie połączeń białek z rodziny IAP z kaspazami (Stanculescu i in. 2010).

Białko NAIP charakteryzuje obecność domeny NOD (*ang. Nuclotide-binding and Oligomerization Domain*). Budowa tej domeny jest dość nietypowa, gdyż jej strukturę stanowi klaster czterech leucynowych fragmentów LPP (*ang. Leucine Rich Repeats*). Zadaniem tych struktur jest wiązanie wydzielanych przez bakterie lipopolisacharydów. Ponadto, wykazują one udział w aktywacji kaspaz prozapalnych w wyniku zakażeń, będących odpowiedzią gospodarza na zakażenia wewnątrzkomórkowe.

Pomiędzy C-końcem domeny RING a domeną BIR w białku IAP-1 oraz IAP-2 występuje domena CARD. Jej zadaniem jest aktywacja kaspazy 9 (Ziegler i in. 2008).

3. Udział białek IAP w zmianach patologicznych

Białka z rodziny IAP występują w chorobach, którym towarzyszą nadmierna proliferacja komórek oraz zmiany degeneracyjne. Zahamowanie procesu apoptozy, w wyniku nadekspresji białek

z rodziny IAP, charakterystyczne jest dla chorób nowotworowych. Sytuacja odwrotna obserwowana jest w wyniku zmniejszonej ekspresji białek. Stan ten odpowiada chorobom degeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona (Ramp i in. 2005, Yamamoto i in. 2004).

Ze względu na szeroki patomechanizm chorób nowotworowych aktywność białek z rodziny IAP analizowana jest głównie pod tym kątem. Nadekspresja poszczególnych rodzajów białek obserwowana jest w różnych rodzajach nowotworów.

Liwina jest białkiem, którego nadekspresja może stanowić o raku pęcherza moczowego oraz nosogardzieli. Białko XIAP jest charakterystyczne dla ostrej białaczki szpikowej a jego zwiększone stężenie może stanowić o zaawansowaniu tejże choroby. Ponadto, według badań nadekspresję tego białka wykazano również przy zespole mieloblastycznym (MDS). Białko to może również stanowić marker rozpoznawalności złożoności nowotworów raka jajnika. Wraz ze wzrostem ekspresji białka XIAP wzrasta złośliwość danego nowotworu. Dodatkowo, w niektórych nowotworach np. raku prostaty obserwuje się związek pomiędzy ekspresją białka a częstością nawrotów (Seligson i in. 2007, Mao i in. 2007).

Jak donoszą dane literaturowe, niewiele wiadomo na temat ekspresji białek z rodziny IAP w prawidłowych hematopoetycznych komórkach. Wykazano ekspresję mRNA białek IAP-1, IAP-2 oraz XIAP w neutrofilach pochodzenia ludzkiego. Ekspresja IAP-1 oraz IAP-2 obserwowana również była w ludzkich monocytach (Hasegawa i in. 2003).

Szczególnym przedstawicielem białek IAP jest surwiwina. Jej ekspresja odnotowywana jest w prawie wszystkich typach nowotworów, jak również w komórkach dzielących się. Dość interesującym zjawiskiem jest brak ekspresji tego białka w komórkach prawidłowych nieproliferujących.

4. Surwiwina

Surwiwina jest białkiem kodowanym przez gen zlokalizowany na chromosomie 17, a dokładnie na jego długim ramieniu. Składa się z 142 aminokwasów oraz jednej domeny BIR. Wykazuje swoje działanie poprzez zahamowanie aktywności apoptotycznej kaspaz, jak również w wyniku wiązania się z mikrotubulami wrzeciona mitotycznego. Ponadto surwiwina odgrywa rolę w cyklu komórkowym (Wolanin i in. 2007, Kaczmarek-Borowska i in. 2008).

W zdrowej tkance ludzkiej surwiwina wykazuje ekspresję tylko w niektórych typach komórek: np. w hematopoetycznych komórkach macierzystych, tymocytach, komórkach nabłonka jelita grubego. Ponadto, zwiększoną ekspresję tego białka odnotowuje się w tkankach objętych procesem nowotworzenia. Surwiwina 2B wykazuje zwiększoną ekspresję w raku nerki, guzach mózgu, raku żołądka. Natomiast ekspresja surwiwiny typu ΔEx3 występuje w przypadku raka nerki oraz w ostrej białaczce limfatycznej (Caldas i in. 2005).

Surwiwina jest przykładem białka IAP, którego ilość zależna jest od fazy cyklu komórkowego. Uczestniczy w przejściu komórki do fazy S. Ponadto, surwiwina bierze udział w inicjacji podziału komórki w wyniku wzmocnienia oporności na zatrzymanie w fazie G1 oraz przyspieszenie przejścia w fazę S. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami surwiwina zlokalizowana jest w centrosomach chromosomów, wrzecionie kariokinetycznym oraz mitochondriach.

Udowodnione zostało, że surwiwina reguluje proces apoptozy na drodze niezależnej oraz zależnej od kaspaz. Ponadto, badania wskazują na brak tego białka w mitochondriach prawidłowych komórek. Występuje ono jedynie w komórkach nowotworowych. Obserwowano zmniejszenie się mitochondrialnej surwiwiny, ze względu na uwalnianie tego białka do cytoplazmy w wyniku czego dochodzi do inaktywacji kaspaz oraz zahamowania apoptozy. Surwiwina wykazuje działanie blokujące względem kaspaz efektorowych: 3, 7 oraz 9. Wiąże się to ze wzrostem oporności komórek nowotworowych na przekazywane sygnały śmierci oraz zastosowane chemioterapeutyki (Węsierska-Gądek i in. 2007).

Surwiwina jest białkiem biorącym udział w blokowaniu apoptozy z udziałem różnych kofaktorów. Kofaktorem dla tego procesu może być białko HBXIP (*ang. hepatitis B virus X interacting protein*), XIAP/ILP-1. Do syntezy białka HBXIP dochodzi w tkankach ludzkich, zwłaszcza w mięśni sercowym. Interakcję pomiędzy omawianym kofaktorem a surwiwiną obserwowano zarówno na modelu *in vitro* jak i *in vivo*. Opisana zależność skutkuje wywołaniem

działania antyapoptotycznego w wyniku inhibicji kaspaz efektorowych, dzięki domenie BIR surwiwiny. Powstały kompleks surwiwina – HBXIP uniemożliwia składanie się apoptosomu na skutek wiązania prokaspazy 9. Opisano również możliwość uczestniczenia białka HBXIP w cyklu komórkowym. Kolejnym czynnikiem regulującym ekspresję genu surwiwiny jest czynnik β -katenina/TCF-4. To wysokocząsteczkowe białko bierze udział w procesie adhezji komórkowej oraz stanowi ważny element w regulacji szlaku w ścianie jelita grubego.

Ekspresja genu surwiwiny jest również promowana przez Stat-3 (czynnik transkrypcyjny). Badania wykazały, że Stat-3 ma zdolność bezpośredniego połączenia się z promotorem genu *surwiwiny*.

Warto również wspomnieć o roli surwiwiny w stabilizacji białka XIAP. Zależność występująca pomiędzy tymi białkami jest wzmacniana przez czynniki wspomagające apoptozę. Powstały kompleks XIAP-surwiwina wykazuje ważną rolę w ochronie komórki, wzmacnia aktywność białek inhibitorowych w procesie apoptozy (Węsierska-Gądek i in. 2007, Mrusawa i in. 2003).

Surwiwina wykazuje swoją aktywność w wyniku wielu mechanizmów działania. Jednym z nich jest ten dotyczący zniesienia aktywności białka w wyniku czego może dojść do indukcji przeniesienia czynnika AIF (*ang. apoptosis inducing factor*) do jądra komórkowego. W wyniku tego zabiegu dochodzi do uruchomienia apoptozy niezależnej od kaspaz. W związku z tym, surwiwina być może przyczynia się do hamowania mitochondrialnego szlaku apoptozy zależnego od AIF.

Rola surwiwiny w hamowaniu procesu apoptozy pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniona. Aspekt ten cały czas pozostaje w strefie badań. Istnieją sprzeczne doniesienia badaczy dotyczące charakteru działania tego białka. Przypuszcza się, że niejednoznaczne wyniki badań wynikać mogą z różnych modeli badawczych.

Surwiwina jest białkiem, którego poziom oznaczono w przypadku m.in. raka żołądka, prostaty, pęcherza moczowego, czy raka piersi. W przypadku niektórych patologii (rak płuc oraz rak piersi) odnotowano również obecność surwiwiny w tkankach prawidłowych. Dostępne są również badania, w których autorzy wskazując lokalizację tego białka podają obok cytoplazmy również jądra komórkowe.

Różnice w lokalizacji tego białka mogą być związane z jego funkcjonowaniem, jak również mieć wpływ na wybór oraz zastosowanie leczenia. Opisano jednoczesne zwiększenie stężenia surwiwiny w cytoplazmie oraz krótszy czas przeżycia pacjentów z rakiem płuc. Surwiwina obecna w cytoplazmie wskazywała na nieprzychylny wskaźnik prognostyczny choroby oraz świadczyła o złym rokowaniu chorych. Jednocześnie detekcja białka w jądrze komórkowym stanowiła o pozytywnym rokowaniu.

Ze względu na obecność surwiwiny jedynie w tkankach zmienionych chorobowo, białko to staje się atrakcyjnym celem terapeutycznym w leczeniu nowotworów .

Udział surwiwiny w transformacji nowotworowej jest szeroko opisany. Stwierdzono, że pomimo, iż białko surwiwiny nie występuje w zdrowych tkankach, do syntezy surwiwiny dochodzi w wyniku dysplazji bądź hiperplazji. Sugeruje się, że do wzmożonej syntezy białka być może dochodzi już we wczesnych stadiach procesu nowotworzenia. Jak zostało to już wspomniane wcześniej obserwuje się zależność pomiędzy poziomem syntezy białka a stadium zaawansowania choroby.

Liczne przeprowadzone badania na różnych modelach badawczych świadczą o roli białka surwiwiny w procesie transformacji nowotworowej skóry. Obserwacje przeprowadzono w różnych rodzajach raków skóry: między innymi w czerniaku, raku podstawnkomórkowym oraz kolczystokomórkowym (Takeuchi i in. 2005, Altura i in. 2003).

5. Podsumowanie

Apoptoza, czyli zaprogramowana wrodzona śmierć komórkowa jest procesem odgrywającym kluczową rolę w zachowaniu fizjologicznej równowagi komórkowej, kontroli wzrostu i proliferacji komórek. Zaburzenie równowagi pomiędzy śmiercią a proliferacją komórkową może doprowadzić do zmian rozrostowych bądź degeneracyjnych, w zależności od tendencji tych zaburzeń. W regulacji procesu apoptozy biorą udział liczne czynniki. Wiele uwagi poświęca się niedawno

odkrytym białkom inhibitorowym apoptozy. Wyróżniono 8 białek z rodziny IAP, jednak najwięcej uwagi poświęca się surwiwinie ze względu na jej nie do końca poznany mechanizm działania oraz złożoność regulacji. Nie mniej jednak, białka z rodziny IAP za pośrednictwem domeny BIR, która stanowi cechę wspólną tych białek, łączą się z kaspazami. W wyniku powstałego kompleksu kaspazy tracą swoją aktywność enzymatyczną, w związku z tym proces apoptozy zostaje zahamowany. Aktywność białek inhibitorowych apoptozy jest spotęgowana w przypadku chorób nowotworowych, kiedy to obserwuje się dysfunkcje procesu apoptotycznego. Przypuszcza się, iż białka IAP mogą stanowić marker diagnostyczny chorób nowotworowych oraz potencjalny nowy cel terapeutyczny.

6. Literatura

- Akyurek N, Ren Y, Rassidakis GZ et al. (2006) Expression of inhibitor of apoptosis protein in B-cell non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Cancer*. 107: 1844-1851.
- Altura RA, Olshefski RS, Jiang Y et al. (2003) Nuclear expression of surviving in paediatric ependymomas and choroids plexus tumours correlates with morphologic tumour grade. *The British Journal of Cancer* 89: 1743-1749.
- Caldas H, Honsey LE, Altura RA. (2005) Survivin 2 alpha: a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies. *Molecular Cancer* 4 (1): 11.
- Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. (1998) Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New English Journal of Medicine* 338 (21): 1506-1514.
- Grzybowska-Izydorska O, Smoleński P. (2008) Rola białek z rodziny inhibitora apoptozy (IAP) w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 62: 55-63.
- Hasegawa T, Suzuki K, Sakamoto C et al. (2003) Expression of the inhibitor of apoptosis (IAP) family members in human neutrophils: up-regulation of cIAP2 by granulocyte colony-stimulating factor and overexpression of cIAP2 in chronic neutrophilic leukemia. *Blood* 101: 1164-1171.
- Kaczmarek-Borowska B, Zmorzyński Sz, Filip A. (2008) Biologiczna rola surwiwiny. *Współczesna onkologia*. 12 (10): 437-440.
- Węsierska-Gądek J, Bednarek J, Kilińska ZM. (2007) Nowe oblicze białek antyapoptotycznych II. Surwiwina. *Postępy Biochemii* 53 (3): 239-253.
- Komopelski P, Dynowska A. (2014) Programowana śmierć komórki a białka z rodziny inhibitorów apoptozy (IAP) i ich rola w nowotworzeniu. *KOSMOS Problemy Nauk Biologicznych* 63 (1): 1-12.
- Liu L, Zhang M, Zou P. (2007) Expression of PLK11 and surviving in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 48: 2179-2183.
- Mao HL, Liu PS, Zheng JF. (2007) Transfection of Smac/DIABLO sensitizes drug-resistant tumor cells to TRAIL or paclitaxel-induced apoptosis in vitro. *Pharmacological Research* 56: 483-492.
- Musarawa H, Matsuzawa S, Welsh K et al. (2003) HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *The EMBO Journal* 22: 2729-2740.
- Nowak MT, Dudek S, Lorenc K i in. (2010) Regulacyjna rola białek inhibitorowych apoptozy (IAP) *Farmaceutyczny Przegląd Naukowy* 8: 32-37.
- Ramp U, Krieg T, Caliskan E. (2004) XIAP expression in an independent prognostic marker in clear-cell renal carcinomas. *Human Pathology* 35: 1022-1028.
- Seligson DB, Hongo F, Huerta-Yepez S. (2007) Expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein is a strong predictor of human prostate cancer recurrence. *Clinical Cancer Research* 13: 6056-6063.
- Stanculescu A, Bembinster LA, Borgen K et al. (2010) Estrogen promotes breast cancer cell survival on an inhibitor of apoptosis (IAP)-dependent manner. *Hormones and Cancer* 1: 127-135.
- Takeuchi H, Morton DL, Elashoff D et al. (2005) Survivin expression by metastatic melanoma predicts poor disease outcome in patients receiving adjuvant polyvalent vaccine. *The International Journal of Cancer* 117: 1032-1038.

- Wolanin K, Piwocka K. (2007) Rola i znaczenie surwiwiny w przebiegu mitozy. *Postępy Biochemii* 53(1): 10-18.
- Yamamoto K, Abe S, Nakagawa Y. (2004) Expression of IAP family proteins in myelodysplastic syndromes transforminf to overt leukemia. *Leukemia Research* 28: 1203-1211.
- Ziegler D, Kung A. (2008) Therapeutic targeting of apoptosis pathway in cancer. *Current Opinion in Oncology* 20: 97-103.

18. Problem stresu pourazowego

Post-Traumatic Stress Disorder problem

Kamil Szpiech⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Konrad Gładysz⁽¹⁾, Rafał Ziemiński⁽³⁾, Małgorzata Szczepanek

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kamil Szpiech: szpiechu9@gmail.com

Słowa kluczowe: ptsd, trauma, zaburzenie, objawy, leczenie

Streszczenie

Wstęp: Każdy z nas w życiu doświadcza wielu zdarzeń, które mogą oddziaływać na naszą przyszłość i zdrowie w sposób zarówno pozytywny jak i negatywny. Negatywnym aspektem jest zespół stresu pourazowego (PTSD). Jest to wydłużona lub opóźniona reakcja naszego organizmu na przeżyte ekstremalne wydarzenia, które wywołują traumę, takie jak zagrożenie życia, katastrofy – klęski żywiołowe, ataki terrorystyczne, akty przemocy seksualnej czy wojna). Osoby dotknięte PTSD mogły być zarówno uczestnikami jak i świadkami złych zdarzeń. Objawy stresu potraumatycznego mogą być natury fizycznej jak i psychicznej. Często związane są one bezpośrednio z przeżytą traumą – sny nawiązujące do stresującej sytuacji, lęk i strach przed nią a także próba wyzbycia się myśli z nią związanych. Ponadto osoba w stresie pourazowym jest nadmiernie czujna i nadpobudliwa.

Cel pracy: Przedstawienie problemu jakim jest zespół stresu pourazowego.

Materiały i metody: Metodę badawczą stanowiła analiza literatury dostępnej w międzynarodowej bazie artykułów medycznych PubMed oraz bazie artykułów naukowych Google Scholar oraz literatury drukowanej.

Podsumowanie: Problem stresu pourazowego jest powszechny, szczególnie w momencie, gdy ktoś doświadcza wydarzenia krytycznego, zatem jego występowanie jest nieuniknione. Wytwała i sumienna praca, zrozumienie i chęć niesienia pomocy przez specjalistów to klucz do szybkiej diagnozy i odpowiedniej terapii.

1. Stres – co to jest?

Stres jest naszym ciągłym towarzyszem życia codziennego, problemem który nigdy nie traci na aktualności. Nie dziwi więc fakt, iż wielu naukowców próbuje poznać dokładne mechanizmy tego zjawiska, a także wypracować skuteczne metody przezwycięzania jego negatywnych skutków. W literaturze możemy znaleźć rozmaite definicje pojęcia stresu. Pierwotnie pojęcie to wywodzi się ze stricte ścisłej nauki, a mianowicie z fizyki (Lazarus 1986). W fizycznym ujęciu oznacza on różne naciski lub siły oddziałujące na daną powierzchnię. Jednak w przypadku tej pracy przedmiotem naszego zainteresowania zdecydowanie jest aspekt zdrowotno-psychologiczny stresu.

Wprowadzenie tego określenia do dziedziny nauk medycznych w pierwszej połowie XX wieku zawdzięczamy kanadyjskiemu lekarzowi - Hans Hugo Selye poświęcił większość swojego życia na badanie zjawiska stresu i jego wpływu na ludzki organizm, zyskując nawet przydomek „dr Stress” (Lazarus 1986). Był także pierwszym, który wysnuł hipotezę, że stres może stanowić etiopatogenezę niektórych chorób (Selye 1977). Według jego definicji stres jest „nieswoistą reakcją organizmu na wszelkie stawiane mu żądanie”, co określił mianem zespołu ogólnego przystosowania (GAS – general adaptation syndrome). Selye wyróżnił trzy stadia tego zespołu:

- A. stadium reakcji alarmowej – w którym organizm aktywizuje wszystkie dostępne rezerwy (np. podwyższenie temperatury, wzrost ciśnienia tętniczego krwi),

- B. stadium odporności (adaptacji) – stosunkowo dobra tolerancja czynników stresujących, ale gorsza innych dodatkowych bodźców (uprzednio nieszkodliwych),
- C. stadium wyczerpania – następuje w odpowiedzi na zbyt długo trwające lub zbyt intensywne czynniki stresujące. Rozregulowanie czynności fizjologicznych w wyniku utraty zdolności obronnych. W skrajnych przypadkach może dojść do utrwalenia zmian patologicznych, a nawet doprowadzić do zgonu. (Klein et al. 2006)

Pomimo to nie należy zapominać o fakcie, iż nie każdy rodzaj stresu jest negatywny. Najbardziej rozpowszechniony podział zakłada istnienie dwóch głównych rodzajów:

- A. dystres (zły stres) – szkodliwy dla zdrowia, szczególnie w przypadku długiego trwania i dużego nasilenia,
- B. eustres (tzw. stres pozytywny) – nie ma negatywnego wpływu na nasze zdrowie, a częstokroć prowadzi do samozadowolenia. (Selye 1977)

Kwestia odczuwania stresu jest silnie zindywidualizowana dla każdego człowieka. To co dla jednego jest stresujące, innym może zupełnie nie przeszkadzać. Jeśli chcielibyśmy przyjrzeć się bliżej symptomom charakterystycznym dla reakcji stresowej, to należy je rozpatrywać w trzech kategoriach – wskaźniki fizjologiczne, psychologiczne i behawioralne. Do tych pierwszych można zaliczyć m.in.: uczucie kołatania serca, nasiloną potliwość, czy przyspieszone tętno. Objawy psychologiczne są bardzo zróżnicowane, może to być rozdrażnienie, odczuwanie lęku lub wrogość, ale także trudne do uchwycenia jak pogorszona decyzyjność i podejrzliwość. Przedłużający się stres istotnie wpływa na ogólne zachowanie człowieka, dlatego wskaźniki behawioralne jak charakterystyczne tiki nerwowe, napady gniewu, jak również nadużywanie alkoholu i zintensyfikowane palenie bywają typowymi objawami stanów stresowych (Lazarus 1986; Terelak 1995).

2. Czym jest stres pourazowy?

Szczególnym rodzajem stresu jest tzw. Zespół stresu pourazowego - PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder). Definicja określa go jako wydłużoną lub opóźnioną reakcję ludzkiego organizmu na przeżyte ekstremalne wydarzenia, które wywołują traumę, takie jak zagrożenie życia, katastrofy – klęski żywiołowe, ataki terrorystyczne, akty przemocy seksualnej czy wojna (Sareen 2016). Jeśli dane wydarzenie okaże się zbyt traumatyczne by psychika mogła się do niego przystosować, może ono całkowicie zaburzyć dotychczasowy porządek życia i zainicjować wystąpienie zespołu stresu pourazowego. Powszechnie panuje przekonanie o wiązaniu tego schorzenia z konkretną grupą społeczną, jak np. żołnierze, ale zespół ten jest w istocie dość częsty wśród całej populacji i wiąże się z wysoką chorobowością. Na przestrzeni kilku ostatnich lat dokonał się istotny postęp w zakresie zrozumienia PTSD, zarówno w kwestii czynników go wywołujących, jak i metod terapii (Sareen 2016). Wyróżniamy cztery główne cechy znamienne dla PTSD:

- A. bezpośrednie doświadczenie lub bycie świadkiem stresującego wydarzenia,
- B. ponowne przeżywanie objawów towarzyszących wydarzeniu, w tym doświadczanie koszmarów sennych (lub) złudzenia powtarzania się urazu (flashbacks),
- C. próby unikania sytuacji, miejsc i ludzi, którzy przypominają o traumatycznym wydarzeniu
- D. objawy pobudzenia, takie jak drażliwość, problemy z koncentracją i zaburzenia snu. (Sareen 2016)

Najnowsze kliniczne kryteria rozpoznania zespołu stresu pourazowego uwzględniają także pogorszenie funkcji poznawczych i nastroju chorego, wliczając w to stan ciągłego negatywnego przekonania i oczekiwania wobec siebie.

Dokładne przyczyny występowania zespołu stresu pourazowego pozostają wciąż w sferze hipotez i badań naukowych. Rozpatrując to schorzenie w oparciu o psychologię możemy założyć, że nawracające wspomnienia mogą stanowić swoisty mechanizm, pozwalający lepiej zrozumieć zaistniałą sytuację a tym samym uniknięcie podobnej sytuacji w przyszłości. Podobnie można by tłumaczyć stan pobudzenia, który wpłynąłby pozytywnie na szybkość reakcji jeśli doszłoby do ponownego zagrożenia (Kinchin 2004).

Patrząc na genezę PTSD od strony fizjologii można szukać jej w utrzymującym się wysokim poziomie adrenaliny, generowanym wciąż wyraźnymi wspomnieniami traumatycznych przeżyć. Tłumaczyłoby to pozostawanie w ciągłym napięciu i problemy z zasypianiem. Hormony stresu mogą także zaburzyć procesy zachodzące w hipokampie – czyli okolicy mózgu odpowiedzialnej za pamięć. Niewykluczone, że właśnie to jest mechanizm odpowiedzialny za ciągle nawracające retrospekcje i koszmary w przebiegu zespołu stresu pourazowego (Kinchin 2004).

W praktyce bardzo rzadko występuje sytuacja, w której PTSD jest jedynym, izolowanym schorzeniem. Najczęściej występuje on razem z innymi zaburzeniami. W poprawnej diagnozie kluczowe jest stwierdzenie występowania objawów poprzedzonych traumatycznymi przeżyciami, bowiem wiele z pozostałych symptomów nie są swoiste wyłącznie dla zespołu stresu pourazowego, a pojawiają się w także w przebiegu innych częstych zaburzeń psychicznych, jak np. depresja (Lazarus 1986; Terelak 1995).

Charakterystyczną cechą tego zespołu, wyróżniającą go spośród innych z całą pewnością stanowi fakt nieustannego „powracania myślami” do wstrząsających doświadczeń, objawiające się koszmarami i występowaniem tzw. „flashbacks” (Sareen 2016), które zostaną szerzej omówione przy objawach PTSD.

Wielu osobom z biegiem czasu udaje się powrócić do stanu psychicznego sprzed traumy, ale w niektórych przypadkach objawy zamiast zaniknąć przybierają wręcz na sile. Niejednokrotnie osoba chora nie ma świadomości, iż przeżywane przez nią symptomy wskazują na rozpoznanie zespołu stresu pourazowego, w związku z czym nie pozostaje pod specjalistyczną opieką (Rybakowski i in. 2011).

Ważną kwestią, którą należy wyraźnie podkreślić jest występowanie subklinicznego PTSD, lub innych podobnych zaburzeń psychicznych, których objawy wprawdzie nie pozwalają na rozpoznanie pełnego zespołu, ale nie umniejsza to w żadnym stopniu cierpienia dotkniętych nimi pacjentów i konieczności pomocy. Wobec czego ważne jest by postrzegać stres pourazowy jako bardzo różnorodną kategorię diagnostyczną (Sareen 2016).

3. Czym objawia się PTSD?

Jednym z najbardziej znamienych dla PTSD objawów są wspomniane wyżej flashbacki.

Czym jest flashback? Mówiąc dosłownie jest to rodzaj przywołania wspomnienia/migawki wywołany czasami jednym skojarzeniem. Bódcem może być wszystko co chory odczuwa jako charakterystyczne dla przeżytej traumy, począwszy od dźwięków, poprzez obrazy, słowa aż po myśli. Niestety prowadzi to do wyzwolenia tych samych emocji co przy rzeczonym wydarzeniu, a w skrajnych przypadkach nawet do odczuwania podobnych doznań fizycznych (Rybakowski i in. 2011).

Flashbacki charakteryzują się nagłym, niespodziewanym początkiem i są niezależne od woli pacjenta. Często towarzyszy im olbrzymi lęk, a organizm reaguje na nie kołataniem serca, intensywnym poceniem się i drżeniem. Mogą one łączyć się z koszmarami, osoba chora po przebudzeniu nadal pozostaje pod wrażeniem jakoby tragiczne wydarzenie właśnie się rozgrywało i pozostaje w stanie nerwowego napięcia, gotowości do walki/ucieczki. Ludzie cierpiący na zespół stresu pourazowego dokładają wszelkich starań, by wystrzegać się bodźców i sytuacji mogących zainicjować flashback, co niestety jest tylko doraźną próbą poradzenia sobie problemem. Unikanie konfrontacji czyni niemożliwym zwalczenie traumy i złagodzenie związanych z nią emocji (Rybakowski i in. 2011).

Znamienne dla osób z PTSD jest też poczucie wycofania i wyobcowania, utrata ochoty do uczestnictwa w istotnych działaniach, trudności w zapamiętywaniu ważnych aspektów traumatycznych wydarzeń. Ludzie dotknięci tym schorzeniem często obwiniają siebie za przebieg wypadków, żyją w ciągłym strachu i poczuciu winy. Stają się bardziej drażliwi i agresywni, pojawiają się trudności z koncentracją i zasypianiem. Upośledzeniu ulega także sfera zawodowa i towarzyska. Chorzy na zespół stresu pourazowego wykazują tendencję do zachowań auto-destruktywnych, włącznie z sięganiem po narkotyki i alkohol (<https://adaa.org>). Pogarsza się samoocena, kontakt z drugim człowiekiem i ogólna jakość życia chorego (Rybakowski i in. 2011). Trudności

w odczuwaniu pozytywnych emocji w przebiegu PTSD mogą bardzo przypominać depresję. W ciężkich przypadkach u chorych może dojść do myśli i prób samobójczych (www.mayoclinic.org).

4. Kto jest najbardziej zagrożony PTSD i z czym to się wiąże?

Wypracowanie dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących PTSD jest zadaniem niezwykle trudnym ale szacuje się, że nawet 3-6% populacji ogólnej może się z nim zmagać (Rybakowski i in. 2011).

Najczęstsze przykłady traumatycznych zdarzeń mogących prowadzić do rozwoju zespołu stresu pourazowego to: doświadczenie wojny, przemoc domowa w dzieciństwie, wypadki. Szczególnie narażone na jego występowanie są ofiary rozmaitych przestępstw jak np. gwałt, molestowanie, porwanie, ale także: śmiertelnie chorzy i ich krewni, uczestnicy czy doświadczeni klęskami żywiołowymi. Szacuje się, iż około 12% osób które doświadczyły przestępstwa kryminalnego rozwija zespół stresu pourazowego. Także niektóre grupy zawodowe wystawione na szczególną ekspozycję na silny stres wykazują się częstszym występowaniem PTSD, zaliczają się do nich m.in.: policjanci, żołnierze, ratownicy, strażacy oraz personel medyczny (Rybakowski i in. 2011).

Wpływ na ryzyko rozwoju stresu pourazowego mogą mieć czynniki poprzedzające zdarzenie traumatyczne (np. niski iloraz inteligencji, czynniki genetyczne, wcześniejsze przeżycia pourazowe, predyspozycja do zaburzeń psychicznych czy osobowość), związane z nim (np. uraz fizyczny, autopsja strachu przed śmiercią, stopień nasilenia i wpływu stresora), bądź występujące po tym wydarzeniu (np. brak wsparcia, problemy finansowe, znaczne dolegliwości bólowe, spowodowana trwała niepełnosprawność, uszkodzenie OUN) (Sareen 2016).

Badania naukowe z ostatnich pokazały, iż istnieje szereg czynników predysponujących do wystąpienia PTSD. Na jego wystąpienie bardziej podatne są kobiety niż mężczyźni. Wspomniane wcześniej inne współwystępujące zaburzenia psychiczne, jak również szczególne cechy osobowości chorego jak np. neurotyczność niosą ze sobą zwiększone ryzyko zachorowania (Sareen 2016). Wykazano również, że osoby introwertyczne znacznie gorzej radzą sobie w przebiegu tego schorzenia, niż ekstrawertycy. Nie bez wpływu pozostają także predyspozycje genetyczne i niedostateczne wsparcie ze strony środowiska, lub całkowity jego brak (Sadock et al. 2015).

Skala problemu PTSD jak wynika z badań jest wysoce rozbieżna. W zależności od kraju i metodologii wyniki ryzyka wystąpienia wachają się od 6-9% w USA, do 1-2% w Australii czy Europie. Warto dodać, iż w wspomnianych wyżej grupach zawodowych szczególnie narażonych na wystąpienie stresu pourazowego ryzyko to mieści się w przedziale od 10 do nawet 40% (Sareen 2016).

5. Metody radzenia sobie ze stresem pourazowym.

Niestety, każdemu z nas może przytrafić tragedia, która istotnie wpłynie na nasze zdrowie psychiczne. Ważne jest wtedy, aby być świadomym jak sami możemy sobie poradzić z traumatycznym przeżyciem oraz do kogo możemy się zgłosić ze swoim problemem (Ogińska-Bulik 2012).

Różni ludzie odmiennie reagują na nagłe krytyczne załamanie życiowe w zależności od kondycji zdrowotnej, własnego profilu emocjonalnego i aktualnej sytuacji życiowej. Dlatego objawy, wynikające ze wstrząsającego przeżycia są różne w zależności od osoby.

Działania zaradcze, jakie możemy podjąć sami to nie zwracanie uwagi na myśli, związane z traumą, należy zająć się obecną chwilą, a myślom pozwolić „przemijać”. Warto spróbować pomyśleć jakie rady dalibyśmy np. przyjacielowi w takiej sytuacji jak nasza i się do nich zastosować. Należy również pamiętać, że nieszczęśliwe zdarzenie było a teraz jesteśmy już bezpieczni.

Dobrym sposobem jest nagranie sobie jak opowiadamy daną historię, opisując ją dokładnie i chronologicznie. Następnie odsłuchując ją, należy się skupić na szczegółach, które wywołują w nas niepokój oraz je obiektywnie ocenić. Po tym należy spróbować stworzyć sobie historię, w której to my „jesteśmy górą” nad naszą traumą.

Istotne jest abyśmy wyzybili się zachowań zapobiegawczych. Dodatkowo sprawdzi się:

- Zbilansowana dieta,
- Zaniechanie używek i stymulantów,
- Ćwiczenia relaksacyjne,
- Szczerłość w terapii,
- Aktywne życie w społeczeństwie,
- Czynne poszerzanie horyzontów i zainteresowań.

Ostatnim aspektem jest system nagrody. Należy nagradzać się, gdyż to my sami wykonujemy ciężką pracę, pracując ze sobą w temacie własnego przeżycia traumatycznego.

Konwersacja na temat naszych wewnętrznych przeżyć, emocji wynikających z przeżytych doświadczeń jest zawsze dobrym rozwiązaniem. Wiadomym jest, iż najlepiej i najłatwiej prowadzi się dialog z bliskimi osobami – rodziną czy przyjaciółmi. Jednak nie zawsze jest to możliwe, ze względu na napiętą atmosferę rodzinną, współuczestnictwo w tragedii lub gdy nie chcemy ich denerwować. Z medycznego punktu widzenia, właściwą osobą, do której powinniśmy się zgłosić jest psycholog i/lub lekarz, który oceni nasz stan zdrowia psychicznego (Centre for Trauma Resilience & Growth 2015). Wykwalifikowany personel z należyтым wyczuciem oceni stan kliniczny danego pacjenta, uwzględniając funkcjonowanie danej osoby, zwracając uwagę na jej emocję i ich ekspresję, przebieg snu, relacje międzyludzkie oraz to co najważniejsze – jej bezpieczeństwo. W procesie diagnostycznym jak i w trakcie leczenia obowiązkowe jest monitorowanie ryzyka samobójstwa. Ponadto ważna jest świadomość, iż osoby w stresie pourazowym często przeżyły więcej niż jedno przeżycie traumatyczne, a co za tym idzie niezwykle istotnym aspektem jest zrozumienie „wyjątkowości” pacjenta oraz indywidualnego wpływu przeżytej tragedii na jego życie (Sareen 2016).

Zależnie od współistniejących objawów psychicznych oraz nasilenia objawów stresu pourazowego pacjent może być hospitalizowany lub leczony ambulatoryjnie. Terapia PTSD porównywalnie z innymi schorzeniami psychicznymi wymaga zintegrowania terapii psychologicznej i farmakoterapii.

W obecnych czasach mamy do dyspozycji rozmaite formy terapii, które mogą pomóc w zwalczaniu PTSD oraz dążyć do funkcjonowania w sposób jak sprzed zdarzenia.

Wyróżniamy Terapię Poznawczo-Behawioralną (Cognitive Behavioural Therapy, CBT), która trwa relatywnie krótko i składa się z kilku-kilkunastu sesji. Jej celem jest edukacja osób o tym jak przezwyciężyć negatywne skutki przeżytej traumy, pokonać strach i wyzbyć się lęku poprzez konfrontację z traumatyczną sytuacją i prowadzenie dziennika. Często nieodzowną częścią terapii CBT, jest desensytyzacja i przetwarzanie za pomocą wodzenia wzrokiem (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR) (Centre for Trauma Resilience & Growth 2015). Powyższa terapia polega na stymulacji półkul mózgowych dzięki odbierającym naprzemiennych i szybkich bodźców: wzrokowych, słuchowych lub dotykowych. Całość poprzedza odpowiednio zebrany wywiad i przygotowanie pacjenta zgodnie z protokołem. W trakcie nieszczęśliwego zdarzenia dochodzi do zaburzenia równowagi emocjonalno-poznawczej, która jest nam potrzebna do prawidłowego przetwarzania odbieranych informacji, przez co traumatyczne zdarzenie zostaje „zamrożone” w takiej postaci w jakiej go doznaliśmy. EMDR w opisany powyżej sposób zapewnia wykluczenie zaburzenia już na poziomie emocjonalnym.

Jak wykazały liczne badania RCT, powyższe psychoterapie odznaczają się wysoką efektywnością w redukcji nasilenia objawów stresu pourazowego, poprzez przetworzenie negatywnego wspomnienia i zastąpienie go wytworzonymi na nowo, przystosowanymi doświadczeniami. Niestety powszechność CBT jest wciąż niska, a co za tym idzie istnieje nieodzowna potrzeba szkolenia kadry medycznej w tym zakresie (Sareen 2016).

Jak już zostało wspomniane, leczenie farmakologiczne jest mniej efektywne, jednakże równie niezbędne. Badania dowodzą, iż przyjmowanie leków z grupy SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) np. fluoksetyna, sertralina oraz leków z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) np. wenlafaksyna skutecznie minimalizują objawy PTSD, co również uczyniło je lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii tego zaburzenia. Osoby,

które ponadto posiadają zaburzenia snu dodatkowo powinny przyjmować preparaty poprawiające sen (np. prazosyna) (Sareen 2016).

6. Kontrowersje związane z PTSD

W temacie Zespołu Stresu Pourazowego występuje kilka kwestii wywołujących ambiwalentne uczucia. Jedną z nich jest definiowanie zdarzeń, które należy uznać za traumatyczne. Najnowsze wydania Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – klasyfikacja DSM-5 za stresor traumatyczny uważają śmierć bliskiej osoby, przeżycie lub zagrożenie przemocą seksualną czy poważnym uszczerbkiem na zdrowiu lub zagrożeniem śmiercią, a nie uwzględniają osobniczą reakcję na stres, która cechuje się bardzo dużą zmiennością, która była zawarta w klasyfikacji DSM-IV (Sareen 2016).

Kolejnym aspektem jest czas od zaistnienia zdarzenia traumatycznego do wystąpienia objawów PTSD. Na ogół większość objawów występuje bezpośrednio po zdarzeniu, a z upływem czasu zmniejsza się ich ilość i nasilenie, jednakże badania dowodzą, że blisko 25% pacjentów doznaje objawów stresu pourazowego z opóźnieniem (powyżej 6 miesięcy od nieszczęścia), dlatego też uznano to za jedną z kategorii w klasyfikacji DSM-5.

Ponadto wśród badań odnośnie częstotliwości występowanie stresu potraumatycznego instnieje szereg rozbieżności. Zależy to od metodologii użytej do przeprowadzenia próby, a także od populacji. Ciężko też dowiedzieć czy doświadczenie traumatyczne lub objawy PTSD korelują z samobójstwami (Sareen 2016).

7. Podsumowanie

Problem stresu pourazowego jest o wiele powszechniejszy, niż mogłoby się wydawać na podstawie obiegowej opinii. Szczególnie w momencie, gdy ktoś doświadcza wydarzenia krytycznego, kiedy jego występowanie jest nieuniknione. Ma to znaczący wpływ nie tylko bezpośrednio na chorego, a również na społeczeństwo. Konstrukcja ludzkiej psychiki jest niezwykle złożona, co przekłada się na występowanie znacznych różnic w odczuwaniu i odpowiedzi na stres u różnych osób. Prowadzenie badań na zróżnicowanych grupach ciągle poszerza nasze horyzonty i zbliża do zrozumienia funkcjonowania ludzkiego umysłu. Pomagają w tym nieustannie opracowywane nowe techniki oceny i pomiaru PTSD. Wartym uwagi jest korelacja samobójstw z występowaniem stresu pourazowego.

Dodatkowo w trakcie szkoleń dla psychiatrów i psychologów kwestie traumy powinny być traktowane bardziej priorytetowo. Wytrwała i sumienna praca specjalistów, a także zwiększanie świadomości społecznej w temacie stresu pourazowego i czynników jego wywołujących stanowią klucz do szybkiej diagnozy i odpowiedniej terapii.

8. Literatura

- Anxiety and Depression Association of America, Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) - Symptoms of PTSD. <https://adaa.org/understanding-anxiety/posttraumatic-stress-disorder-ptsd/symptoms> [dostęp: 21.04.2019 r.].
- Centre for Trauma Resilience & Growth (CTRG) (2015) Sposoby radzenie sobie z traumatycznymi przeżyciami. Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham.
- Heszen-Niejodek I (2005) Teoria stresu psychologicznego i radzenia sobie [w:] Strelau J (red.), Psychologia. Podręcznik akademicki, t. 3. GWP, Gdańsk.
- Kinchin D (2004) Post Traumatic stress disorder: the invisible journey. Success Unlimited, Didcot.
- Klein DE, Wustrack G, Schwartz A (2006) Medication Adherence: Many Conditions, A Common Problem. Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting, vol. 50 (10): 1088-1092.
- Lazarus RS (1986), Paradygmat stresu i radzenia sobie. Nowiny psychologiczne, 3-4: 2-39.
- Mayo Clinic Staff, Post-traumatic stress disorder (PTSD) – Symptoms & causes. www.mayoclinic.org/diseases-conditions/post-traumatic-stress-disorder/symptoms-causes/syc-20355967 [dostęp: 21.04.2019 r.].

- Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J (2011) Psychiatria t. 2 – psychiatria kliniczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (2015) Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Eleventh edition, Philadelphia.
- Sareen J (2016) Zespół stresu pourazowego u dorosłych: wpływ, współchorobowość, czynniki ryzyka i leczenie. Medycyna Praktyczna – Psychiatria, 6: 6–15.
- Selye H (1977) Stres okiełznany. PIW, Warszawa.
- Terelak J (1995) Psychologia stresu. Wydawnictwo Branta, Warszawa.

19. Powrót do sportu po kontuzji

Return to sport after injury

Kamil Szpiech⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Konrad Gładysz⁽¹⁾, Rafał Ziemiński⁽³⁾, Michał Pacyna⁽¹⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kamil Szpiech: szpiechu9@gmail.com

Słowa kluczowe: uraz, aktywność fizyczna, zawody,

Streszczenie

Wstęp: Aktywność fizyczna to nieodłączny element w życiu człowieka. Wpływa ona na prawidłowy rozwój i funkcjonowanie organizmu, czyli na nasze zdrowie. Od początku życia nabywamy coraz to nowe umiejętności i uczymy się nowych ruchów, utrzymując naszą sprawność fizyczną. Wielu z nas, już od najmłodszych za sprawą członków rodziny, znajomych czy opiekunów w przedszkolach i szkołach zaczyna interesować się uprawianiem sportu. Z początku zazwyczaj odbywa się to na zasadzie zabawy, jednak z czasem staje się to naszą pasją czy systematycznym zajęciem. Regularnie spotykamy się ze znajomymi, aby np. pograć w piłkę, w szkole uczęszczamy na zajęcia z wychowania fizycznego, czy rodzice dodatkowo zapisują nas np. na basen.

Cel pracy: Przedstawienie problemu kontuzji w sporcie jako negatywnych skutków jego uprawiania, ich leczenia i powrotu do danej aktywności fizycznej.

Materiały i metody: Metodę badawczą stanowiła analiza literatury dostępnej w międzynarodowej bazie artykułów medycznych PubMed oraz bazie artykułów naukowych Google Scholar oraz literatury drukowanej.

Podsumowanie: Sport to zdrowie, jednakże należy podchodzić do niego z rozwagą, należytą edukacją i odpowiednim przygotowaniem fizycznym. Kiedy pragniemy bezpiecznie powrócić do aktywności fizycznej, jesteśmy zobowiązani przestrzegać określonych zasad.

1. Wstęp

Aktywność fizyczna stanowi nieodłączny element ludzkiego życia. Nie podlega wątpliwości jej istotny wpływ na prawidłowy rozwój i funkcjonowanie organizmu, a w konsekwencji stan naszego zdrowia. Od początku życia nabywamy coraz to nowe umiejętności i uczymy się nowych ruchów, utrzymując naszą sprawność fizyczną. Wielu z nas już od najmłodszych lat za sprawą członków rodziny, znajomych, czy opiekunów w przedszkolach i szkołach zaczyna interesować się uprawianiem sportu. Sportem nazywamy taką formę aktywności człowieka, która stawia za cel doskonalenie umiejętności fizycznych w zakresie współzawodnictwa, indywidualnie lub zbiorowo (www.sjp.pwn.pl).

Z początku zazwyczaj odbywa się to na zasadzie zabawy, jednak z czasem może stać się naszą pasją, systematycznym zajęciem, lub nawet sposobem na życie. Regularnie spotykamy się ze znajomymi, aby np. pograć w piłkę, w szkole uczęszczamy na zajęcia z wychowania fizycznego, a dodatkowo rodzice zapisują nas np. na basen.

W 1974 r. minister zdrowia i opieki społecznej Kanady opublikował raport, w którym przedstawił czynniki warunkujące zdrowie jednostki tj. cztery generalne kategorie determinant zdrowia, które znane są dzisiaj jako „pola zdrowia” czy też „pola Lalonda”:

- styl życia i zachowania zdrowotne – stwierdzono, że obecnie determinują one w największym stopniu (50–60%) nasz stan zdrowia, a co istotne – jednostka może sama zmieniać swój styl życia w celu poprawy zdrowia;
- środowisko fizyczne i społeczne, w jakim żyjemy (20–25%);
- czynniki genetyczne (ok. 20%);

- medycyna naprawcza (służba zdrowia) – może obecnie rozwiązać jedynie 10–15% problemów zdrowotnych. (Lalonde 1974)

Jak możemy zatem zauważyć, bardzo ważny jest styl naszego życia, gdzie priorytetowym elementem jest aktywność fizyczna.

Na przestrzeni kilku ostatnich lat można zaobserwować wznrastający trend dążenia do jak najlepszej kondycji fizycznej i idealnej sylwetki, co jest bezsprzecznie pozytywnym zjawiskiem, ale może niesie za sobą szereg konsekwencji.

2. Pozytywne aspekty uprawiania sportu

Zwiększanie sprawności własnego ciała, poprawianie rezultatów treningowych i satysfakcja z osiągniętych wyników to popularne korzyści często kojarzone ze sportem. Jednak co jeśli rozpatrzmy ten temat w ujęciu medycznym? Okazuje się, że uprawiając sport możemy chronić swój organizm lub istotnie zmniejszyć ryzyko zachorowania na wiele popularnych, niejednokrotnie poważnych schorzeń:

- Nadciśnienie tętnicze – tym mianem określamy wartości ciśnienia skurczowego co najmniej 140 mmHg i rozkurczowego co najmniej 90 mmHg. Udowodniono, iż regularnie uprawiany przez minimum kilka tygodni sport, może przyczynić się do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego.
- Niewydolność krążenia – nazywamy w ten sposób stan, w którym w odpowiedzi na zaburzenie czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej. Pojemność ta staje się zbyt niska w stosunku do potrzeb metabolicznych tkanek. Wysiłek fizyczny poprzez zwiększenie ilości krwi tłoczonej przez serce do naczyń krwionośnych przeciwdziała temu zjawisku.
- Choroba niedokrwienna serca – pod tym pojęciem kryją się cały szereg stanów niedokrwienia mięśnia sercowego. Uprawiając sport można w istotny sposób poprawić ukrwienie serca m.in. na skutek zahamowania postępu miażdżycy w naczyniach wieńcowych. Aktywność fizyczna wpływa także na efektywność pracy serca – zwiększa się objętość wyrzutowa, natomiast akcja staje się wolniejsza.
- Lekkie zaburzenia psychiczne – sport ma znamieny wpływ nie tylko na kondycję fizyczną, ale także psychikę. Regularnie odbywany wysiłek poprawia nastrój, zmniejsza poziom lęku i depresji. Stymuluje wydzielanie endorfin – hormonów szczęścia. Przyczynia się także do zwiększenia chęci aktywności w innych dziedzinach życia.
- Otyłość – poprzez ćwiczenia i ruch jesteśmy w stanie zwiększyć wydatek energetyczny doprowadzając do zmniejszenia masy ciała, równocześnie poprawiając jego proporcje. Korzysta na tym również gospodarka cieplna za sprawą zwiększonej przemiany materii i wzmoczonego napięcia mięśni.
- Wady postawy – wzmacniając mięśnie możemy modelować swoją sylwetkę oraz korygować niektóre wady postawy ciała. Odgrywa to szczególną rolę zwłaszcza dla kręgosłupa.
- Osteoporoza – jest chorobą układową kośćca dotyczącą szczególnie kobiet po okresie menopauzy, w której dochodzi do zmniejszenia odporności mechanicznej kości, a co za tym idzie znacznego zwiększenia ryzyka złamań. Stałe i równomierne obciążenie kości podczas uprawiania aktywności ruchowej zapobiega wzmoczonej utracie wapnia i fosforanów z kości, zapobiegając osteoporozie.
- Cukrzyca – stała się chorobą cywilizacyjną naszych czasów, charakteryzuje się występowaniem hiperglikemii, która wynika z braku wydzielania lub upośledzenia działania insuliny i niesie ze sobą wiele poważnych powikłań. Podstawą kontrolowania tej choroby jest aktywność fizyczna, dbałość o masę ciała i odpowiednią porcję wysiłku jest kluczowa dla utrzymywania referencyjnych wartości glukozy we krwi.

(Gajewski i in. 2018)

Zatem aktywność fizyczna uznawana jest za jeden z najważniejszych elementów zdrowego stylu życia i wyznacznik zdrowia fizycznego i psychicznego jednostki.

Aktywność fizyczna ma nieodzowny wpływ na prawidłowy rozwój organizmu. Począwszy od rozwoju mięśni, poprzez modelowanie kształtu kości i ich właściwy wzrost, aż po zwiększanie

wydolności układu krążeniowo-oddechowego. Jednak aby poprzez sport osiągnąć zamierzone efekty, aktywność fizyczna powinna być wykonywana systematycznie. U dzieci za prawidłowy poziom wysiłku uznawana jest aktywność odbywana 5 razy w tygodniu przez 20 minut. Rodzaj sportu lub ćwiczeń powinien być dobrany stosownie do wieku, budowy ciała oraz stanu zdrowia. Nigdy nie powinno się pomijać rozgrzewki i zawsze pamiętać o racjonalnym zwiększaniu intensywności treningów (Andrzejczak 2007).

3. Negatywne aspekty uprawiania sportu

Najistotniejszą kwestią w każdej dziedzinie jest bezpieczeństwo, a sport nie jest tu wyjątkiem. Duże zainteresowanie aktywnością fizyczną nie zawsze idzie w parze z pogłębianiem wiedzy na temat właściwej techniki i intensywności treningu. Oczywiście sport wyczynowy jest obciążony wysokim ryzykiem urazów, jednak również ćwicząc rekreacyjnie powinniśmy zdawać sobie sprawę z następstw kontuzji i jak ograniczyć zagrożenie. Powrót do sprawności sprzed urazu może często kosztować wiele wysiłku.

Makro- i mikrourazy (przeciążenia) to nieodłączny element aktywności fizycznej, gdyż energiczne ruchy i wzrost siły mięśniowej skutkuje nadmierną eksploatacją tkanek narządu ruchu. Wyjątkowo istotne jest to w odniesieniu do nadmiernego zużycia w okolicach wrażliwych na sumujące się, liczne mikrourazy (Dziak 2001). Według *European Injury Database* różnorakie urazy związane ze sportem stanowią blisko 18% wszystkich uszkodzeń ciała, w których wymagane było leczenie szpitalne (blisko 5,5 miliona przypadków rocznie) (Złotkowska i in. 2015).

Następstwa kontuzji nie zawsze wymagają specjalistycznej pomocy, jednak zdarzają się i takie, które wymagają hospitalizacji, powodują okresowe lub trwałe zaburzenia funkcjonowania organizmu, czy nawet zagrażają życiu.

Obrażenia sportowe spowodowane są z reguły:

- nieodpowiednim stanem obiektu sportowego,
- niesprawnym sprzętem sportowym,
- złym przygotowaniem do wykonywanej aktywności fizycznej (np. zbyt krótka rozgrzewka),
- urazami i uszkodzeniami w czasie treningu,
- obrażeniami doznanyymi bezpośrednio w czasie aktywności sportowej (np. w dziedzinie sztuk walki, ale także w trakcie gry np. w siatkówkę),
- warunkami atmosferycznymi, w których uprawiamy sport.

Jako, że sport ekstremalne i wyczynowe wiążą się z większym naszym zaangażowaniem, a faktem jest, że również z większym ryzykiem urazów, to można porównać tę sytuację do szansy pojawienia się chorób zawodowych (Złotkowska i in. 2015).

W dzisiejszych czasach, gdzie rywalizacja sportowa często ma zawistne podłoże, a ponad nią przekładana jest niezdrowa żądza zwycięstwa szczególnie odczuwamy jej negatywne dla zdrowia skutki. Wyśrubowane reguły narzucane przez trenerów czy samych siebie, bezkrytyczna chęć szybkiego sukcesu sportowego, brak odpowiedniego odpoczynku i czasu do regeneracji, co przekracza kondycję i wydolność fizyczną, a także możliwości tkanek ustroju wyjątkowo nadwyręża nasz układ motoryczny, a rekompensowane jest to niesłusznie niezdrową ambicją czy siłą motywacji (Dziak 2001).

1. Kontuzje, ich leczenie i powikłania

Wszelkie obrażenia związane z aktywnością fizyczną, są charakterystyczne dla danych dyscyplin sportowych. Urazy w sporcie możemy podzielić na ostre i przewlekłe.

Obrażenia ostre występują z powodu niespodziewanego urazu, który wystąpił w określonym, znanym nam czasie. Zazwyczaj posiadamy wiedzę na temat przyczyny i rozległości kontuzji i kierujemy się z tym do specjalisty. Z reguły takie urazy możemy zaobserwować w sportach kontaktowych, tj. hokej, siatkówka, piłka nożna, piłka ręczna, koszykówka, rugby czy sztuki walki, ale także w narciarstwie, jeździectwie, wspinaczce, kolarstwie czy tenisie (Złotkowska i in. 2015).

Przewlekłe urazy, nazywane „zespołami przeciążeniowymi” spowodowane są zwykle mikrourazami, których siła nie jest znaczna, natomiast występują ze znaczną częstotliwością, które

do pewnego czasu pozostają bezobjawowe, powodują jednak powstanie ognisk zapalnych. Są one skomplikowane diagnostycznie i leczniczo.

Występują u blisko 50 % wszystkich sportowców (szczególnie w dyscyplinach wytrzymałościowych jak biegi długodystansowe czy sportach, które cechują się powtarzalnością ruchów np. ciężka atletyka czy gimnastyka lub tenis) (Złotkowska i in. 2015).

Najczęstszymi urazami doznawanymi w sporcie są:

1) urazy lub złamania w stawie łokciowym:

Urazy obejmujące kończyny górne są szeroko rozpowszechnione wśród sportowców uprawiających dyscypliny wyczynowe. Obejmują one zarówno uszkodzenia tkanek miękkich, jak i złamania kości. W przypadku ludzi zajmujących się sportem zawodowo, jak najszybszy powrót do zdrowia jest kwestią nadrzędną. Aby osiągnąć zamierzony efekt, kluczowym aspektem jest dobór prawidłowej strategii leczenia. Złamanie głowy kości promieniowej jest charakterystyczne dla wysokoenergetycznych urazów, kontuzji sportowych i upadków z wysokości. Częściej występuje w populacji męskiej. W przypadku tych złamań przemieszczenie nie zawsze wymusza konieczność zabiegu operacyjnego, czy też stanowi powód niestabilności stawu. Staw łokciowy jest jednak szczególnie podatny na występowanie sztywności pourazowej, szczególnie jeśli unieruchomienie trwało długo. Analizując wyniki badań podsumowujących efekty kliniczne leczenia urazów łokcia, można wysnuć wniosek, iż nieoperacyjne metody leczenia są właściwe w przypadku złamań stabilnych i minimalnie lub wcale nieprzemieszczonych. Jest to oczywiście jeden z wielu przykładów urazów, mogących upośledzać czynność stawu łokciowego, ale ilustruje on, że nie zawsze kontuzja ta niesie ze sobą konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, a zastosowanie metod nieinwazyjnych może zapewnić porównywalne efekty (Burnier et al. 2019).

2) skręcenia lub złamania w obrębie stawu skokowego:

Do najczęstszych urazów stawu skokowego zaliczamy skręcenie i złamanie. Mianem skręcenia określa się przekroczenie fizjologicznego zakresu ruchu w stawie skokowym, które doprowadza do uszkodzenia torebki stawowej oraz więzadeł. Jest to niezwykle popularny rodzaj urazu, nie tylko wśród osób aktywnych fizycznie, większość populacji przynajmniej raz w życiu doświadczyła „skręcenia kostki”. Udowodniona jest skuteczność terapii z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz wsparcia funkcjonalnego stawu skokowego. Również właściwie dobrane ćwiczenia fizyczne są w stanie zredukować nawracanie zwichnięć w obrębie tego stawu i mieć pozytywny wpływ na jego stabilizację. W przypadku poważniejszego urazu jakim jest złamanie, koniecznym bywa zaopatrzenie chirurgiczne. Udowodniono pozytywny wpływ wczesnej inicjacji aktywności ruchowej i ćwiczeń z odpowiednim dobraniem obciążenia na efekty rehabilitacji i tempo powrotu do sprawności. Leczeniem z wyboru pozostaje jednak stosowanie ortezy (Lin et al. 2010).

3) uszkodzenia, naciągnięcia czy zerwania w obrębie stawu kolanowego (tj. zgniecenie łąkotek, zerwanie więzadeł pobocznych, zerwanie więzadeł krzyżowych czy złamania rzepki):

Często słyszy się o zerwaniu więzadeł krzyżowych kolana podczas wykonywania rozmaitych aktywności. Więzadło krzyżowe przednie jest jedną z najważniejszych struktur stabilizujących ten staw. Najczęstszą przyczyną uszkodzenia tego więzadła u sportowców jest spowolnienie/próba wyhamowania i obrotu, zmiany kierunku np. biegu. Nierzadko zdarza się, że również więzadła wewnętrznej strony stawu są zrywane razem z krzyżowym przednim, co pogarsza rokowanie urazu (www.unitypoint.org).

Leczeniem z wyboru jest operacyjna rekonstrukcja więzadeł. Większość operacji u sportowców po tym urazie ma na celu zapewnienie im możliwości powrotu do sprawności przed urazem i kontynuacji kariery sportowej. Niejednokrotnie pomimo przeprowadzenia udanej rekonstrukcji więzadeł sportowcy nie wracają do samej aktywności, ze względu na blokadę psychiczną. Na przestrzeni ostatnich lat badania pokazały wyraźnie, że czynnik psychologiczny pełni niezwykle istotną funkcję, jeśli chodzi o powrót do sportu po tego rodzaju urazach (Webster and Feller 2018). Kwestie niepewności, braku zaufania i obawy przed ponownym wystąpieniem urazu powinny być wzięte pod uwagę podczas procesu rehabilitacji porekonstrukcyjnej (Burland et al. 2018).

Jak zatem zminimalizować ryzyko tego rodzaju kontuzji? Przegląd najnowszych badań pokazuje, że nauka poprawnych technik skoków i zwrotów na wczesnym etapie rozwoju sportowego (najlepiej już u młodych atletów) pomaga unikać urazów więzadeł kolanowych. Ważne jest aby tego rodzaju profilaktykę wdrożyć zanim młodzi atleci nabędą nieprawidłowe nawyki ruchowe (www.stopsportsinjuries.org).

4) Uszkodzenia ścięgna Achillesa:

Uraz ścięgna Achillesa jest typowy dla mężczyzn w średnim wieku uprawiających sport, w większości są to aktywności rekreacyjne. Najczęściej osoby doznające tego rodzaju dolegliwości pragną jak najszybciej powrócić do stanu sprzed kontuzji, jednak jak pokazują badania tylko połowa z nich jest zdolna tego dokonać po roku od doznania urazu (Zellers et al. 2016).

Składa się na to szereg czynników, przede wszystkim kontuzja ta prowadzi do osłabienia mięśni i osłabienia wytrzymałości. Niestety taki stan może utrzymywać się nawet do 10 lat od momentu uszkodzenia, jednakże efekty rehabilitacji są rozmaite w zależności od danej osoby. Ma na to wpływ m.in. płeć, metoda jaką zaopatrzone uraz, wiek, a także psychika sportowca. Pomimo odpowiednich warunków fizycznych do powrotu do aktywności, blokada psychiczna (podobnie jak w innych rodzajach kontuzji) może skutecznie odradzać podjęcie dawnej aktywności.

Metoda leczenia urazów ścięgna Achillesa jest często podyktowana wiekiem pacjenta. Młodzi sportowcy chętniej decydują się na zabieg chirurgiczny, natomiast starsi preferują nieinwazyjne metody. Zabieg najczęściej polega na nacięciu okolicy ścięgna i zsyciu jego rozdartych części, w zależności od rozległości urazu wykorzystane mogą zostać inne ścięgna. Jak każda operacja również ta niesie ze sobą ryzyko powikłań związanych z infekcją i uszkodzeniem nerwów, jednak małoinwazyjne techniki jej przeprowadzania znacznie zmniejszają to niebezpieczeństwo (www.mayoclinic.org).

Procedury niechirurgiczne obejmują używanie kul, zimne okłady i unikanie ruchu w stawie skokowym po uszkodzonej stronie przez kilka tygodni, najczęściej ze stopą w wymuszonym zgięciu w dół zapewnionym przez odlew lub specjalny but. Wprawdzie wyklucza to czynniki ryzyka związane z operacją, ale powrót do zdrowia zwykle trwa dłużej, a prawdopodobieństwo ponownego zerwania ścięgna jest wyższe, aczkolwiek jak pokazują ostatnie badania, szybkie podjęcie tego rodzaju terapii może osiągać wyniki porównywalne z metodami inwazyjnymi.

Co prawda, leczenie operacyjne danych urazów predysponuje do szybszej i pełniejszej regeneracji tkanek, jednak warto nadmienić, iż żaden zabieg rekonstrukcyjny narządu ruchu, nie zastąpi w pełni zdrowej struktury, a co za tym idzie – nie będzie on już tak sprawny jak przed zdarzeniem (Dziak 2001).

Doznanie wymienionych powyżej kontuzji nie oznacza wcale przymusu zakończenia kariery sportowej. Odpowiednia konsultacja lekarska, prawidłowe przejście etapów zdrowienia tkanek a następnie rozważny i spokojny trening może być kluczem do sukcesu. Istnieje wiele reguł, które pomogą wrócić nam do formy, jednak jest to uzależnione od rodzaju urazu. Wśród ogólnych metod, możemy wyróżnić regułę PRICE (z ang. Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation), czyli protekcja miejsca kontuzjowanego, nieprzeciążanie tkanek, ich chłodzenie, ucisk (np. poprzez opaski elastyczne czy stabilizatory) oraz uniesienie – to wszystko wykonujemy po to, aby zmniejszyć odczuwany ból. Ponadto, powinniśmy wykorzystywać synergii mięśniową czyli tzw. współdziałanie ruchów – jest to mimowolne uzupełnienie ruchów aktywnych. Ponadto, musimy się skupić na funkcjonalności całego naszego ciała, gdyż w czasie urazu istnieje wiele patomechanizmów, które przemęczają nasz organizm, zatem ważne jest, aby wzmacniać osłabione mięśnie.

4. Świadomość kontuzji

Jak już było wspomniane, odpowiednia edukacja w zakresie uprawiania danego sportu nie zawsze współlistnieje z uprawianym sportem. Dużym błędem jest przekonanie, iż istnieją medykamenty lub terapie, które skrócą i ułatwią wyleczenie. Nie bez przyczyny w naszym organizmie przejawia się ból czy zmęczenie fizyczne, jako mechanizm obronny w nadmiernym wysiłku.

Cóż, obecnie perspektywa powrotu do pasji lub zawodu, który wiąże się z aktywnością sportową jest kusząca bezpośrednio dla zawodników, ich trenerów czy opiekunów przez co na

przekór specjalistycznym zaleceniom modyfikują oni proces leczniczy, celem szybszego powrotu. Każdy powinien być świadomy, iż mimo ogromnych postępów w medycynie na przestrzeni ostatnich lat, wciąż istnieją granice, a lekarze nie są „cudotwórcami”.

Faktem jest, iż wśród ludzi do 30 roku życia, naprawdę ciężko spowodować nieodwracalne szkody w zdrowych tkankach, jednak sumowanie wspomnianych przeciążeń i mikrourazów, powoduje ich zużycie i uszkodzanie czyli eksploatację narządu ruchu, a na obecną chwilę nie potrafimy temu zapobiegać. (Dziak 2001)

5. Podsumowanie

Sport to zdrowie, jednakże należy podchodzić do niego z rozwagą, należytą edukacją i odpowiednim przygotowaniem fizycznym. Kiedy pragniemy bezpiecznie powrócić do aktywności fizycznej, jesteśmy zobowiązani przestrzegać określonych zasad. Ludzie po kontuzjach mają poczucie straconego czasu i zbyt często odczuwają pokusę i chęć nadrobienia zaległości i dlatego, zamiast wykonywać ćwiczenia, dozując ich intensywność i robić to w sposób bezpieczny dla zdrowia, od razu postanawiają „rzucić się na głęboką wodę”. Takie postępowanie często powoduje odmienny skutek do zamierzonego – powoduje urazy wtórne. Wiadomo, iż wszystko zależy od typu i rodzaju urazu – przy jednych warto wykonywać trening wzmacniający a przy innych biernie ćwiczenia ruchowe. Ważne jest, aby następnie przyzwycząić organizm ponownie do wysiłku fizycznego.

6. Literatura

Andrzejczak H (2007) Zdrowy styl życia.

<http://www.sp12.miasto.zgierz.pl/downloads/publikacje/0002.pdf> [dostęp: 09.05.2019 r.].

Burland JP, Toonstra J, Werner JL et al. (2018) Decision to Return to Sport After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, Part I: A Qualitative Investigation of Psychosocial Factors. *Journal of Athletic Training* 2018 53(5): 452-463.

Burnier M, Barlow JD, Sanchez-Sotelo J (2019) Shoulder and Elbow Fractures in Athletes. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2019 12(1): 13-23.

Drabik J, Drabik P, Resiak M (2001) Aktywność fizyczna populacji gdańskiej w wybranych grupach wiekowych. *Wychowanie Fizyczne i Zdrowotne* 2001; 4: 11-14.

Dziak A (2001) Urazy i uszkodzenia sportowe. *Acta Clinica* 2001 2: 105-110.

Gajewski P, Szczeklik A i in. (2018) *Interna Szczeklika 2018*. Medycyna Praktyczna, Kraków.

Mayo Clinic Staff, Achilles tendon rupture. www.mayoclinic.org/diseases-conditions/achilles-tendon-rupture/diagnosis-treatment/drc-20353239 [dostęp: 10.05.2019 r.].

Lalonde M (1974) *A New Perspective on the Canadians*. Working Document. Minister of National Health and Welfare, Ontario.

Lin CW, Hiller CE, de Bie RA (2010) Evidence-based treatment for ankle injuries: a clinical perspective. *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 2010 18(1): 22-28.

Słownik Języka Polskiego, <https://sjp.pwn.pl/szukaj/sport.html> [dostęp: 08.05.2019 r.].

Preventing ACL Injuries.

www.stopsportsinjuries.org/STOP/STOP/Prevent_Injuries/ACL_Injury_Prevention.aspx [dostęp: 10.05.2019 r.].

Top 10 Most Common Sports Injuries. www.unitypoint.org/livewell/article.aspx?id=591d8cf1-1ee5-4cb3-b662-a5f21f6f13bc [dostęp: 10.05.2019 r.].

Webster KE, Feller JA (2018) Development and Validation of a Short Version of the Anterior Cruciate Ligament Return to Sport After Injury (ACL-RSI) Scale. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 6(4): 2325967118763763.

Zellers JA, Carmont MR, Silbernagel KG (2016) Return to play post-Achilles tendon rupture: a systematic review and meta-analysis of rate and measures of return to play. *British Journal of Sports Medicine* 2016 50(21): 1325-1332.

Złotkowska R, Skiba M, Mroczek A i in. (2015) Negatywne skutki aktywności fizycznej oraz uprawiania sportu. *Hygeia Public Health* 2015 50(1): 41-46.

20. Badanie poziomu stresu wśród studentów uczelni medycznych oraz czynników na niego wpływających

Assesment of stress level among medical students and influencing factors

Marcin Zaniuk⁽¹⁾, Magdalena Zawisłak⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Tomasz Krysa⁽¹⁾, Rafał Kreft⁽¹⁾, Urszula Łopuszańska⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytetu Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Marcin Zaniuk: marcin.zaniuk@gmail.com

Słowa kluczowe: poziom stresu, studenci, uczelnie medyczne

Streszczenie

Problem stresu staje się coraz poważniejszy i dotyka niemal wszystkich członków społeczeństwa. Jedną z grup, które są szczególnie narażone na jego negatywne działanie są pracownicy ochrony zdrowia oraz studenci kierunków medycznych. W związku z rosnącym nasileniem występowania tego zjawiska, postanowiono zbadać wpływ kierunku studiów na średni poziom stresu oraz określić, do jakich konsekwencji zdrowotnych może on prowadzić.

Wśród studentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przeprowadzono badania, mające na celu określenie średniego poziomu stresu oraz czynników, mających na niego wpływ. Użyto w tym celu autorskiego kwestionariusza, który został stworzony z użyciem Skali Odczuwalnego Stresu PSS10.

Analiza otrzymanych wyników wykazała, że tylko jedna osoba spośród 214 badanych (<0,5%) nie odczuwa stresu. Średni poziom stresu badanych wynosił 22,8 (8. sten), w związku z czym jest interpretowany jako wysoki. Wszyscy studenci odczuwali negatywne skutki stresu. Wyniki analizy literatury przedmiotu potwierdzają, że poziom stresu wśród tej grupy społecznej jest wyższy, niż wśród ogółu społeczeństwa.

Wyniki kwestionariusza oraz analizy literatury potwierdzają powagę tego problemu oraz sugerują konieczność zastosowania odpowiednich kroków, mogących zmniejszyć jego konsekwencje. Zwiększenie świadomości społecznej w tej kwestii oraz położenie większego nacisku na naukę radzenia sobie w trudnych sytuacjach może przynieść wymierne, korzystne efekty w walce ze stresem i jego skutkami.

1. Wstęp

Pojęcie „stres” po raz pierwszy pojawiło się w literaturze naukowej w latach 50. ubiegłego wieku za sprawą Selyego. W dzisiejszych czasach pojęcie to zagościło już na dobre w języku zarówno potocznym, jak i naukowym. Stres to „proces, za pomocą którego czynniki środowiskowe zagrażają równowadze organizmu lub ją naruszają i za pomocą którego organizm reaguje na zagrożenie” (Gatchel i in. 1989) Czynniki te nazywane są stresorami i uruchamiają szereg reakcji, odpowiedzialnych za odpowiedź zarówno psychologiczną, jak i fizjologiczną organizmu.

Z biologicznego punktu widzenia, stres wywołuje reakcję „fight or flight”, opisaną przez Cannona jako pobudzenie zarówno układu nerwowego współczulnego, jak i przywspółczulnego, na skutek którego wydzielane są kortyzol, adrenalina oraz noradrenalina, mające największy udział w odpowiedzi organizmu na stres. (Cannon 1928) Mechanizm ten z jednej strony umożliwia adaptację do nowej sytuacji oraz uniknięcie niebezpieczeństwa, jednak działając przez długi okres czasu może mieć poważne negatywne skutki, począwszy od wyczerpania organizmu, aż do śmierci. Związane z tym zjawiskiem pojęcie tak zwanego „ogólnego zespołu adaptacyjnego” (GAS, general adaptation syndrome) zostało wprowadzone do literatury przez Selyego. Cechuje się on

występowaniem trzech etapów odpowiedzi organizmu na stres: alarmu (mobilizacja do spotkania i przeciwstawienia się stresowi), odporności (radzenie sobie lub stawianie oporu stresowi) i wyczerpania (jeśli opór nie likwiduje stresora — mechanizm radzenia sobie wyczerpuje się). (Selye 1956)

Udowodniono, że duże znaczenie w reakcji organizmu na stres mają również czynniki psychologiczne. Według Masona, różnice w indywidualnej reakcji na stres wynikają głównie z tak zwanego stresu psychologicznego, poprzedzającego stres fizjologiczny. Teorię tę potwierdziły również badania Frankenhaeuser oraz eksperyment Patkai (Colman i Parkinson 1999).

W potocznym rozumieniu, stres jest definiowany jako stan napięcia, poczucia zagrożenia lub lęku. Mechanic rozumiał stres jako reakcję emocjonalną polegającą na poczuciu dyskomfortu w określonej sytuacji, co stanowi jednocześnie psychologiczny odpowiednik stresu jako reakcji wewnętrznej — koncepcji dominującej w naukach medycznych.

Niezależnie od przyjętej definicji, nie da się zaprzeczyć, że stres wywiera silny wpływ na wiele aspektów ludzkiego życia, oddziałując negatywnie zarówno na sferę fizyczną, jak i psychiczną. Zjawisko to jest szczególnie widoczne w dzisiejszych czasach, prawdopodobnie ze względu na radykalną zmianę stylu życia, wymagającą od organizmu ciągłej mobilizacji i gotowości do szybkiej reakcji na zmieniającą się sytuację. Destrukcyjny wpływ stresu na zdrowie potwierdzają badania dr Stanisława Gołby, z których wynika, że ponad 40% wszystkich osób dorosłych w krajach rozwiniętych cierpi z powodu negatywnych skutków stresu, a dolegliwości, którego z niego wynikają stanowią 70-80% wszystkich powodów wizyt u lekarzy osób w wieku produkcyjnym. Ponadto, badania wykazujące zaburzenia snu, łaknienia, upośledzenie pamięci oraz nieprawidłowe reakcje emocjonalne u osób chorych na depresję potwierdzają istotną rolę długotrwałego stresu jako jednego z kluczowych czynników wywołujących zaburzenia psychiczne (Olie i in. 2004).

W społeczeństwie występują zróżnicowane grupy o różnym narażeniu na stres. Jedną z grup najbardziej narażonych na szkodliwe działanie stresu są osoby związane zawodowo ze służbą zdrowia, a wśród nich również studenci uczelni medycznych. Wynika to głównie z ilości nauki, nowych sytuacji takich, jak rozmowy z pacjentami, rozwiązywanie przypadków klinicznych, a także konieczności radzenia sobie z cierpieniem i śmiercią. W Wielkiej Brytanii średni wynik pomiaru poziomu stresu u studentów uczelni medycznych jest znacznie wyższy, niż u ogółu populacji. (Br Med 1986)

W związku z zaobserwowaniem coraz częstszego pojawiania się problemu stresu wśród studentów uczelni medycznych oraz nasilenia objawów somatycznych wynikających z przewlekłego stresu, postanowiono przeprowadzić badania, dotyczące poziomu stresu oraz sposobów radzenia sobie z nim wśród studentów różnych kierunków uczelni medycznych.

2. Materiał i metody

W celu zbadania poziomu stresu wśród studentów uczelni medycznych przygotowano autorską ankietę, składającą się z dwóch części. Pierwsza część zawierała metryczkę oraz pytania mające na celu scharakteryzowanie osoby wypełniającej formularz. Drugą część ankiety stanowiła standaryzowana Skala Odczuwalnego Stresu PSS-10 (Cohen i in., 2009). Całość ankiety składała się z 20 pytań, 10 w części pierwszej, 10 w części drugiej.

Odpowiedzi udzieliło 214 studentów uczelni medycznych z różnych kierunków.

Pierwsze pytanie miało ocenić wiek osoby odpowiadającej oraz przyporządkować ją do jednej z czterech grup wiekowych: <19 lat, 19-22 lata, 23-26 lat i >26 lat.

Drugie pytanie określało płeć osoby ankietowanej. Do wyboru była jedna z dwóch opcji: mężczyzna lub kobieta.

Trzecie pytanie dotyczyło miejsca zamieszkania osoby ankietowanej. Badani mogli wybrać jedną z trzech sugerowanych odpowiedzi: samemu, z rodzicami lub ze współlokatorami. Dodatkowo istniała możliwość dodania swojej własnej odpowiedzi. Ankietowani dodatkowo odpowiedzieli: z chłopakiem lub partnerem, w akademiku, z bratem lub siostrą (rodzeństwo).

Pytanie czwarte miało na celu ustalenie kierunku studiów ankietowanych. Do wyboru była jedna z spośród pięciu opcji: lekarski, lekarsko-dentystyczny, farmacja, pielęgniarstwo i położnictwo. Dodatkowo istniała opcja dodania swojego kierunku, jeżeli nie znalazł się on spośród wymienionych.

Celem piątego pytania było określenie, kiedy u ankietowanych pojawia się najsilniejsze odczucie stresu. Można było wybrać jedną z czterech odpowiedzi: zawsze, w okresie sesji, przed rozpoczęciem roku akademickiego, przed kolokwiami. Dodatkowo osoba ankietowana, jeżeli nie znalazła satysfakcjonującej odpowiedzi spośród przygotowanych, miała możliwość dopisania własnej. Z takiej możliwości skorzystało 13 osób, wymieniając egzaminy, zaliczenia oraz wejściówki, przyporządkowane następnie do odpowiedzi „przed kolokwiami”.

W pytaniu szóstym ankietowani mieli ocenić swoją odporność na stres oraz zdolność do radzenia sobie z nim. Do wyboru była jedna z czterech odpowiedzi: bardzo dobrze radzę sobie ze stresem, całkiem dobrze radzę sobie ze stresem, średnio radzę sobie ze stresem oraz nie radzę sobie ze stresem.

W pytaniu siódmym osoby wypełniające ankietę miały wyrazić swoją opinię o poziomie stresu, który dostrzegają wśród innych studentów swojego kierunku. Do wyboru była jedna z trzech odpowiedzi: tak, bardzo; tak, lekko; nie.

Pytanie ósme pozwalało osobom ankietowanym podzielić się swoimi sposobami na radzenie sobie ze stresem. W tym pytaniu można było wybrać maksymalnie 3 odpowiedzi spośród przygotowanych oraz dodać swoją. Przygotowane odpowiedzi obejmowały najczęstsze sposoby radzenia sobie ze stresującymi sytuacjami takie, jak: spotkania z przyjaciółmi, alkohol, granie w gry, sport/siłownia, słuchanie muzyki.

W pytaniu dziewiątym ankietowani zostali zapytani, czy dostrzegają u siebie objawy stresu. Badany mógł wybrać maksymalnie trzy odpowiedzi spośród przygotowanych opcji, a także dodać własną odpowiedź, jeśli nie znalazł odpowiedniej wśród wymienionych. Sugerowane odpowiedzi obejmowały najczęściej występujące somatyczne objawy stresu takie, jak: ból głowy, wzmożone napięcie mięśni, obniżoną odporność, problemy z koncentracją, bóle brzucha, bóle pleców, drażliwość i wahania nastroju, tiki nerwowe, zaburzenia snu.

Ostatnie pytanie pierwszej części miało na celu sprawdzenie, czy osoba ankietowana podejmowała próby nauki radzenia sobie ze stresem poprzez udział w warsztatach lub organizowanych szkoleniach. Dodatkowo, ankietowany miał określić, czy ponownie wzięłby udział w takich zajęciach. Należało wybrać jedną spośród czterech odpowiedzi: tak brałem/am, tak brałem/am i chcę to powtórzyć, nie brałem/am, ale chcę wziąć udział, nie brałem/am.

Do oceny natężenia odczuwanego stresu zastosowano skalę PSS-10 (Skala Odczuwanego Stresu), która zawiera 10 pytań dotyczących różnych subiektywnych odczuć związanych z problemami i zdarzeniami osobistymi, zachowaniami i sposobami radzenia sobie. Ogólny wynik skali jest sumą wszystkich punktów, której rozkład teoretyczny wynosi od 0 do 40. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie odczuwanego stresu. Ogólny wskaźnik po przekształceniu na jednostki standaryzowane podlega interpretacji stosownie do właściwości charakteryzujących skalę stenową. Wyniki w granicach 1–4 stena traktuje się jako wyniki niskie, zaś w granicach 7–10 stena jako wysokie. Wyniki w granicach 5 i 6 stena traktuje się jako przeciętne.

3. Wyniki

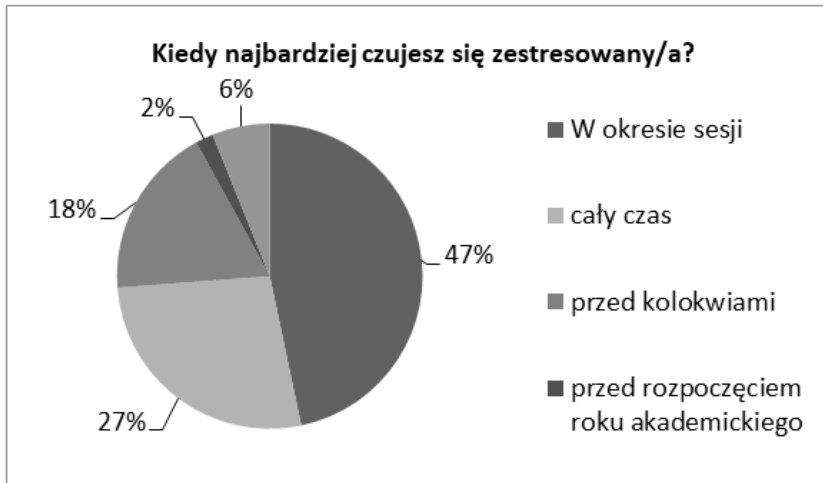
Znaczną większość ankietowanych (74,3%) stanowiły osoby w wieku 19-22 lata. W pozostałej grupie dominowały osoby w wieku 23-26 lat (24,3%). Kobiety stanowiły 85% ankietowanych. Kierunki studiów, które najczęściej wskazywali ankietowani to lekarski (45,3%), pielęgniarstwo (20,6%), farmacja (18,7%) oraz położnictwo (13,1%).

Pod względem miejsca zamieszkania, największą grupę stanowiły osoby mieszkające ze współlokatorami (58,4%), kolejną z rodzicami (20,1%) oraz samemu (14%).

Najwięcej osób zauważa u siebie największy stres w okresie sesji (46,7%). Cały czas stres odczuwa aż 27,1% ankietowanych, a 18,2% najbardziej stresuje się przed kolokwiami.

Niemal połowa ankietowanych (48,6%) uważa, że średnio radzi sobie ze stresem. Całkiem dobrze radzi sobie z nim 38,8% badanych, a bardzo dobrze tylko 5,1%. Aż 7,5% ankietowanych uważa, że nie potrafi radzić sobie ze stresem.

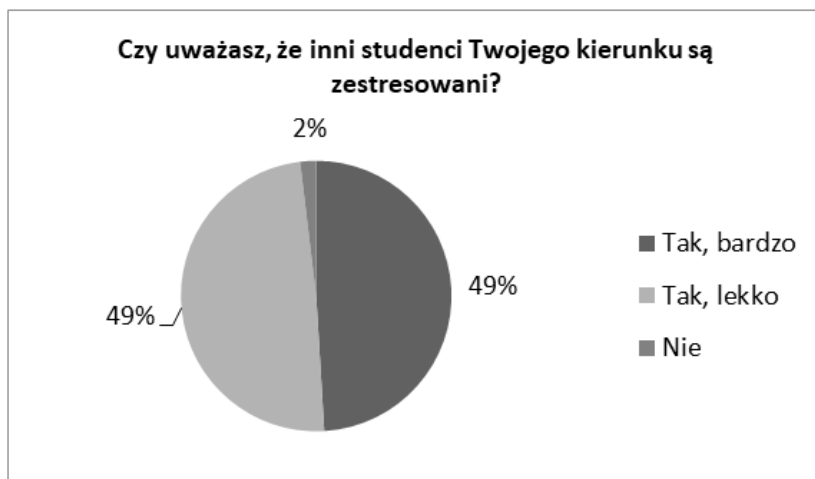
Prawie wszyscy uczestnicy badania (98,2%) zauważają problem stresu wśród studentów swojego kierunku, różnice występują jednak w jego nasileniu – po 49,1% ankietowanych uważa, że studenci ich kierunku są zestresowani lekko lub bardzo.



Rys.1. Ocena okresu największego nasilenia stresu.



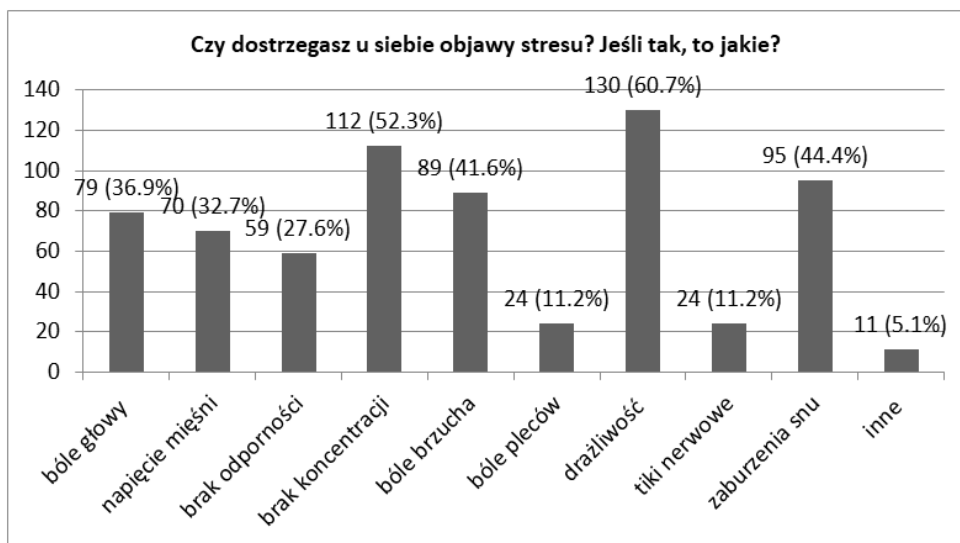
Rys.2. Ocena własnej odporności na stres.



Rys.1. Opinia ankietowanych o poziomie stresu wśród pozostałych studentów.

Najczęstszymi sposobami radzenia sobie ze stresem są: słuchanie muzyki (72%), spotkania z przyjaciółmi (61,2%), sport lub siłownia (43,5%), alkohol (25,7%) oraz granie w gry komputerowe (19,6%).

Większość ankietowanych dodatkowo dostrzega u siebie objawy stresu. Najczęściej wymienianymi są: drażliwość i wahania nastrojów (60,7%), problemy z koncentracją (52,3%), zaburzenia snu (44,4%), bóle brzucha (41,6%), bóle głowy (36,9%) oraz wzmożone napięcie mięśni (30,7%).



Rys.4. Objawy somatyczne stresu wśród ankietowanych.

Tylko 9,3% badanych brało udział w warsztatach radzenia sobie ze stresem, a 35% nie miało takiej okazji, ale wyraża chęć wzięcia udziału w tego typu zajęciach.

Zebrane odpowiedzi zostały poddane analizie statystycznej, za poziomu istotności statystycznej przyjęto $\alpha \leq 0,05$. Postawiono następujące hipotezy: H_1 : Obecne są różnice w średnim poziomie stresu w zależności od tego, z kim mieszkają ankietowani; H_2 : Obecne są różnice w średnim poziomie stresu w zależności od kierunku studiów; H_3 : Średni poziom stresu jest zależny od wieku; H_4 : Średni poziom stresu jest zależny od płci.

Normalność rozkładu średniego poziomu stresu potwierdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Średni poziom stresu w całej grupie badanych wynosił 22,8 i znajdował się w granicach 8. stena. Najniższy odnotowany wynik to 11 (4. sten), a najwyższy 33 (10.sten). Mediana poziomu stresu wśród badanych wynosiła 22 (7. sten), a najwięcej osób uzyskało wynik 21 (7. sten).

Obecność różnic w średnim poziomie stresu w zależności od kierunku studiów sprawdzono za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, w związku z czym odrzucono tę hipotezę. Średni poziom stresu w poszczególnych grupach mieścił się w granicach 7-8. stena.

Kolejną badaną hipotezą była obecność różnic w poziomie stresu w zależności od warunków zamieszkania. Została ona sprawdzona za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Ponownie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średnim poziomie stresu w poszczególnych grupach. Wyniki ankietowanych z poszczególnych kierunków studiów mieściły się w zakresie 7-8. stena.

Zależność średniego poziomu stresu od wieku sprawdzono za pomocą testu U Manna-Whitney'a. Normalność rozkładu wieku ankietowanych sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka i na jego podstawie odrzucono hipotezę o normalności rozkładu wieku. Na podstawie wyniku testu U Manna-Whitney'a odrzucono hipotezę o zależności średniego poziomu stresu od wieku ankietowanych. We wszystkich grupach wiekowych średni poziom stresu mieścił się w zakresie 7-8. stena.

Zależność średniego poziomu stresu od płci ankietowanych sprawdzono za pomocą testu t Studenta. Jednorodność wariancji dla obu badanych grup potwierdzono za pomocą testu Browna-Forsythe'a. Na podstawie wyniku testu t ustalono, że występują istotne statystycznie różnice w średnim poziomie stresu w zależności od płci. Średni poziom stresu dla kobiet mieści się w zakresie 8. stena, a dla mężczyzn – 7. stena.

4. Dyskusja

Problem wysokiego poziomu stresu wśród studentów uczelni medycznych został poruszony wielokrotnie w licznych badaniach, co sugeruje powszechność występowania oraz powagę tego problemu.

Wyniki badania *Levels and sources of stress in medical students* (Br Med 1986) wykazują, że średni poziom stresu wśród studentów kierunków medycznych w Wielkiej Brytanii jest wyższy, niż w ogólnej populacji. Ponadto oszacowany odsetek studentów, u których mogą występować problemy emocjonalne wynosił 31,2% i był podobny do tego występującego wśród studentów w Stanach Zjednoczonych. Warty uwagi jest również fakt, że 4% spośród badanych zauważyło u siebie wysokie spożycie alkoholu, a połowa studentów przyznaje, że ilość spożywanego alkoholu wzrosła w ciągu ostatnich dwóch lat. Najczęściej wymienianymi przyczynami stresu były rozmowy z pacjentami psychiatrycznymi oraz konieczność radzenia sobie z cierpieniem i śmiercią.

W badaniu przeprowadzonym wśród studentów uczelni medycznych w Szwecji (Dahlin i in. 2005), którego zadaniem było ocenienie i porównanie poziomu stresu wśród studentów uczelni medycznych z ogólną populacją, wyniki okazały się podobne. Najczęstszymi przyczynami stresu wśród studentów pierwszego roku było duże obciążenie nauką oraz presja ze strony otoczenia, studenci trzeciego roku z kolei wskazywali obawy o przyszłość i wystarczające kompetencje zawodowe, a rok szósty poza wyżej wymienionymi odpowiedziami, wskazywał też na niesprzyjające otoczenie. Ponadto, kilka z badanych czynników wywołujących stres miało duży związek z depresją. Świadczy o tym fakt, że aż 12,9% badanych wykazywało objawy depresyjne (znacznie wyższy odsetek odnotowano wśród kobiet – 16,1%, z kolei u mężczyzn jedynie 8,1%). Dodatkowo 2,7% przyznało, że podejmowało próby samobójcze.

Wysoki poziom stresu występujący wśród studentów uczelni medycznych potwierdza również badanie *Psychological Stress Among Undergraduate Medical Students*, (Sherina i in. 2004) w którym wykazano, że 41,9% studentów doświadcza psychologicznego stresu, który jest silnie związany z depresją.

Badanie przeprowadzone w Seth Medical College (Supe 1998) wśród studentów pierwszego, drugiego oraz trzeciego roku również ukazuje wysoką dysproporcję pomiędzy poziomem stresu wśród studentów uczelni medycznych, a resztą populacji. Większość (78%) studentów odczuwa stres, który jest wyższy u osób będących na wyższych latach studiów. Dodatkowo znacząco wyższy poziom stresu występował u studentów, którzy otrzymywali wyższe oceny.

Przedstawione prace świadczą o powszechności problemu stresu wśród studentów uczelni medycznych, a ich wyniki korelują z wynikami uzyskanymi w autorskim badaniu.

5. Wnioski

Wyniki autorskiej ankiety potwierdzają istnienie szeroko rozpowszechnionego problemu stresu wśród studentów uczelni medycznych. Tylko jedna osoba spośród 214 ankietowanych nie odczuwa stresu związanego ze studiami. Większość łączy nasilenie odczuwanego stresu z ważnymi wydarzeniami związanymi z uczelnią takimi, jak kolokwia, sesja egzaminacyjna, czy praktyki. Niepokojący jest fakt, że znaczna część badanych odczuwa stres stale, niezależnie od ilości nauki, czy okresu roku akademickiego. Ponadto, niemal wszyscy ankietowani zauważają problem stresu wśród studentów, niezależnie od tego, na jakim kierunku studiuje. Aż połowa z nich uważa, że studenci są bardzo zestresowani, co świadczy o powadze tego stanu rzeczy i może prowadzić do wielu negatywnych konsekwencji w przyszłości.

Problem radzenia sobie ze stresem występuje w dużym nasileniu wśród studentów – świadczy o tym fakt, że niemal połowa ankietowanych ocenia swoją zdolność radzenia sobie

w trudnych sytuacjach na „średnią”. Pomimo tego, niewielki odsetek spośród badanych brał udział w warsztatach radzenia sobie ze stresem, a chęć taką wykazuje więcej, niż jedna trzecia z nich. Może to świadczyć o niskiej dostępności tego typu zajęć, a także ich braku w ramach programu studiów. Włączenie do toku nauczania zajęć, mających na celu poprawę jakości radzenia sobie ze stresującymi sytuacjami, może przynieść wymierne efekty w walce z wysokim poziomem stresu wśród studentów.

Znaczna większość ankietowanych wśród sposobów radzenia sobie ze stresem wymienia zdrowe i rekomendowane przez specjalistów aktywności, takie jak sport, aktywność na świeżym powietrzu czy spotkania z bliskimi. Niepokojąco często występuje jednak odpowiedź „alkohol”, co sugeruje występowanie poważnego problemu z nadużywaniem go wśród studentów. Trzy osoby wymieniły również leki oraz papierosy jako metodę na obniżenie poziomu stresu. Traktowanie używek jako formy relaksu może mieć zgubne skutki i prowadzić do poważnych uzależnień już młodym wiekiem.

Wszyscy ankietowani zauważają u siebie objawy stresu, co potwierdza jego negatywny wpływ na zdrowie nie tylko psychiczne, ale i somatyczne. Średni poziom odczuwalnego stresu zbadany za pomocą skali PSS10 znajdował się w zakresie 8. stena, co interpretowane jest jako wynik wysoki.

Nie wykazano różnic w średnim poziomie stresu w zależności od kierunku studiów, ani warunków zamieszkania ankietowanych, w związku z czym nie można stwierdzić, czy te zmienne mają istotny wpływ na natężenie odczuwanego stresu. Nie wykazano również zależności pomiędzy wiekiem ankietowanych, a poziomem stresu. Niewielka zależność występuje wyłącznie pomiędzy płcią, a poziomem stresu i wynika z niej, że nieznacznie wyższy średni poziom stresu odnotowano u kobiet.

Zarówno wyniki autorskiej ankiety przeprowadzonej wśród studentów uczelni medycznych oraz analiza literatury przedmiotu potwierdzają istnienie poważnego problemu, jakim jest wysoki poziom stresu wśród studentów kierunków medycznych. Poziom stresu odnotowany zarówno w badaniu, jak i szeregu prac, które przeanalizowano jest znacznie wyższy, niż wśród ogółu populacji. Taki stan rzeczy niesie za sobą szereg negatywnych skutków, obejmujących zarówno problemy ze zdrowiem psychicznym, jak i fizycznym. Długotrwałe narażenie na stres może być przyczyną depresji, zaburzeń psychicznych, a także problemów z odpornością, zwiększonej podatności na choroby układu krążenia czy dolegliwości ze strony układu ruchu. Występowanie problemów ze stresem w tej konkretnej grupie społecznej rodzi obawy ze względu na fakt, że studenci kierunków medycznych, jako przyszli pracownicy ochrony zdrowia powinni być grupą świadomą zagrożeń związanych ze stresem oraz potrafiącą sobie z nimi radzić, zarówno dla własnego dobra, jak i w celu edukowania przyszłych pacjentów.

W związku z tym, wprowadzenie większej ilości zajęć związanych z problematyką stresu oraz organizacja warsztatów, mających na celu naukę radzenia sobie z trudnymi sytuacjami mogłaby przynieść wymierne, pozytywne skutki w walce ze stresem. Tego typu działania mogą w znaczący sposób poprawić jakość życia studentów, a także uchronić ich przed poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi.

6. Literatura

- Supé AN, Seth GS (1998) A study of stress in medical students. Department of Surgery, Seth Medical College, Mumbai
- Br Med J (1986) Levels and sources of stress in medical students.
- Cannon WB (1928) Neural organization for emotional expression. W: Reymert M.L. (red.). Feelings and emotions: The Wittenberg symposium, Clark University Press, Worcester, MA 1928.
- Colman AM, Parkinson B (1999) Emocje i motywacja. Wydawnictwo Zysk i Spółka, Poznań 1999: 114.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R (2009) Perceived Stress Scale Wydanie polskie: copyright by Pracownia Testów Psychologicznych.
- Dahlin M, Joneborg N, Runeson B (2005) Stress and depression among medical students: a cross-sectional study.

- Gatchel RJ, Baum A, Krantz DS (1989) An introduction to health psychology. Random House, New York 1989.
- Gołba S (2011) Jak żyć zdrowo: katechizm zdrowia.
- Grygorczuk A (2008) Pojęcie stresu w medycynie i psychologii.
Kansas State University, <https://www.k-state.edu>
- Mason JW (1975) A historical view of the stress field. *Journal of Human Stress* 1: 6–12.
- Mechanic D (1962) Students under stress: A study in the social psychology of adaptation. Free Press, New York.
- Mental Health Organisation, <https://www.mentalhealth.org.uk>
- Olie JP i in.: Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk.
- Sherina MS i in., (2004) Psychological Stress Among Undergraduate Medical Students.
- Selye H (1960) Stres życia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Selye H (1956) The stress of life. McGraw-Hill, New York

21. Opinia studentów uczelni medycznych na temat zdobywania umiejętności praktycznych na fantomach

Medical student's opinion of simulation based medical education

Marcin Zaniuk⁽¹⁾, Magdalena Zawisłak⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Tomasz Krysa⁽¹⁾, Rafał Kreft⁽¹⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny Lublinie

⁽²⁾ Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Marcin Zaniuk: marcin.zaniuk@gmail.com

Słowa kluczowe: symulacja medyczna, fantom, centrum symulacji medycznej, zajęcia praktyczne

Streszczenie

Dzięki rozwojowi technologii, coraz popularniejszy staje się model kształcenia studentów uczelni medycznych oparty na zajęciach prowadzonych w centrach symulacji medycznej. Zmiana formy zajęć praktycznych niesie za sobą wiele korzyści, płynących z możliwości ćwiczenia na specjalnie przygotowanych fantomach, jednak wzbudza również pewne obawy wśród studentów, związane w dużej mierze z podejściem pacjentów do nowej formy nauki.

W związku z tym zbadano opinię studentów uczelni medycznych na temat tej formy zajęć. Wyniki badania wskazują na to, że większość studentów jest zadowolona z zajęć prowadzonych w centrach symulacji medycznej- ponad 76% ocenia ją na 4 i więcej w sześciostopniowej skali. Zdaniem 87,1% ankietowanych, zajęcia tego typu są potrzebne, a 79,5% z nich chciałoby uczestniczyć w większej ich ilości. Niemal połowa przyznaje, że miała już okazję wykorzystać nabyte umiejętności podczas zajęć praktycznych w szpitalu. Z drugiej strony, odbiór tej formy nauki przez osoby nie mające do tej pory kontaktu z symulacją medyczną nie jest tak pozytywny. Świadczy o tym fakt, że 41% ankietowanych spotkała się z krytyką zajęć w centrach symulacji medycznej ze strony personelu szpitala. 91,5% z kolei przyznaje, że pacjenci nie czują się bezpiecznie wiedząc, że zajęcia praktyczne odbywały się tylko z wykorzystaniem fantomów.

Wyniki badań świadczą o tym, że zmiana sposobu kształcenia studentów przynosi wiele korzyści oraz spotyka się z pozytywnym odbiorem z ich strony. Zwiększenie świadomości społecznej odnośnie korzyści wynikających z zajęć prowadzonych w centrach symulacji medycznej może w pozytywny sposób przyczynić się do zwiększenia poczucia bezpieczeństwa pacjentów oraz przyczynić się do rozwoju symulacji medycznej.

1. Wstęp

Kształcenie studentów kierunków medycznych nieodwołalnie wiąże się z koniecznością nauki umiejętności praktycznych. Przez wiele lat jedyną możliwością zdobywania doświadczenia była nauka konkretnych umiejętności na pacjentach szpitali uniwersyteckich. W ostatnich latach jednak dzięki rozwojowi technologii symulacji medycznej, pojawiły się nowe, znacznie bezpieczniejsze sposoby kształcenia studentów.

Obecnie coraz więcej uczelni medycznych ma dostęp do zaawansowanych centrów symulacji medycznej, a docelowo przewidziane jest powstanie ich przy każdym ośrodku akademickim. Dzięki wykorzystaniu realistycznych fantomów, imitujących zachowania i symptomy pacjenta oraz scenariuszom symulacji możliwe stało się ćwiczenie umiejętności radzenia sobie w kryzysowych sytuacjach w bezpiecznych, ale jednocześnie realistycznych warunkach.

Zdobywanie umiejętności praktycznych w symulowanych warunkach od lat znajdowało zastosowanie w dziedzinie lotnictwa. Gdy w latach 30. ubiegłego wieku symulacja zdobywała coraz większą popularność w sferze militarnej, zaczęto dostosowywać tego typu rozwiązania również do innych dziedzin (Chakravarthy 2010). W latach 80. pojawiły się pierwsze programy komputerowe, używane w trakcie szkolenia chirurgów, co zapoczątkowało dynamiczny rozwój symulacji jako gałęzi

medycyny. Doprowadziło to do powstania symulacji medycznej w formie, jaką znamy w dzisiejszych czasach – opartą na wysokiej jakości urządzeniach i fantomach oraz standaryzowanych scenariuszach poszczególnych sytuacji, które w łatwy sposób można poddać ocenie i weryfikacji (Riley 2008).

Dzięki rozwojowi technologii, symulacja medyczna jest wykorzystywana w wielu dziedzinach medycyny takich, jak ginekologia i położnictwo, medycyna ratunkowa, pediatria, chirurgia czy anestezjologia (Passiment i in. 2011). Specjalistyczne fantomy w realny sposób odzwierciedlające anatomię oraz reakcje pacjenta umożliwiają doskonałe odwzorowanie warunków, panujących podczas pracy z prawdziwym człowiekiem. Symulacja medyczna umożliwia studentom również naukę komunikacji z pacjentem, zarówno poprzez stworzone do tego celu programy komputerowe, jak i kontakt z pacjentami standaryzowanymi oraz symulowanymi. Mianem pacjenta symulowanego określa się zdrową osobę, przygotowaną poprzez odpowiednie szkolenia do realistycznego i dokładnego odtworzenia przebiegu danej jednostki chorobowej, poprzez demonstrację fizycznych i emocjonalnych symptomów danej choroby. Pacjent standaryzowany z kolei, to pacjent symulowany, który umożliwia ćwiczenie wybranych umiejętności w identycznych lub podobnych warunkach dla wszystkich studentów.

Niezwykle ważną częścią symulacji medycznej jest tzw *debriefing*, będący kolejnym elementem zapożyczonym z ćwiczeń militarnych. W oryginalnej wersji, po zakończeniu ćwiczenia, żołnierze omawiali przebieg misji, co pozwalało na stworzenie nowych strategii, bądź udoskonalenie istniejących, poprzez omówienie ewentualnych błędów i ich skutków. (Pearson i Smith 1986). W procesie *debriefingu* w symulacji medycznej nacisk położony jest na wartości edukacyjne. Dzięki rejestracji przebiegu odgrywanego scenariusza za pomocą kamer możliwe jest dokładne omówienie postępowania poszczególnych uczestników ćwiczenia, a także skorygowanie nieprawidłowości, co ma istotne znaczenie w nauce odpowiednich zachowań. Kluczowym elementem *debriefingu* jest analiza nagranego materiału oraz dyskusja pomiędzy uczestnikami, co umożliwia samodzielne dostrzeżenie błędów, a także czerpanie korzyści z sugestii pozostałych osób biorących udział w ćwiczeniu (Cheng 2014). Analiza zaistniałych wydarzeń ma również duże znaczenie psychologiczne, ponieważ ułatwia radzenie sobie z emocjami, co może przyczynić się do zmniejszenia stresu odczuwanego w trakcie realnego kontaktu z pacjentem.

Ze względu na fakt, że technologia symulacji medycznej jest relatywnie nowa, wiele osób odnosi się do niej sceptycznie. Liczne badania oraz metaanalizy potwierdzają korzyści płynące z zastosowania tego typu rozwiązań. Wykazano, że studenci uczestniczący w zajęciach z użyciem symulacji medycznej lepiej radzą sobie w warunkach klinicznych oraz osiągają lepsze wyniki, niż ci nauczani tradycyjnymi metodami. (McGaghie 2012). Pomimo tego jednak pacjenci często odczuwają lęk wywołany faktem, że studenci ćwiczyli jedynie na fantomach, a nie prawdziwych ludziach. Z krytyką tego typu zajęć często można spotkać się również wśród praktykujących lekarzy, zarzucających symulacji medycznej niedokładne odzwierciedlenie nieprzewidywalnych sytuacji czy zachowań pacjenta.

W związku z różnicami w odbiorze zajęć z użyciem symulacji medycznej, postanowiono przeprowadzić badanie, mające na celu zbadanie opinii studentów na temat zajęć z wykorzystaniem symulacji medycznej. Umożliwia to określenie sposobu, w jaki odbierane są tego typu ćwiczenia przez uczestniczących w nich studentów oraz pozwoli wyznaczyć kierunek ewentualnych zmian, mogących przyczynić się do doskonalenia tej metody edukacji. Dodatkowo pozwala to na zwiększenie świadomości społecznej na temat korzyści wynikających z zastosowania symulacji zarówno wśród środowisk lekarskich, jak i pacjentów. Zwiększenie poziomu wiedzy społeczeństwa na temat zasad oraz sposobu działania nowoczesnych technologii może w znacznym stopniu zwiększyć poczucie bezpieczeństwa pacjentów, a także przynieść korzyści wynikające z większego zainteresowania symulacją medyczną i dzięki temu przyspieszyć jej rozwój.

2. Materiał i metoda

Metodą badawczą jest autorski kwestionariusz - „Opinia studentów uczelni medycznych na temat zdobywania umiejętności praktycznych na fantomach”- przeprowadzony wśród studentów uniwersytetów medycznych. W badaniu udział wzięły 224 osoby w wieku od 18 do 26 lat.

Kwestionariusz zawierał metryczkę, mającą za zadanie przyporządkowanie ankietowanych do odpowiednich grup wiekowych (18 – 21 lat, 22 – 24 lata, 25 – 26 lat), podział ze względu na płeć (kobiety oraz mężczyźni), rok studiów (od pierwszego do szóstego), a także kierunek studiów (lekarski, lekarsko-dentystyczny oraz inne - pozostałe, przyporządkowane do grupy).

Kolejne pytania miały na celu określenie, czy badani mieli okazję uczestniczyć w zajęciach z użyciem symulacji medycznej oraz, jaki jest ich stosunek do tej metody kształcenia. Zbadano opinię studentów na temat przydatności wyżej wymienionych zajęć, którą mieli oni określić w skali od 1 (całkowicie nieprzydatne) do 6 (bardzo przydatne). Ankietowani mieli również ocenić, czy umiejętności zdobyte podczas zajęć z fantomami okazały się przydatne w praktyce klinicznej, a także czy w ich opinii taka forma zajęć jest potrzebna.

Celem badania było również porównanie opinii na temat zajęć z wykorzystaniem symulacji medycznej z ćwiczeniami na prawdziwych pacjentach oraz określenie, którą formę preferują studenci. Kolejne pytanie miało na celu sprawdzenie, czy studenci uważają, że zajęcia w centrum symulacji dokładnie odzwierciedlają realne sytuacje. W następnym pytaniu ankietowani mieli ocenić, czy pacjenci czują się bezpiecznie podczas inwazyjnych procedur takich, jak zakładanie kaniul obwodowych wiedząc, że studenci ćwiczyli je wyłącznie na fantomach. W celu sprawdzenia, czy zajęcia w centrach symulacji zapewniają studentom odpowiednie przygotowanie, zbadano również opinię respondentów na temat ich własnego poczucia pewności podczas wykonywania tego typu procedur po ćwiczeniach z użyciem fantomów. Kolejne pytanie miało na celu sprawdzenie, czy ankietowani spotkali się z krytyką zajęć symulacyjnych ze strony prowadzących lub pracowników szpitala. Ostatnie pytanie określało, czy badani chcieliby uczestniczyć w większej ilości ćwiczeń w centrach symulacji i jeśli tak, to w jakiej formie powinny się one odbywać.

3. Wyniki

Wśród badanych, aż 94,2% znajdowało się w przedziale wiekowym od 18 do 24 roku życia. Tylko 5,8% z nich było starszych. W grupie wiekowej 18 – 21 lat znajdowało się 47,8%, osoby w wieku od 22 do 24 lat stanowiły 46,4%, a osoby starsze niż 24 lata – 5,8%.

Większość ankietowanych stanowiły kobiety, ich udział wyniósł 79,9%. Natomiast mężczyźni stanowili pozostałe 20,1% ankietowanych.

Największą część odpowiadających stanowili studenci kierunku lekarskiego, aż 86,6% spośród wszystkich ankietowanych. Na drugim miejscu znaleźli się studenci kierunku lekarsko-dentystycznego - 11,2%. Pozostałe 2,2% stanowili łącznie studenci kierunków : ratownictwo medyczne, pielęgniarstwo oraz położnictwo.

Rozkład udziału poszczególnych lat studiów był zbliżony. Studenci pierwszego roku stanowili 25,9%, studenci drugiego roku 17,9%, studenci trzeciego roku 22,3%, studenci czwartego roku 23,2%, studenci piątego roku 6,3% oraz studenci szóstego roku 4,5%.

Niemal wszyscy ankietowani (96%) brali udział w zajęciach symulacyjnych z wykorzystaniem fantomów. W sześciopunktowej skali najwięcej osób ocenia je na cztery punkty (30,4%). Drugą pod względem częstości oceną było pięć punktów (24,1%). Niemal jedna czwarta respondentów (22,8%) przyznała zajęciom najwyższą ocenę. Najrzadziej udzielaną odpowiedzią był jeden punkt - tylko 2,7% oceniło zajęcia w ten sposób. Na dwa i trzy punkty zajęcia oceniło odpowiednio 5,8% oraz 14,3% ankietowanych.

Ponad połowa ankietowanych (53,1%) uważa, że umiejętności zdobyte podczas zajęć symulacyjnych okazały się przydatne w praktyce klinicznej. Pozostałe 46,9% ankietowanych nie miało okazji wykorzystać zdobytych umiejętności w trakcie zajęć w szpitalu.

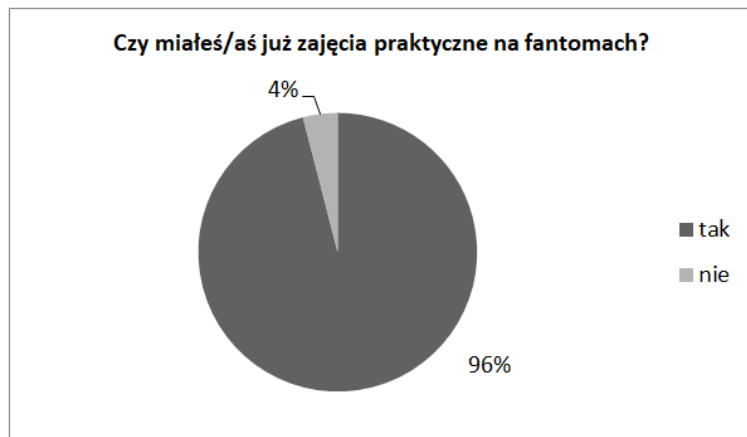
Większość ankietowanych (87,1%) uważa tego typu zajęcia za potrzebne, jednak aż 80,8% ankietowanych woli zdobywać umiejętności praktyczne na prawdziwych pacjentach.

Ponad 73% ankietowanych uważa, że przeprowadzane symulacje nie odzwierciedlają dokładnie sytuacji realnych. Tylko 26,8% ankietowanych uznaje przeprowadzane symulacje za wystarczająco realistyczne.

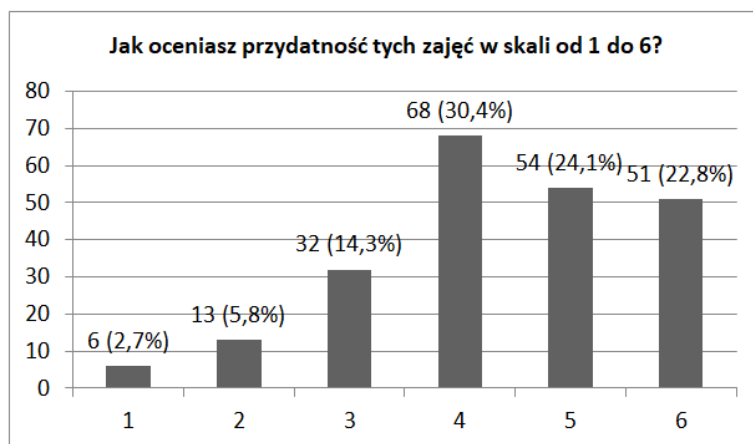
W odczuciu większości studentów (91,5%) pacjenci nie czują się bezpiecznie wiedząc, że zdobywali oni umiejętności praktyczne wyłącznie na fantomach. Znaczna część ankietowanych

(67,9%) nie czuje się pewnie, wykonując u pacjentów zabiegi, które ćwiczyli wyłącznie podczas symulacji.

Aż 41,1% ankieterów w trakcie studiów spotkało się z krytyką zajęć symulacyjnych ze strony pracowników szpitala lub asystentów.



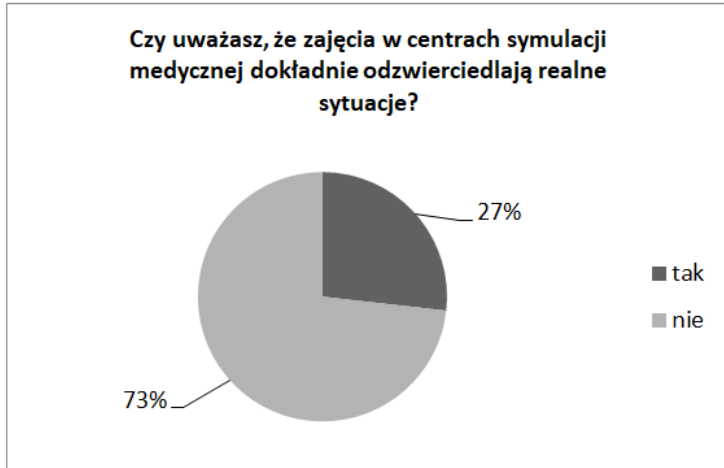
Rys.1. Ocena odsetka ankieterów, mających okazję brać udział w zajęciach symulacyjnych.



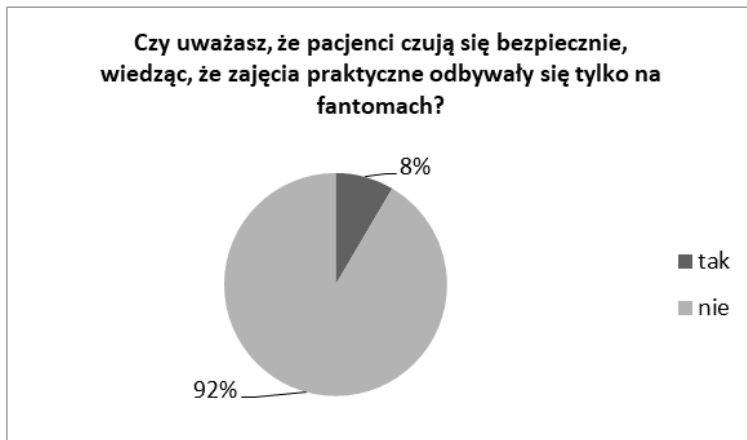
Rys.2. Ocena przydatności zajęć symulacyjnych według studentów.



Rys.3. Preferencje studentów odnośnie formy prowadzenia zajęć.



Rys.3. Ocena realizmu zajęć symulacyjnych.



Rys.4. Ocena poczucia bezpieczeństwa pacjentów w modelu kształcenia opartym na symulacji.



Rys.5. Doświadczenie krytyki zajęć symulacyjnych przez studentów.

Pomimo tego, tylko 20,5% ankietowanych nie wyraziło chęci uczestnictwa w takich zajęciach w przyszłości. Spośród osób, które chciałyby wziąć udział w większej ilości zajęć symulacji medycznej większość preferuje dwie formy ich przeprowadzenia: studenckie koło naukowe lub kursy i szkolenia.

4. Dyskusja

Ze względu na dynamiczny rozwój symulacji medycznej, ta dziedzina medycyny nadal jest obiektem licznych badań, mających na celu ocenę efektów wykorzystania jej w kształceniu studentów i lekarzy. Jedno z największych badań, dotyczących efektów wykorzystania symulacji medycznej przeprowadzono w latach 1969 – 2003. Autorzy trwającej trzydzieści cztery lata analizy wzięli pod uwagę liczne publikacje pochodzące zarówno z naukowych baz danych oraz samodzielnych internetowych publikacji. Wyniki pracy jasno wskazują na wiele korzyści wynikających z wykorzystania symulacji medycznej w procesie kształcenia. Jedną z najczęściej wymienianych (47% publikacji) jest możliwość otrzymania informacji zwrotnej odnoszącej się do poprawności przeprowadzenia danej procedury. Na drugim miejscu pod względem częstości występowania (39%) jest możliwość powtarzania wykonywania ćwiczeń tyle razy, ile jest to konieczne do opanowania prawidłowej techniki. Kolejne zalety, wynikające z zastosowania symulacji medycznej, to możliwość dostosowania poziomu trudności ćwiczenia w zależności od umiejętności uczestnika, możliwość zastosowania wielu zróżnicowanych wariantów nauczania oraz zróżnicowanych scenariuszy danego przypadku, możliwość odwzorowania szerokiego zakresu przypadków klinicznych, włącznie z rzadkimi jednostkami chorobowymi oraz zapewnienie indywidualnego podejścia do każdego, kto wykonuje ćwiczenie. Analiza publikacji przeprowadzona przez autorów badania świadczy o występowaniu licznych korzyści, które zapewnią rozwój technologii symulacji medycznej oraz o jej dużej efektywności w procesie kształcenia. (Issenberg 2009)

Kwestię efektywności edukacji opartej na symulacji medycznej porusza również metaanaliza badań z lat 1990 – 2010. Przeanalizowane badania wykazują, że metody kształcenia uwzględniające ćwiczenia symulacyjne w porównaniu do tradycyjnego modelu edukacji okazują się być lepsze pod względem opanowania konkretnych, klinicznych umiejętności. Wynika to głównie z możliwości samodzielnej praktyki, które dają ćwiczenia z użyciem fantomów. Ponadto, symulacja angażuje uczestników ćwiczenia w wykonywane zadania dzięki realistycznym scenariuszom, co przekłada się na większą efektywność w przyswajaniu poszczególnych umiejętności. (McGaghie 2012)

Edukacja medyczna oparta na symulacji jest uważana przez specjalistów za formę nauki, mogącą w znaczący sposób przyczynić się do poprawy jakości opieki medycznej dzięki wzrostowi jakości umiejętności klinicznych personelu, a także dzięki zwiększeniu bezpieczeństwa pacjentów. Jedną z unikalnych cech symulacji medycznej jest możliwość popełniania błędów oraz nauki polegającej na wyciąganiu z nich wniosków. Radzenie sobie z błędami oraz samodzielna analiza czynników, które do nich doprowadziły mogą w znaczący sposób zmniejszyć ich ilość podczas pracy z prawdziwym pacjentem. Ponadto, uczenie się na własnych błędach w bezpiecznym środowisku, pozwala na wypracowanie odpowiedniego podejścia psychologicznego, dzięki któremu łatwiejsze staje się radzenie sobie z błędami, których nie da się uniknąć podczas pracy zawodowej. (Ziv i in. 2009)

Badania potwierdzają także istotną rolę symulacji medycznej w zwiększaniu bezpieczeństwa pacjentów. Dzięki możliwości ćwiczenia interdyscyplinarnych umiejętności, symulacja pozwala zespołom medycznym na poprawę organizacji pracy, a dzięki temu zwiększa szansę na unikanie błędów wynikających z braku komunikacji, bądź nieporozumień. Dodatkowo ćwiczenie konkretnych umiejętności na fantomach pozwala na nabycie pewności w wykonywaniu procedur medycznych. (Nishisaki i in. 2007)

Poza zaletami wynikającymi z możliwości ćwiczenia procedur medycznych, zajęcia z wykorzystaniem symulacji mogą służyć również do nauki komunikacji między pacjentem, a lekarzem. Dzięki zastosowaniu takiego rozwiązania, studenci mogą zmierzyć się z problematycznymi i trudnymi emocjonalnie sytuacjami takimi jak przekazywanie niepomyślnych diagnoz bez narażania na stres pacjentów. W badaniu przeprowadzonym z udziałem studentów oraz

lekarzy wykazano, że kontakt z wirtualnym pacjentem jest bardzo zbliżony do relacji z prawdziwym człowiekiem, a tego typu rozwiązania mają duży potencjał edukacyjny. (Johnsen i in. 2005)

5. Wnioski

Wśród studentów uczelni medycznych widoczne jest duże zainteresowanie zajęciami przeprowadzanymi w centrach symulacji, na co wskazują wyniki przeprowadzonej ankiety. Dodatkowo, studenci są zadowoleni z jakości przeprowadzanych zajęć, co świadczy o pozytywnym odbiorze nowoczesnych metod kształcenia przez osoby związane ze środowiskiem medycznym.

Wśród ankietowanych znaczną większość stanowią osoby, które miały już okazję wziąć udział w zajęciach z użyciem fantomów. Wynika to z faktu, że coraz większa liczba uczelni medycznych posiada budynki przystosowane do kształcenia studentów w oparciu o symulację medyczną, co świadczy o szybkim rozwoju tej dziedziny medycyny. Pozwala to na przeniesienie pewnej części zajęć ze szpitali do centrów symulacji, dzięki czemu możliwe jest stworzenie programu nauki, który daje możliwość znacznie efektywniejszego kształcenia studentów w dziedzinie umiejętności praktycznych. Tradycyjny schemat prowadzenia zajęć klinicznych obejmuje seminaria, podczas których studenci zdobywają podstawową wiedzę ogólną oraz ćwiczenia, prowadzone w szpitalach, gdzie zdobywają umiejętności praktyczne. W schemacie kształcenia poszerzonym o wykorzystanie symulacji medycznej, część zajęć praktycznych odbywa się w centrach symulacji, gdzie studenci mogą ćwiczyć przeprowadzanie procedur medycznych. Jest to nowy, przynoszący liczne korzyści schemat prowadzenia zajęć, możliwy do wdrożenia dzięki obecności centrów symulacji. Dodatkowo, uczelnie często oferują możliwość korzystania z centrów symulacji poza godzinami zajęć w postaci szkoleń, zajęć dodatkowych czy studenckich kół naukowych działających przy centrach symulacji. Duże zainteresowanie tego typu zajęciami świadczy o pozytywnym odbiorze symulacji przez studentów.

Pomimo zainteresowania i zadowolenia z zajęć symulacyjnych, większość studentów wciąż wolałaby zdobywać umiejętności praktyczne na prawdziwych pacjentach. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że pomimo prób jak najbardziej realistycznego odtworzenia prawdziwych sytuacji, większość studentów nie uważa, aby było to wystarczające. Zaletą zajęć symulacyjnych jest możliwość wielokrotnego powtarzania danej procedury, jednak nie odzwierciedla dokładnie kontaktu z prawdziwym pacjentem. Podczas zajęć prowadzonych z udziałem chorych, studenci mają szansę nauki radzenia sobie w losowych sytuacjach takich, jak nieprzewidywalne reakcje pacjenta na ból lub stres podczas przeprowadzonego zabiegu.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na preferencje studentów jest fakt, że nie czują się pewnie podczas przeprowadzania procedur, które do tej pory mieli okazję ćwiczyć wyłącznie podczas zajęć symulacyjnych. W odczuciu studentów, pacjenci również nie czują się w takiej sytuacji bezpiecznie i obawiają się braku wystarczających umiejętności.

Problemem jest również aspekt krytyki zajęć symulacyjnych przez pracowników szpitala oraz asystentów, z którym spotyka się niemal połowa studentów. Tego typu postawa może wynikać z nieznaności zasad działania symulacji medycznej oraz braku doświadczenia z tą formą kształcenia.

Liczne badania naukowe dowodzą, że zajęcia z użyciem symulacji medycznej przewyższają tradycyjne metody kształcenia pod względem efektywności zdobywania umiejętności klinicznych dzięki możliwości samodzielnego wykonywania poszczególnych procedur i wyciągania z nich wniosków. Ponadto, symulacja medyczna daje możliwość kształcenia studentów w niezwykle szerokim zakresie, obejmującym nie tylko zajęcia stricte kliniczne, ale również umiejętności interpersonalne takie, jak komunikacja.

Dynamiczny rozwój symulacji medycznej oraz poszerzenie obszaru jej zastosowania mogą być przełomem w sposobie kształcenia przyszłych pracowników służby zdrowia. Zwiększenie świadomości społecznej związanej z licznymi korzyściami wynikającymi z zastosowania symulacji może przyczynić się do zmniejszenia ilości obaw, związanych z tą metodą, a dzięki temu wpłynąć na sposób, w jaki jest ona odbierana przez społeczeństwo. Podjęcie odpowiednich kroków, mających na celu przybliżenie zagadnienia symulacji medycznej szerszemu gronu odbiorców może również

zwiększyć poczucie bezpieczeństwa pacjentów, co przyczyni się do poprawienia jakości opieki zdrowotnej.

6. Literatura

- Chakravarthy B (2010) Simulation in Medical School Education. Review for Emergency Medicine.
- Issenberg SB i in. (2009) Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review.
- Johnsen K i in. (2005) Experiences in using immersive virtual characters to educate medical communication skills”, w IEEE Proceedings. Virtual Reality.
- McGaghie WC, Issenberg SB, Cohen RE (2012) Does Simulation-based Medical Education with Deliberate Practice Yield Better Results than Traditional Clinical Education? A Meta-Analytic Comparative Review of the Evidence.
- Nishisaki A, Keren R, Nadkarni V (2007) Does Simulation Improve Patient Safety?: Self-Efficacy, Competence, Operational Performance, and Patient Safety. *Anesthesiology Clinics*, 25(2) 225-236.
- Passiment M i in. (2011) Medical Simulation in Medical Education: Results of an AAMC Survey.
- Pearson M i Smith D (1986). Debriefing in experience-based learning. *Simulation/Games for Learning*, 16, 155-172.
- Riley R (2008) Chapter 38: Society for Simulation in Healthcare by Raemer, Dan IN: *Manual of Simulation in Healthcare*. Oxford University Press. pp. 532–. ISBN 978-0-19-920585-1.
- Steinwachs B (1992) How to facilitate a debriefing. *Simulation & Gaming*, 23(2), 186-195.
- Ziv A, Ben-David S, Ziv M (2009) Simulation Based Medical Education: an opportunity to learn from errors, 193-199.

22. Znaczenie omentyny w ocenie ryzyka chorób o podłożu dietozależnym u pacjentek z zespołem policystycznych jajników – przegląd piśmiennictwa

The role of omentine in an assessment of diet-dependent diseases risk in patients with polycystic ovary syndrome - a literature review

Iwona Zielen-Zynek⁽¹⁾, Joanna Kowalska⁽¹⁾, Agnieszka Będkowska-Szczepańska⁽²⁾, Katarzyna Bielak⁽²⁾

⁽¹⁾ Katedra Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Piekarskie Centrum Medyczne

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Barbara Zubelewicz-Szkodzińska

Iwona Zielen-Zynek: izielen.zynek@gmail.com

Słowa kluczowe: adipocytokina, PCO-S, zespół metaboliczny, miążdżycza

Streszczenie

Omentyna to adipocytokina wydzielana przez tkankę tłuszczową trzewną. Zespół policystycznych jajników wiąże się nie tylko z zaburzeniami płodności, stanowi również ryzyko powikłań metabolicznych, takich jak: dyslipidemia, otyłość, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2, które poprzez korelację ze zmianami w śródbłonku naczyń oraz czynnikami stanu zapalnego, występującymi u kobiet z PCO-S, implikują kolejne zaburzenia prowadzące do zwiększenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów dietozależnych, w tej grupie kobiet.

Wykazano zmniejszone stężenie omentyny w surowicy i podskórnej tkance tłuszczowej wśród pacjentów z ZM w porównaniu do osób zdrowych. Najnowsze doniesienia wskazują na występowanie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniami omentyny a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem omentyny a masą nowotworów dietozależnych, takich jak nowotwory: prostaty, wątroby i trzustki. Pacjenci z chorobami nowotworowymi charakteryzowali się wyższym stężeniem omentyny w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych, w przeciwieństwie do pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Stężenie omentyny może być wykorzystane, jako narzędzie do oceny ryzyka zespołu metabolicznego u pacjentek z PCO-S.

Wysokie stężenie omentyny pozytywnie wpływa na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego.

Znacznie podwyższone stężenie omentyny u chorych na nowotwory może przysłużyć się do wykorzystania stężenia tej adipocytokiny jako biologicznego markera rozwoju i nasilenia choroby nowotworowej również u pacjentek z PCO-S. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań, z udziałem większej liczby badanych, wśród pacjentek z PCO-S w celu potwierdzenia i/lub wykazania funkcji omentyny w grupie kobiet z PCO-S.

1. Wstęp

Zespół policystycznych jajników (*Polycystic Ovary Syndrome* – PCO-S) to jedna z najczęściej występujących endokrynopatii, diagnozowanych u młodych kobiet na podstawie kryteriów Rotterdamskich, do których zalicza się: kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu, brak lub rzadkie występowanie owulacji, obraz policystycznych jajników w USG (Wang i Mol 2017; Drosdzol-Cop i in. 2014).

Na podstawie wiedzy ogólnej i praktyki klinicznej stwierdza się, że zespół policystycznych jajników przebiega z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z: otyłością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i innymi.

Doniesienia w piśmiennictwie potwierdzają, że stężenie omentyny jest niższe m.in. u pacjentów z otyłością, insulinoopornością, zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2, w stosunku

do stężenia u osób zdrowych (Zhang et al. 2014). Z kolei wzrost stężenia omentyny wykazano u dziewcząt z nadciśnieniem psychicznym oraz w niektórych chorobach nowotworowych (Szydło i in. 2016; Gołąbek i in. 2015).

Omentyna (nazywana również intelektyną-1) to adipocytokina wydzielana przez tkankę tłuszczową trzewną. Jej stężenie jest 20-krotnie wyższe w tkance tłuszczowej trzewnej, niż w tkance tłuszczowej podskórnej (Szydło i in. 2016).

Funkcje biologiczne omentyny

Badania naukowe wykazały, że omentyna zwiększa insulinowrażliwość poprzez zwiększenie wychwyty glukozy w adipocytach, hepatocytach oraz miocytach (Kiluk i in. 2017). W badaniu Elsaid i in. wykazano silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem omentyny a stężeniem insuliny na czczo oraz wskaźnikiem HOMA-IR u otyłych osób z cukrzycą typu 2 (Elsaid et al. 2018). Z kolei u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby wraz z obniżeniem się stężenia omentyny, wzrastało stężenie glukozy na czczo (Aliasghari et al. 2018).

Omentyna wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez obniżenie ekspresji białka C-reaktywnego (CRP), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B) (Korek i in. 2015).

Ponadto, wykazano związek pomiędzy stężeniem omentyny, a ciśnieniem skurczowym. Wcześniejsze badania na zwierzętach wskazały, że omentyna oddziałuje korzystnie na funkcje śródbłonna naczyniowego i zapobiega wzrostowi ciśnienia tętniczego u szczurów, poprzez zwiększenie syntezy NO, i w konsekwencji pozytywny wpływ na relaksację naczyń (Aliasghari et al. 2018; Elsaid et al. 2018).

Celem autorów opracowania jest przegląd aktualnego piśmiennictwa w kontekście znaczenia omentyny w ocenie ryzyka wystąpienia chorób dietozależnych (należących do grupy przewlekłych schorzeń metabolicznych) u pacjentek z PCO-S.

Analizą objęto artykuły w języku polskim i angielskim, opublikowane w latach 2006 – 2019, o tematyce zgodnej z tytułem pracy. Dokonano przeglądu piśmiennictwa w bazach PubMed i The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) poprzez słowa kluczowe: polycystic ovary syndrome (PCO-S, zespół policystycznych jajników), omentin (omentyna), adipokine (adipokina), adipocytokine (adipocytokina), metabolic syndrome (zespół metaboliczny), cardiovascular disease (choroby układu sercowo-naczyniowego), cancer (rak). Baza objęta analizą obejmowała 126 publikacji.

2. Stężenie omentyny a zespół metaboliczny

Zgodnie z definicją, zespół metaboliczny (*metabolic syndrome* – MS) to współwystępowanie powiązanych ze sobą czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2.

Kryteria diagnostyczne rozpoznawania zespołu metabolicznego, które zostały sprecyzowane w 2005 roku przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation* – IDF), zostały przedstawione w Tabeli 1.

Tab. 1 Kryteria ZM sprecyzowane przez IDF (opracowanie własne na podstawie Pacholczyk i in 2008).

występowanie otyłości centralnej	u kobiet obwód talii więcej niż 80 cm
	u mężczyzn obwód talii więcej niż 94 cm
i występowanie co najmniej 2 z 4 czynników	
stężenie trójglicerydów	powyżej lub równe 150 mg/dL
stężenie cholesterolu frakcji HDL	u kobiet mniej niż 50 mg/dL
	u mężczyzn mniej niż 40 mg/dL
wartość ciśnienia tętniczego krwi	skurczowego powyżej lub równa 130 mmHg
	rozkurczowego powyżej lub równa 85 mmHg
stężenie glukozy na czczo	powyżej lub równe 100 mg/dL

Omentynie przypisuje się pełnienie funkcji ochronnej przed rozwojem zaburzeń metabolicznych współwystępujących z otyłością (Olszanecka-Glinianowicz i in. 2009). W badaniu Mierzwickiej i in. wskazano na częstsze występowanie zaburzeń węglowodanowych w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy u pacjentek z PCO-S w porównaniu do kobiet zdrowych, co znajduje swoje odzwierciedlenie w obniżonym stężeniu omentyny w surowicy krwi tych pacjentek – poniżej 900 ng/dL (Szydło i in. 2016; Mierzwicka i in. 2016).

Van de Voorde et al. stwierdzili, że wraz ze wzrostem stężenia omentyny, obniża się skurczowe ciśnienie krwi, co zgodnie z artykułem Kiluk i in. jest skutkiem działania rozszerzającego omentyny na światła naczyń krwionośnych (efekt wazodylatacyjny) (Van de Voorde et al. 2013; Kiluk i in. 2017). Tymczasem w doniesieniu Zieleń-Zynek i in. wykazano zwiększone ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego oraz stosunkowo niskie stężenie omentyny – 261 ng/dL w grupie badanych pacjentek z PCO-S, a także zaobserwowano występowanie ujemnej silnej korelacji ($p < 0,05$, $r = -0,6$) pomiędzy stężeniem omentyny a wartością ciśnienia rozkurczowego u tych pacjentek (Zieleń-Zynek i in. 2019). W badaniu na szczurach wykazano, że podawanie dootrzewnowo omentyny w dawce 8 μg przez okres 14 dni spowodowało między innymi obniżenie ciśnienia krwi u tych zwierząt, co może wskazywać na działanie hipotensyjne omentyny (Brunetti et al. 2014).

Guvenc et al. w badaniu oceniającym stężenie wybranych adipokina u 40 pacjentek z zespołem policystycznych jajników dowiedli, iż stężenie cholesterolu frakcji HDL było istotnie statystycznie niższe ($p = 0,001$) u kobiet chorujących na PCO-S z nadwagą, w porównaniu do kobiet z PCO-S charakteryzujących się prawidłową masą ciała. Nie wykazano natomiast istotnie statystycznej różnicy dla stężenia trójglicerydów zarówno pomiędzy pacjentkami chorującymi na PCO-S z nadwagą a kobietami z PCO-S o prawidłowej masie ciała, jak i pomiędzy pacjentkami z PCO-S a kobietami zdrowymi (grupa kontrolna – 30 zdrowych kobiet). Nie wykazano występowania istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniem omentyny a wartościami parametrów gospodarki lipidowej u badanych pacjentek z PCO-S (Guvenc et al. 2016).

W badaniu oceniającym ryzyko zespołu metabolicznego w PCO-S z 2018 roku, średnia wartość obwodu talii w grupie 43 badanych z PCO-S wynosiła 90,7 cm, co wskazuje na występowanie otyłości centralnej u tych kobiet (Zieleń-Zynek i in. 2018). Z kolei Liu et al. odnotowali, że wraz ze wzrostem wartości wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index* – BMI) oraz obwodu talii, w badanej populacji malało stężenie omentyny (Liu et al. 2011). W badaniu Yang et al. stwierdzono zmniejszone stężenie omentyny wśród 153 kobiet z PCO-S charakteryzujących się prawidłową masą ciała ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) w porównaniu do grupy kontrolnej, składającej się ze 114 zdrowych kobiet (Yang et al. 2015).

Zaburzenia prawidłowych procesów metabolicznych w organizmie, przebiegające z otyłością, i będące bezpośrednią przyczyną występowania zespołu metabolicznego, biorą znaczący udział w patogenezie zespołu policystycznych jajników (Kiluk i in. 2017). Wykazano zmniejszone stężenie omentyny w surowicy i podskórnej tkance tłuszczowej wśród pacjentów z ZM w porównaniu do osób zdrowych (Bremer et al. 2013).

3. Stężenie omentyny a choroby układu sercowo-naczyniowego

Według obecnie obowiązujących danych Europejskiego Urzędu Statystycznego (*European Statistical Office* - Eurostat) z 2015 roku, najczęstszymi przyczynami zgonu w Unii Europejskiej są choroby układu krążenia, w skład których wchodzi, między innymi: miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze i przewlekła niewydolność żylna (Eurostat 2018).

W polskiej praktyce klinicznej, do przesiewowej oceny 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego (*Systemic COronary Risk Evaluation* – SCORE), stosuje się wzorcową kartę PolSCORE 2015, która bierze pod uwagę: płeć, wiek, stężenie cholesterolu całkowitego (*Total Cholesterol* – TC) lub stosunek stężenia TC do stężenia cholesterolu frakcji HDL, wartość skurczowego ciśnienia krwi oraz palenie tytoniu u osób bez rozpoznanych chorób (Jankowski i in. 2015; Nowe Wytyczne ESC 2016).

Badania naukowe potwierdzają występowanie zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w zespole policystycznych jajników. Dysfunkcja śródbłonna naczyń,

insulinooporność oraz wczesna przedkliniczna postać miażdżycy są ściśle związane z zaburzeniami metabolicznymi w PCO-S i są uważane za pośrednią przyczynę miażdżycy w PCO-S.

Ponad połowa pacjentek z PCO-S choruje na otyłość przebiegającą ze zwiększoną akumulacją tkanki tłuszczowej trzewnej, która pełni funkcję wewnątrzwydzielniczą, uwalniając wiele substancji aktywnych metabolicznie – adipocytokin (m.in. omentyny, leptyny, rezystyny, apelinu i in.), które z kolei mają zasadniczy wpływ na patomechanizm IO oraz miażdżycy (Bajuk-Studen et al. 2009).

Onur et al. wykazali obniżone stężenie omentyny u pacjentów z miażdżycą, z kolei Kataoka et al. u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową. (Onur et al. 2014; Kataoka et al. 2014). Zgodnie z badaniami Uemura et al., jedną z funkcji omentyny jest hamowanie rozrostu mięśniówki gładkiej naczyń, spowodowanego uszkodzeniami, co może przyczynić się do prewencji procesu miażdżycowego u kobiet z PCO-S narażonych na jego rozwój (Uemur et al. 2015). Podobnie Zhong et al., w swoich badaniach wykazali, że omentyna stymuluje produkcję tlenków azotu przez śródbłonek, hamuje postępowanie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz wydzielanie kacheksyny, a także znosi przyleganie monocytów do komórek śródbłonka, co potwierdza jej antyaterogenne działanie (Zhong et al. 2012).

Najnowsze doniesienia wskazują na występowanie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniami omentyny a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (Liu et al. 2011). W badaniu Zhou et al. powiązано większą ekspresję omentyny z lepiej rozwiniętym krążeniem wieńcowym (Zhou et al. 2017).

Zgodnie z obecnie dostępnym piśmiennictwem, stężenie omentyny w osoczu może być markerem funkcji śródbłonka w badanych populacjach (Moreno-Navarette et al. 2011). Ze względu na brak danych z udziałem pacjentek z PCO-S, istnieje potrzeba przeprowadzenia badań w tym zakresie, w związku ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie tych kobiet.

4. Stężenie omentyny a choroby nowotworowe

Zespół policystycznych jajników wiąże się nie tylko z zaburzeniami płodności, stanowi również ryzyko powikłań metabolicznych, takich jak: dyslipidemia, otyłość, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2, które poprzez korelację ze zmianami w śródbłonku naczyń oraz czynnikami stanu zapalnego, występującymi u kobiet z PCO-S, implikują kolejne zaburzenia prowadzące do zwiększenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów dietozależnych, w tej grupie kobiet (Coviello et al. 2006).

Na podstawie najnowszych sprawozdań Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer - IARC*) przewiduje się, że roczna liczba przypadków nowotworów złośliwych wzrośnie z 14 milionów w 2012 roku do 22 milionów w ciągu kolejnych 20 lat (IARC 2018).

Nowotwory złośliwe w Polsce są drugą (po chorobach układu krążenia), pod względem częstości występowania, przyczyną śmierci (Wojciechowska i in. 2012).

Zgodnie z definicją Willisa, nowotwór to nieprawidłowa tkanka, która rozrasta się nadmiernie i w sposób nieskoordynowany z tkankami właściwymi, ze względu na niepohamowane namnażanie się komórek, nieustające po wyeliminowaniu czynnika predysponującego do procesu ich rozwoju (Żółtkowska i in. 2014).

Wykazano występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem omentyny a masą nowotworów dietozależnych, takich jak nowotwory: prostaty, wątroby i trzustki. Pacjenci z chorobami nowotworowymi charakteryzowali się wyższym stężeniem omentyny w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych, w przeciwieństwie do pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (Zhang et al. 2013; Uyeturk et al. 2014; Karabulut et al. 2016).

Badania Fazeli et al. potwierdziły wyższe stężenie omentyny u pacjentów z rakiem okrężnicy – 20100 ng/dL w porównaniu do osób zdrowych – 900 ng/dL, co może być spowodowane stymulacją przez omentynę progresji choroby nowotworowej poprzez szlak sygnalizacji serynowo-treoninowej kinazy białkowej – Akt, która pełni istotną funkcję w regulacji: wzrostu, metabolizmu, przeżycia i proliferacji komórek (m.in. osteoblastów) (Fazeli et al. 2013; Krześlak i in. 2010; Wu et al. 2013).

Istnieje prawdopodobieństwo, że wzrost stężenia omentyny u chorych na nowotwory może stanowić mechanizm obronny organizmu zwrócony przeciwko komórkom nowotworowym (Fazeli et al. 2013).

Zgodnie z powyższymi doniesieniami naukowymi, stężenie omentyny może służyć w ocenie ryzyka nowotworów dietozależnych u pacjentek z PCO-S, które ze względu na zaburzenia hormonalne oraz występowanie przewlekłego stanu zapalnego, są narażone na ich rozwój. Należy podjąć działania w kierunku dokładniejszego zbadania tego zjawiska, ze względu na heterogeniczność podłoża molekularnego wyodrębnionych nowotworów.

5. Podsumowanie

- A. Stężenie omentyny może być wykorzystane, jako narzędzie do oceny ryzyka zespołu metabolicznego u pacjentek z PCO-S. Obniżone stężenie tej adipocytokiny w surowicy i podskórnej tkance tłuszczowej może sugerować występowanie ZM w grupie tych kobiet.
- B. W związku z często obserwowaną otyłością u pacjentek z PCO-S, która jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, warto zauważyć, że wysokie stężenie omentyny pozytywnie wpływa na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego.
- C. Znacznie podwyższone stężenie omentyny u chorych na nowotwory może przysłużyć się do wykorzystania stężenia tej adipocytokiny jako biologicznego markera rozwoju i nasilenia choroby nowotworowej również u pacjentek z PCO-S, które znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka.

Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań, z udziałem większej liczby badanych, wśród pacjentek z PCO-S, ze względu na brak wystarczającej liczby doniesień i prac badawczych, w celu potwierdzenia i/lub wykazania funkcji omentyny w grupie kobiet z PCO-S.

6. Literatura

- Aliasghari F, Izadi A, Jabbari M et al. (2018) Are Vaspin and Omentin-1 Related to Insulin Resistance, Blood Pressure and Inflammation in NAFLD Patients? *J Med Biochem* 37(4): 470 – 475.
- Bajuk-Studen K, Preželj J, Kocjan T et al. (2009) Mechanisms of cardiovascular disease risks in women with polycystic ovary syndrome. *Zdrav Vestn* 78: 129 – 35.
- Bremer AA, Jialal I (2013) Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes* 393192.
- Brunetti L, Leone S, Orlando G et al. (2014) Hypotensive effects of omentin-1 related to increased adiponectin and decreased interleukin-6 in intra-thoracic pericardial adipose tissue. *Pharmacol Rep* 66(6): 991 – 995.
- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A et al. (2006) Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of the Metabolic Syndrome Associated with Increasing Androgen Levels Independent of Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2, 1): 492 – 497.
- Drosdzol-Cop A, Siodło-Stawowy A, Sajdak D i in. (2014) Rozpoznawanie zespołu policystycznych jajników u dziewcząt. *Ginekol Pol* 85:145 – 148.
- Elsaid NH, Sadik NA, Ahmed NR et al. (2018) Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control, insulin resistance and metabolic parameters. *J Clin Transl Endocrinol* 13:14 – 19.
- European Society of Cardiology – ESC (2016) Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol* 74(9): 821 – 936.
- Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S et al. (2013) Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine* 62:81 – 85.
- Gołąbek K, Ostrowska Z, Ziora K i in. (2015) Association between omentin-1, bone metabolism markers, and cytokines of the RANKL/RANK/OPG system in girls with anorexia nervosa. *Endokrynol Pol* 66(6): 514 – 520.

- Guvenc Y, Var A, Goker A et al. (2016) Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 0(0): 1 – 10.
- Karabulut S, Afsar CU, Karabulut M et al. (2016) Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BBA Clin* 6: 138 – 142.
- Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K et al. (2014): Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase - and Akt-dependent mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 63: 2722 – 2733.
- International Agency for Research on Cancer – IARC. World Health Organization (2018) Global Cancer Observatory, dostęp online: <http://gco.iarc.fr/>
- Kiluk P, Baran A, Flisiak I (2017) Role of omentin and vaspin in metabolic diseases in association with psoriasis. *Dermatol Rev* 104(5): 519 – 528.
- Korek E, Krauss H (2015) Nowe adipokiny o potencjalnym znaczeniu w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych. *Postępy Hig Med Dosw* 69: 799 – 810.
- Krześlak A (2010) Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów. *Postępy Hig Med Dosw* 64: 490 – 503.
- Liu R, Wang X, Bu P (2011) Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 93: 21 – 25.
- Mierzwicka A, Bolanowski M (2016) Nowe peptydy odgrywające rolę w zaburzeniach metabolicznych. *Postępy Hig Med Dosw* 70: 881 – 886.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro et al. (2011) Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity* 19: 1552 – 1559.
- Olszanecka - Glinianowicz M, Kocelak P, Orlik B i in. (2009) Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 5(4): 234 – 244.
- Onur I, Oz F, Yildiz S et al. (2014) A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor for peripheral arterial disease. *Int Angiol* 33: 455 – 460.
- Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J (2008) Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. *Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Hig Med Dosw* 62: 530 – 542.
- Statistics Explained (2018) Causes of death statistisc. Eurostat, dostęp online: <https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/>
- Szydło B, Kiczmer P, Świętochowska E i in. (2016) Rola omentyny i chemeryny w zespole metabolicznym i chorobach nowotworowych. *Postępy Hig Med. Dosw* 70: 844 – 849.
- Uemura Y, Shibata R, Kanemura N et al (2015) Adipose-derived protein omentin prevents neointimal formation after arterial injury. *FASEB J* 29: 141 – 151.
- Wu SS, Liang QH, Liu Y (2013) Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int J Endocrinol* 368970.
- Uyeturk U, Alcelik A, Aktas G et al. (2014) Post-treatment plasma omentin levels in patients with stage III colon carcinoma. *J BUON* 19: 681 – 685.
- Uyeturk U, Sarici H, Kin Tekce B et al. (2014) Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Med Oncol* 31: 923.
- Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens Ch et al. (2013) Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism* 62(11): 1513 – 1521.
- Wang R, Mol BW (2017) The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod* 32 (2,1): 261 – 264.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W (2012) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Bartuś S i in. (2015) Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Pol* 73(10): 958 – 961.
- Yang HY, Ma Y, Lu XH et al. (2015) The correlation of plasma omentin-1 with insulin resistance in non-obese polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol* 76: 620 – 627.

- Zhang YY, Zhou LM. (2013) Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol* 698: 137 – 144.
- Zhang Q, Zhu L, Zheng M et al. (2014) Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol* 75: 171 – 175.
- Zhong X, Li X, Liu F et al. (2012) Omentin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 425: 401 – 406.
- Zhou JP, Tong XY, Zhu LP et al. (2017) Plasma omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *Atheroscler Thromb*, DOI: 10.5551/jat.37440
- Zieleń-Zynek I, Kowalska J, Pyka B (2018) *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu VIII*: 192 – 200.
- Zieleń-Zynek I, Kowalska J, Nowak J et al. (2019) The role of omentin in inflammation and metabolic syndrome risk assessment in women with PCO-S. *Endocrine Abstracts* 63 P1119, DOI: 10.1530/endoabs.63.P1119
- Żółtkowska K, Sobczak M (2014) Perspektywy wykorzystania polimerowych nośników epidokсорubicyny i cyklofosfamidu w terapii nowotworów. *Polim Med* 44(1): 51 – 62.

23. Postępowanie żywieniowe w insulinooporności

Nutrition proceedings in insulin resistance

Joanna Kowalska⁽¹⁾, Iwona Zielen–Zynek⁽¹⁾, Agnieszka-Będkowska-Szczepańska⁽²⁾, Katarzyna Bielak⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych Katedry Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Oddział Endokrynologii Piekarskie Centrum Medyczne, Piekary Śląskie
Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Barbara Zubelewicz-Szkodzińska

Joanna Kowalska: joanna.kowalska@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: hiperinsulinizm, endokrynopatie, dieta śródziemnomorska, otyłość brzuszna

Streszczenie

Insulinooporność to stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy. Zjawisko insulinooporności może towarzyszyć m.in. upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, hipercholesterolemii, otyłości. Insulinooporność zauważa się również w przebiegu chorób układu wewnętrzwydzielniczego. Według piśmiennictwa zjawisko insulinooporności występuje nawet u 50% pacjentek ze zdiagnozowanym PCO-S (tzw. fenotyp metaboliczny PCO-S), powstając poprzez wewnętrzkomórkowe zaburzenia dróg sygnalizacyjnych działania insuliny (insulinooporność postreceptorowa).

Insulinooporność mogą powodować zaburzenia: wydzielania kortyzolu, glukagonu, hormonu wzrostu, tyroksyny i innych hormonów działających antagonistycznie do insuliny. Celem dietoterapii w insulinooporności jest uzyskanie normoglikemii, normoinsulinemii oraz normolipidemii. Odpowiednio zbilansowana dieta w połączeniu z aktywnością fizyczną i indywidualnie dobraną farmakoterapią prowadzi do zmniejszenia insulinooporności. Zgodnie z piśmiennictwem, dietą zalecaną w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności, jest dieta śródziemnomorska, w której zwraca się szczególną uwagę na kulturę jedzenia, produkty lokalne, sezonowe, a także ograniczenie spożycia mięsa czerwonego, zwiększenie spożycia ryb i owoców morza, ograniczenie spożywania alkoholu.

1. Wstęp

Insulinooporność to stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy. Wyróżnia się insulinooporność przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Insulinooporność przedreceptorowa może wynikać z nieprawidłowej budowy cząsteczki insuliny, bądź z obecności w surowicy substancji działających antagonistycznie do insuliny (kortyzol, glukagon, hormon wzrostu i inne). Z kolei insulinooporność receptorowa spowodowana jest najczęściej zmniejszeniem liczby receptorów insulinowych lub ich powinowactwa do insuliny. Za insulinooporność postreceptorową odpowiedzialne są zaburzenia szlaków sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego, nieprawidłowa budowa lub działanie transporterów glukozy do komórki, a także nasilona lipoliza. Złotym standardem w ocenie insulinooporności jest euglikemiczna klamra metaboliczna. Ze względu na wysoką inwazyjność badania, a także koszt i nakład pracy personelu medycznego, obecnie szerokie zastosowanie znajduje matematyczny model oceny insulinooporności HOMA (*H*OMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT). W modelu tym wykorzystuje się stężenie glukozy i insuliny na czczo, obliczając, na podstawie formuły, wskaźnik HOMA-IR (*H*OMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT – *I*NSULIN RESISTANCE) (Płaczkowska i in. 2017; Rogowicz-Frontczak i in. 2017). Zjawisko insulinooporności może towarzyszyć m.in.: upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, hipercholesterolemii, otyłości. Zmiany wrażliwości na insulinę zauważa się również w chorobach układu wewnętrzwydzielniczego. Insulinooporność prowadząca do hiperinsulinemii mogą powodować: kortyzol, glukagon, hormon

wzrostu, tyroksyna i inne hormony działające antagonistycznie do insuliny (Rogowicz-Frontczak i in. 2017).

2. Opis zagadnienia

2.1 Insulinooporność w wybranych endokrynopatiach

Insulinooporność w zespole policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCO-S, *Polycystic Ovary Syndrome*) jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii, diagnozowanych u młodych kobiet na podstawie kryteriów Rotterdamskich, do których zalicza się kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu, brak lub rzadkie występowanie owulacji, obraz policystycznych jajników w USG (Wang et al. 2017; Drosdzol-Cop i in. 2014). Badania naukowe dowodzą, że PCO-S zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki lipidowej, a także węglowodanowej, w tym insulinooporność (Pundir et al. 2017; Brończyk-Puzoń i in. 2018). Według piśmiennictwa zjawisko insulinooporności występuje nawet u 50% pacjentek ze zdiagnozowanym PCO-S (tzw. fenotyp metaboliczny PCO-S), powstając poprzez wewnątrzkomórkowe zaburzenia dróg sygnalizacyjnych działania insuliny (insulinooporność postreceptorowa) (Kuligowska-Jakubowska i in. 2012). Hiperinsulinizm, będący skutkiem insulinooporności, powoduje u pacjentek kaskadę niepożądanych reakcji, w tym wzrost aktywności osi przysadka-podwzgórze-nadnercza, obniżoną syntezę SHBG i tym samym zwiększenie stężenia wolnego testosteronu, zahamowanie owulacji (Rogowicz-Frontczak i in. 2017). W badaniu z udziałem 378 kobiet z PCO-S stan przedcukrzycowy stwierdzono u 31,5%, cukrzyce u 8,7% badanych kobiet. W badanej grupie wraz ze wzrostem wskaźnika FAI obniżała się insulinooporność oceniona na podstawie wskaźnika HOMA-IR (Zhang et al. 2018). Z kolei Stovall et al. w badaniu z udziałem pacjentek z PCO-S wykazali insulinooporność tylko w grupie kobiet z BMI ≥ 25 (Stovall et al. 2011).

Insulinooporność w Zespole Cushinga

Zespół Cushinga (ZC) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów. Etiologicznie Zespół Cushinga dzielimy na endogenny i egzogenny. W obrębie endogennego Zespołu Cushinga wyróżnia się ACTH-niezależny ZC, który stanowi 15-20 % wszystkich przypadków endogennego ZC, a także ACTH-zależny ZC (najczęściej spowodowany przez nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę). Endogenny ZC spowodowany jest leczeniem glikokortykosteroidami (Szczeklik 2005). U pacjentów z Zespołem Cushinga, częściej niż w populacji osób zdrowych dochodzi do zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności. Cukrzyca występuje nawet u 50% pacjentów z ZC, nieprawidłowa tolerancja glukozy nawet u 60%. Nadmiar glikokortykosteroidów, zwiększając aktywność enzymów szlaku glukoneogenezy, zwiększa wątrobową produkcję glukozy. Ponadto glikokortykosteroidy wpływają na syntezę i gromadzenie glikogenu w wątrobie, a także nasilają lipolizę. Wymienione mechanizmy w konsekwencji prowadzą do powstania insulinooporności (Pisarczyk-Wiza i in. 2014).

2.2 Insulinooporność w nadczynności tarczycy

Zgodnie z definicją, nadczynność tarczycy (hipertyreoza) to zwiększenie wydzielania hormonów tarczycy przekraczające aktualne zapotrzebowanie tkankowe. Wyróżnia się jawną i subkliniczną nadczynność tarczycy. Jawna nadczynność tarczycy jest to zespół objawów wywołanych przez nadmiar hormonów tarczycy i przebiega z podwyższonym stężeniem wolnych hormonów tarczycy w surowicy. Subkliniczna (utajona) nadczynność tarczycy jest bezobjawowa lub wywołuje dyskretne objawy. Nie obserwuje się podwyższonego stężenia wolnych hormonów tarczycy w przebiegu nadczynności subklinicznej (Szczeklik 2005). Hipertyreoza zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Nadmiar hormonów tarczycy prowadzi do nasilenia glukoneogenezy, a także do wzmoczonego wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obwodowej wrażliwości tkanek na insulinę oraz do zaburzeń wydzielania insuliny (Tarnowska i in. 2017).

2.3 Insulinooporność w otyłości

Otyłość definiuje się jako wieloczynnikową przewlekłą chorobę zapalną wynikającą z długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego, w którym uczestniczą czynniki genetyczne i środowiskowe (Adamek i in. 2017). Zgodnie z piśmiennictwem, nadmiar tkanki tłuszczowej (zwłaszcza wisceralnej) jest niezależnym czynnikiem ryzyka insulinooporności. Czynność wewnątrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej wpływa między innymi na gospodarkę lipidową oraz węglowodanową organizmu. Nadmiar adipocytokin produkowanych i wydzielanych przez tkankę tłuszczową może powodować insulinooporność (Aristizabal et al. 2019; Lachowicz K i in. 2016). Insulinooporność w otyłości występuje na poziomie receptorowym i postreceptorowym. Jednym z mechanizmów prowadzących do powstania insulinooporności u osób otyłych jest upośledzenie działania insuliny w komórkach wątroby, mięśnia sercowego oraz w komórkach tłuszczowych, spowodowane zwiększonym wydzielaniem adipocytokin (m.in. TNF- α , rezystyna, IL-6). Kolejnym mechanizmem powstawania insulinooporności jest zmniejszenie ilości receptorów insulinowych, a także ich powinowactwa do insuliny (Górska i in. 2015; Lachowicz i in. 2016). Leczenie insulinooporności powinno być wieloczynnikowe i, obok farmakoterapii, obejmować leczenie żywieniowe oraz regularną aktywność fizyczną dostosowaną do stanu zdrowia i możliwości pacjenta.

3. Przegląd literatury

3.1 Postępowanie żywieniowe w insulinooporności

Celem dietoterapii w insulinooporności jest uzyskanie normoglikemii, normoinsulinemii oraz normolipidemii. Odpowiednio zbilansowana dieta w połączeniu z aktywnością fizyczną i indywidualnie dobraną farmakoterapią prowadzi do zmniejszenia insulinooporności (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2019).

Badania naukowe wykazały, że u pacjentów z nadmierną masą ciała, a także otyłością brzuszną, dieta redukcyjna i zmniejszenie masy ciała zwiększają insulinooporność (Prodhan et al. 2019).

U pacjentów z insulinoopornością zaleca się redukcję masy ciała o 5-10% w ciągu roku, aż do osiągnięcia prawidłowej masy ciała i prawidłowej zawartości tkanki tłuszczowej (zwłaszcza wisceralnej) uwzględniającej wiek, płeć i indywidualną zawartość masy mięśniowej (Napiórkowska i in. 2017). Dieta redukcyjna prowadząca do obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej prowadzi m.in. do obniżenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, a także cytokin prozapalnych w surowicy, a co za tym idzie do zwiększenia insulinooporności.

U pacjentów z insulinoopornością ważny jest dzienny rozkład posiłków. Aby uzyskać prawidłowe stężenie glukozy i insuliny, posiłki powinny być spożywane regularnie, o stałych porach. Zaleca się, aby przerwy między posiłkami nie były krótsze, niż 3, ani dłuższe niż 4 godziny (Baranik i in. 2011).

3.2 Dieta śródziemnomorska

Zgodnie z piśmiennictwem, dietą zalecaną w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności jest dieta śródziemnomorska (Ahmad et al. 2018; Baratta et al. 2017; Ostrowska i in. 2013).

Terminem „dieta śródziemnomorska” określa się sposób odżywiania się charakterystyczny dla mieszkańców Basenu Morza Śródziemnego. W diecie śródziemnomorskiej dużą uwagę poświęca się kulturze jedzenia i celebrowaniu posiłków. Zaleca się spożywanie produktów jak najmniej przetworzonych, lokalnych, sezonowych, a także ograniczenie spożycia mięsa czerwonego, zwiększenie spożycia ryb i owoców morza, ograniczenie spożywania alkoholu (Chudzińska i in. 2018).

3.3 Warzywa i owoce

W piramidzie diety śródziemnomorskiej, w codziennej racji pokarmowej, zaleca się przynajmniej dwie lub więcej porcji warzyw oraz do dwóch porcji owoców, najlepiej o zróżnicowanej barwie i teksturze. Mogą być zarówno ugotowane, jak i surowe, najważniejsze, żeby były to produkty lokalne i sezonowe.

Warzywa i owoce są źródłem witamin antyoksydacyjnych, składników mineralnych, błonnika pokarmowego, dzięki czemu, regularnie spożywane, zmniejszają ryzyko wystąpienia przewlekłych schorzeń metabolicznych. Ponadto wpływają korzystnie na obniżenie wartości kalorycznej posiłków oraz zwiększają uczucie sytości.

3.4 Produkty pełnoziarniste

Wraz z warzywami i owocami, na tym samym piętrze piramidy, uwzględniono produkty zawierające węglowodany złożone. Zalecane są: pieczywo, ryż, makaron, a także płatki pełnoziarniste, o wysokiej zawartości frakcji błonnika nierozpuszczalnego w wodzie.

3.5 Orzechy, oleje, produkty mleczne

W codziennej racji pokarmowej w diecie śródziemnomorskiej nie powinno zabraknąć orzechów, oliwek oraz oliwy (która jest zalecana jako dodatek do wszystkich głównych posiłków w ciągu dnia). Ponadto zaleca się spożywać każdego dnia dwie porcje produktów mlecznych o granicznej zawartości tłuszczu oraz zioła i przyprawy, które pozwalają ograniczyć spożycie soli.

3.6 Produkty białkowe

W tygodniu zalecane jest spożycie dwóch lub więcej porcji ryb lub owoców morza, ponadto dwóch lub więcej porcji roślin strączkowych, od dwóch do czterech porcji jaj i na końcu maksymalnie dwie porcje białego mięsa.

Ponadto zaleca się ograniczenie spożycia ziemniaków maksymalnie do trzech porcji, z kolei czerwonego mięsa poniżej dwóch porcji tygodniowo. U szczytu piramidy widnieją słodycze, których nie powinno się spożywać więcej, niż dwie porcje na tydzień.

W trwającym dwa lata badaniu DIRECT (*Dietary Internation Randomized Controled Trial*), z udziałem 322 otyłych osób, wykazano wyższość diety śródziemnomorskiej nad dietą niskowęglowodanową oraz niskotłuszczową, w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej (Ben-Avraham et al. 2009). Uczestników badania podzielono na trzy grupy: pierwsza stosowała dietę niskotłuszczową, druga – niskowęglowodanową, trzecia- śródziemnomorską. Po 24 miesiącach wykazano wzrost stężenia glukozy u pacjentów na diecie niskotłuszczowej, z kolei obniżenie stężenia glukozy u pacjentów stosujących dietę śródziemnomorską. Podobne wyniki uzyskano oznaczając stężenie insuliny. Obniżone stężenie hemoglobiny glikowanej zaobserwowano we wszystkich badanych grupach.

Z kolei badania kohortowe, przeprowadzone z udziałem ponad 36 tysięcy kobiet, w ciągu 8 lat, wykazały związek pomiędzy zwiększeniem ilości tłustych ryb w diecie (charakterystyczne dla diety śródziemnomorskiej), a mniejszą częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca (Superko et al. 2014).

U podstawy piramidy diety śródziemnomorskiej uwzględniono również aktywność fizyczną. Badania naukowe potwierdzają pozytywny wpływ regularnego wysiłku fizycznego na gospodarkę węglowodanową oraz zwiększenie insulinowrażliwości. Efekt ten spowodowany jest m.in. poprzez pobudzenie szlaku sygnałowego dla insuliny w mięśniach szkieletowych, a także pobudzenie wychwytu glukozy w komórkach obwodowych przez transporter GLUT-4. W badaniu Afag et al. (Afag et al. 2019), z udziałem 683 osób z Europy i Południowej Azji, wykazano związek pomiędzy aktywnością fizyczną a gospodarką węglowodanową. U badanych osób wraz ze wzrostem całkowitej tygodniowej aktywności obniżało się stężenie glukozy w surowicy, a także wartość wskaźnika HOMA-IR. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z zespołem metabolicznym (Tan J et al. 2019), u których wprowadzono aktywność fizyczną (trwającą odpowiednio 15, 30, 45 lub 60 minut, w zależności od grupy) cztery razy w tygodniu, przez trzy miesiące. Zaobserwowano poprawę insulinowrażliwości we wszystkich grupach, jednak najlepsze rezultaty uzyskano w grupie z aktywnością fizyczną trwającą 60 minut.

Z kolei w Polsce, w profilaktyce i leczeniu zespołu metabolicznego, a także insulinooporności, Tatoń i Bernas zalecają normalizację masy ciała i zmniejszenie udziału tłuszczów w diecie poniżej 30% dobowego zapotrzebowania energetycznego, w tym przynajmniej 10%

powinny stanowić jednonienasycone kwasy tłuszczowe (oliwa, olej rzepakowy, olej słonecznikowy). Ponadto, należy unikać spożywania produktów o $IG > 70$ oraz produktów i napojów z dodatkiem cukru, a także alkoholu. Błonnik pokarmowy zalecany jest w ilości przynajmniej 30 g na dobę. Powinno się zadbać o codzienną aktywność fizyczną trwającą od 30 do 45 minut dziennie, z przyspieszeniem tętna do 100 uderzeń na minutę (Tatoń i in. 2008).

4. Podsumowanie

Leczenie insulinooporności powinno być wielokierunkowe. Farmakoterapia powinna zostać wdrożona wraz ze zmianą nawyków żywieniowych i regularną aktywnością fizyczną dostosowaną do możliwości pacjenta. Postępowaniem żywieniowym zalecanym w insulinooporności, na podstawie wiedzy klinicznej, jest dieta śródziemnomorska. W żadnym z badań klinicznych, znanym autorom pracy, nie dostarczono dowodów świadczących o pogłębieniu insulinooporności u osób stosujących dietę śródziemnomorską.

5. Literatura

- Adamek B, Korzonek-Szlacheta I, Nowak J i in (2017) Dietoprofilaktyka chorób żywieniowozależnych. Wybrane zagadnienia. Część I. Pod redakcją: Barbary Zubelewicz-Szkodzińskiej Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Monografia naukowa: 15.
- Ahmad S, Moorthy MV, Demler O et al (2018) Assessment of Risk Factors and Biomarkers Associated With Risk of Cardiovascular Disease Among Women Consuming a Mediterranean Diet JAMA Netw Open 1(8).
- Aristizabal JC, Estrada-Restrepo A, Barona J et al. (2019) Waist-to-height ratio may be an alternative tool to the body mass index for identifying Colombian adolescents with cardiometabolic risk factors. Nutr Hosp 36(1): 96-101.
- Baranik A, Ostrowska L (2011) Praktyczne zalecenia dotyczące żywienia chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2(4):222-230.
- Baratta F, Pastori D Polimeni L et al. (2017) Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. Am J Gastroenterol. 112(12): 1832-1839.
- Ben-Avraham S., Harman-Boehm I, Schwarzfuchs et al. (2009) Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT), Diab. Res. Clin. Pract 2009; 86S: S41–S48.
- Brończyk Puzoń A, Koszowska A, Nowak J i in. (2018) Wpływ insulinooporności na stężenie wybranych parametrów biochemicznych w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników. Forum Zaburzeń Metabolicznych 9(1):45-51.
- Chudzińska M, Nartowicz M, Zukow W et al. (2018) Why the Mediterranean diet? Journal of Education, Health and Sport. 8(10):326-337.
- Droszol-Cop A, Siodło-Stawowy A, Sajdak D i wsp. (2014) Rozpoznawanie zespołu policystycznych jajników u dziewcząt. Ginekol Pol. 85:145-148.
- Górska M, Mjewska-Szczepanik M, Szczepanik M (2015) Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. Postępy Hig Med. Dosw. 69:1384-1404.
- Kuligowska-Jakubowska M, Dardzińska J, Rachoń D (2012) Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników (PCOS). Diabetologia kliniczna 1(5): 185 – 195.
- Lachowicz K, Pałkowska-Goździk E, Stachoń M (2016) Wpływ diety wysokotłuszczowej na działanie insuliny. Wybrane problemy dietoprofilaktyki i dietoterapii chorób przewlekłych. PTD: 7-19.
- Napiórkowska L, Franek E (2017) Insulinooporność a stan przedcukrzyowy. Post N Med. 2:84-88.
- Ostrowska L, Witczak K, Adamska E (2013) Effect of nutrition and atherogenic index on the occurrence and intensity of insulin resistance. Pol Arch Med Wewn. 123(6): 289-296.

- Pisarczyk-Wiza D, Ziennicka K, Budny B i in. (2014) Wpływ glikokortykosteroidów oraz polimorfizmów genu receptora glikokortykosteroidów na zaburzenia metabolizmu glukozy. *Diabetologia Kliniczna* 3(2): 69-78.
- Płaczkowska S, Kokot I, Pawlik Sobecka L i in. (2017) Analiza wskaźników HOMA1-IR, Matsudy oraz ISSI-2 w aspekcie cech zespołu metabolicznego i doustnego testu tolerancji glukozy u ludzi młodych. *Diagnostyka Laboratoryjna* 53(3): 131-138.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. *Diabetologia Praktyczna*. 5(1): 17-18.
- Prodhan U, Silvestre M, Christensen M et al. (2019) Differential Trajectories in Altered Insulin Sensitivity Following Weight Loss and Their Impact on Circulatory Amino Acids: Results from the PREVIEW: New Zealand Sub-study (OR27-07-19).
- Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P et al. (2017) Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 125(3): 299 – 308.
- Rogowicz-Frontczak A, Majchrzak A, Zozulińska-Ziółkiewicz D (2017) Insulin resistance in endocrine disorders – treatment options. *Endokrynol Pol.* 68(3):334-342.
- Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM (2011) Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Womens Health*. 20(1): 37-43.
- Superko H, Superko , Lundberg GP et al. (2014) Omega-3 Fatty Acid Blood Levels Clinical Significance Update. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 8:407-414.
- Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne* (2005) *Medycyna Praktyczna*: 1044, 1108.
- Tan J, Guo L (2019) Swimming intervention alleviates insulin resistance and chronic inflammation in metabolic syndrome. *Exp Ther Med.* 17(1):57-62.
- Tarnowska A, Walicka M, Franek E (2017) Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w endokrynopatiach. *Post N Med.* 30(2): 99-103.
- Tatoń J, Bernas M (2008) Zespół metaboliczny — kontrowersje wokół akademickiej debaty i realiów praktyki klinicznej. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 5: 13–26.
- Wang R, Mol BW (2017) The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Human Reproduction* 32 (2): 261 – 264.
- Zhang B, Wang J, Shen S et al. (2018) Association of Androgen Excess with Glucose Intolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BioMed Res Int* 1: 1-8.

24. Przygnębianie poporodowe - patologia, czy wariant prawidłowego przebiegu porodu?

Postpartum blues - pathology or form of proper course of the puerperium?

Rafał Ziemiński⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Adam Domagała⁽³⁾, Aleksandra Kołodyńska⁽⁴⁾, Kamil Szpiech⁽⁵⁾, Tomasz Gęca⁽¹⁾, Anna Kwaśniewska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Psychologii Stosowanej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾II Katedra i Klinika Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁵⁾Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Rafał Ziemiński: rafal.zieminski@gmail.com

Słowa kluczowe: Poród, postpartum blues, zaburzenia nastroju

Streszczenie

Przygnębianie poporodowe występujące w pierwszych tygodniach po porodzie to zjawisko, które według danych literaturowych może dotyczyć nawet ponad połowę populacji położnic. Biorąc pod uwagę tak częste jego występowanie, wątpliwość budzi zagadnienie, czy można w ogóle nazwać przygnębianie poporodowe zaburzeniem, czy też jest wariantem normalnego przebiegu porodu. Zjawisko to jest łagodnym i przejściowym stanem charakteryzującym się płaczliwością, zmiennością nastroju, lękiem, zmęczeniem, sennością, negatywnym myśleniem i obniżeniem nastroju. Etiologia jest wieloczynnikowa i obejmuje czynniki społeczne, psychologiczne, hormonalne, a także organizacyjne. Przygnębianie poporodowe najczęściej ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni, jednak jest poważnym wyzwaniem organizacyjnym

i medycznym dla personelu sprawującego opiekę nad pacjentką po porodzie, gdyż objawy mogą być bardzo dokuczliwe i obniżać jakość życia, a ponadto zjawisko to może maskować pierwsze objawy depresji, czy nawet psychozy poporodowej, które wymagają specjalistycznej opieki i leczenia farmakologicznego.

1. Wstęp

Ciąża i poród to jedne z najbardziej dynamicznych i emocjonujących przeżyć w życiu kobiety (Nagata i in. 2000). Przygnębianie poporodowe i depresja poporodowa to pojęcia dotyczące zaburzeń nastroju występujących w okresie porodu, które mogą przysporzyć wielu problemów (Stein 1980). Zagadnienie to jest często niedoceniane i niedoszacowywane, zaś pojęcie przygnębiania i depresji są często mylone ze sobą lub błędnie traktowane jako tożsame. W poniższym opracowaniu dokonaliśmy przeglądu najnowszej literatury przedmiotu aby różnicować zjawisko przygnębiania poporodowego od depresji, przyjrzeć się bliżej jego etiologii i patogenezie, a także podjąć próbę nakreślenia wyzwań, które czekają specjalistów opieki okołoporodowej w związku z wyżej wymienionym problemem. Metodę badawczą stanowiła analiza dostępnej literatury oraz analiza artykułów naukowych z bazy PubMed, Cochrane Library i Uptodate przeprowadzona w latach 2017-2019.

2. Opis zagadnienia

Przygnębienie poporodowe (PP, baby blues, maternity blues, postpartum blues) to łagodny i przejściowy stan pojawiający się w ciągu pierwszych kilku dni połoгу i charakteryzujący się płaczliwością, zmiennością nastroju, lękiem, zmęczeniem, sennością, negatywnym myśleniem i obniżeniem nastroju (Gonidakis i in. 2008). PP ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni (Henshaw 2003). Powyższe pojęcie należy odróżnić od depresji poporodowej, która jest poważnym stanem chorobowym pojawiającym się w ciągu kilku tygodni po porodzie i trwającym do kilku miesięcy, wymagającym wsparcia medycznego i leczenia farmakologicznego. Depresja poporodowa dotyka od 3 nawet do 25% położnic (wg większości autorów przedział ten zamyka się w granicach 10-15% (Gonidakis i in. 2008)) w ciągu pierwszego roku po porodzie (Nagata i in. 2000). Wg danych ze strony internetowej worldometers.info tylko w ciągu dwóch pierwszych miesięcy roku 2019 na świecie odbyło się ponad 20 milionów porodów. Łatwo zatem można oszacować, że depresja poporodowa dotyka rocznie kilkanaście milionów kobiet. Na szczęście zaczyna być to problem traktowany poważnie przez decydentów, a programy profilaktyki i wczesnego wykrywania uwzględniane są w wytycznych dotyczących postępowania okołoporodowego wielu towarzystw naukowych. Również w Polsce w najnowszym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej pojawił się zapis o obowiązku oceny ryzyka i nasilenia objawów depresji w 1 trymestrze ciąży oraz o obowiązku oceny stanu psychicznego kobiety po porodzie. Biorąc pod uwagę wiele potencjalnych poważnych powikłań wynikających z depresji poporodowej, jest ona istotnym problemem systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, jednak nie będziemy się nim zajmować w dalszej części artykułu. Natomiast przygnębienie poporodowe jest stanem mniej groźnym i przejściowym, jednak przez to również lekceważonym i niedoszacowywanym. Częstość występowania PP bardzo różni się pomiędzy badaniami i wynosi od 4 nawet do 80% (Gonidakis 2007). Większość badaczy stwierdza, że zjawisko to jest częstsze, niż dotychczas sądzono, a jego wystąpienie może znacząco zaburzać tworzenie więzi z dzieckiem (Nagata i in. 2000). Przyjmując możliwość tak wielkiej skali zjawiska powstaje pytanie, czy można je nazwać zaburzeniem, czy też jest wariantem normalnego przebiegu okresu połoгу. Aby to ustalić, z pewnością potrzeba dalszych badań w tym temacie.

3. Przegląd literatury

3.1 Rozpoznanie

Nie istnieją szczegółowe kryteria diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie przygnębienia poporodowego. Diagnozę PP stawia się wówczas, gdy obecne są co najmniej 3 z poniższych objawów: obniżenie nastroju, płaczliwość, drażliwość, lęk, bezsenność, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, a także labilność nastroju, mogąca również obejmować okresowe podwyższenie nastroju. Objawy te zwykle rozwijają się 2-3 dni po porodzie, ich szczyt następuje w ciągu kolejnych kilku dni i ustępują samoistnie przed upływem dwóch tygodni. Przygnębienie poporodowe jest częste i przejściowe, i bywa określane jako subkliniczny, niepatologiczny poziom depresji. Jednakże nie należy tego zjawiska lekceważyć, gdyż może być ono prodromem depresji, zespołów lękowych, a nawet psychozy poporodowej. Dziesiąte wydanie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Światowej Organizacji Zdrowia (International Classification of Diseases - ICD-10) klasyfikuje przygnębienie poporodowe jako "depresję poporodową niesklasyfikowaną gdzie indziej". Piąta edycja Podręcznika Diagnostyczno-Statystycznego Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrii (Diagnostic and Statistic Manual - DSM-5) również nie wyszczególnia przygnębienia poporodowego jako jednostki diagnostycznej. Klinicyści mogą używać pojęcia "zaburzenia adaptacji z nastrojem depresyjnym" albo "nieokreślone zaburzenia depresyjne".

Objawy depresyjne takie jak dysforia, bezsenność, zmęczenie i upośledzenie koncentracji mogą pojawiać się zarówno w przygnębieniu poporodowym, jak i w depresji poporodowej. Jednakże te dwie jednostki różnią się w ten sposób, że do rozpoznania depresji poporodowej niezbędne jest wystąpienie co najmniej pięciu z poniższych objawów: obniżony nastrój, anhedonia, utrata apetytu, bezsenność lub nadmierna senność, zmęczenie, mała lub nadmierna aktywność psychomotoryczna, poczucie winy, obniżone poczucie własnej wartości, zaburzenia koncentracji,

myśli lub tendencje samobójcze. Ponadto objawy przygnębienia poporodowego są najczęściej samoograniczające się i ustępują w ciągu maksymalnie dwóch tygodni, podczas gdy do rozpoznania depresji poporodowej wymagana jest obecność wyżej wymienionych objawów przez co najmniej dwa tygodnie. Co więcej, objawy somatyczne w przebiegu PP (zaburzenia snu i poziomu energii) nakładają się na normalne zjawiska występujące u położnic bez przygnębienia poporodowego. Personel medyczny sprawujący opiekę nad pacjentką po porodzie może ocenić, czy problemy ze snem i poziomem energii wynikają z przygnębienia poporodowego, czy z normalnych zjawisk związanych z poziomem energii wynikają z przygnębienia poporodowego, w którym występują. Na przykład zaburzenia snu i problemy z rytmemi dobowymi z naturalnych przyczyn związanych ze sprawowaniem opieki nad dzieckiem są naturalnym elementem położu. Jednakże gdy pacjentka ma problem z zasypianiem nawet wówczas, gdy noworodek śpi, może to świadczyć o przygnębieniu poporodowym (Viguera 2019).

3.2 Etiologia

Wielu autorów sugeruje powiązanie występowania PP z niskim poziomem wsparcia rodzinnego w okresie położu i wskazują na częstsze występowanie w kulturze zachodniej (Stein i in. 1980). Istnieją badania wykonane na populacji greckiej (Gonnidakis i in. 2008) ujawniające, że mimo iż częstość występowania PP w tej populacji była podobna, jak w populacji brytyjskiej (Kennerley i Gath, 1989), występowały jednak pewna zmienność w dominujących objawach, wyjaśniana różnicami kultury i temperamentu. Klasycznie dominującymi objawami PP są płaczliwość, zmęczenie i lęk podczas gdy w badanej populacji na pierwszy plan wysunęły się nadwrażliwość i zależność. Inni autorzy opisują kluczowy wpływ stresujących i trudnych wydarzeń podczas ciąży w etiologii PP, wskazując również na kluczową rolę występowania zaburzeń psychicznych, przede wszystkim depresji, przed i podczas ciąży, jako czynnika ryzyka (Gonidakis 2007). Niski poziom wsparcia i niska socjalizacja w dzieciństwie ma również zwiększać częstość występowania przygnębienia poporodowego (Murata i in. 1998). Opisano również zależność między doświadczeniem silnego bólu porodowego, a maternity blues (Boudou 2007). Innymi opisywanymi czynnikami ryzyka są zaburzenia snu oraz poród w godzinach nocnych. Kobiety z dużą liczbą przebytych porodów mogą być bardziej podatne na PP zwłaszcza, gdy odstępy czasowe między porodami były krótkie. Nie wydaje się być zaskakujące, że kobiety, które urodziły dzieci z wadami wrodzonymi lub innymi problemami zdrowotnymi wydają się być bardziej podatne na wystąpienie przygnębienia poporodowego. Wywiad rodzinny w kierunku depresji również podnosi ryzyko wystąpienia PP (Gale i in. 2003) Z przegląd literatury wykonanego dla bazy danych uptodate wynika, że jako czynniki ryzyka PP wymieniane są również występowanie przed ciążą przedmiesiączkowych zaburzeń nastroju zwanych dysforycznym zespołem przedmiesiączkowym (dawniej PMS), zaburzenia nastroju związane z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i stres związany ze sprawowaniem opieki nad dzieckiem. Zwraca się uwagę na istotny wpływ karmienia piersią jako czynnika poprawiającego nastrój i zmniejszającego ryzyko występowania PP (Viguera 2019).

Wielu autorów doszukuje się przyczyn biologicznych w etiologii przygnębienia poporodowego, zwracając uwagę przede wszystkim na gwałtowne zmiany gospodarki hormonalnej we wczesnym położu (Gonidakis 2008). Niektórzy badacze doszukali się roli gwałtownego wzrostu poziomu prolaktyny (Stein 1980), inny z kolei powiązali wystąpienie PP z nagłym spadkiem stężenia progesteronu i kortyzolu (Gonidakis 2008), a także zmniejszonym poziomem serotoniny i noradrenaliny (Doornbos i in. 2008), zwracając również uwagę na zmniejszoną dostępność tryptofanu w mózgu między 3 a 5 dobą położu jako potencjalny czynnik sprawczy PP (Bailaka i in. 2006). W jednym z przeprowadzonych badań podawano nawet L-tryptofan w dawce 3g dziennie, jednak nie uzyskano redukcji objawów przygnębienia poporodowego w porównaniu z placebo (Harris 1980). Badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia przygnębienia poporodowego z przedporodowymi zaburzeniami funkcji tarczycy (Lambrinoudaki i in. 2010). Wahania stężenia hormonów steroidowych związane ze wczesnym położem również mogą odgrywać rolę w etiologii zjawiska (Stein 1980). W pierwszych dobach po porodzie gwałtownie maleje także poziom estrogenów, co z kolei wywołuje wzrost stężenia enzymu monoaminooksydazy A (MAO) w mózgowiu. W jednym z badań udowodniono, że w mózgowiu zdrowych kobiet w 4-6 dobie po porodzie w porównaniu ze zdrowymi kobietami, które nie rodziły, dystrybucja tego enzymu wzrastała w 7 obszarach mózgowia,

a całościowy wzrost stężenia oceniony został na 43%. Enzym ten metabolizuje neurotransmittery takie jak dopamina, noradrenalina i serotonina, a gwałtowny spadek ich stężenia może prowadzić do dysforii. W innym badaniu porównano gęstość MAO w korze przedczołowej i w przedniej korze obręczy u bezobjawowych położnic i u zdrowych położnic z tendencją do płaczliwości wywołanej złym nastrojem, ale z ujemnym wywiadem w kierunku wcześniej występującej depresji. U pacjentek dotkniętych płaczliwością gęstość tego enzymu w mózgowiu była większa, niż w grupie kontrolnej (Sacher i in. 2010). Gonidakis i wsp. zwrócili również uwagę, na możliwość powiązania zwiększonego ryzyka PP z cięciem cesarskim, a także potencjalną rolę cytokin w powstawaniu tego zaburzenia (Gonidakis 2008).

3.3 Postępowanie

Przygnębienie poporodowe nie wymaga leczenia. Najczęściej jest łagodne, samoograniczające się i ustępuje samoistnie w ciągu pierwszych dwóch tygodni połogu. Jednak czujna opieka medyczna i psychologiczna nad położnicą prezentującą objawy przygnębienia poporodowego jest bardzo istotna, ponieważ gdy objawy te są bardzo nasilone lub gdy czas jego trwania przedłuża się ponad 2 tygodnie, należy rozważyć postawienie diagnozy depresji poporodowej i wdrożyć profesjonalne postępowanie psychiatryczne (Gale 2003). Istotna jest edukacja i zapewnienie odpowiedniego wsparcia. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania PP użyteczne wydaje się być zapewnienie każdej pacjentce w okresie okołoporodowym zestawu podstawowych informacji o istnieniu tego zjawiska, możliwościach radzenia sobie z nim i dostępnych systemach wsparcia.

PP jest też izolowanym istotnym czynnikiem ryzyka depresji poporodowej (Henshaw 2003), zwiększając częstość jej występowania w porównaniu z populacją, która nie rozwinęła objawów maternity blues. Zależnie od źródła mówi się o wzroście trzy, cztero albo nawet jedenastokrotnym (Watanabe i in. 2008; Viguera 2019). Dostępne w bazie Cochrane badania sugerują potencjalną rolę niefarmakologicznych sposobów wsparcia pacjentek cierpiących z powodu przygnębienia poporodowego. Pomocna może być hipnoza, muzykoterapia, a także aromaterapia. Zaznacza się rolę psychoterapii behawioralno-poznawczej jako narzędzia mogącego mieć znaczenie w pracy z pacjentką z PP. Istotne jest wspieranie położnicy w naturalnych elementach przebiegu porodu i połogu, takich jak przedłużony kontakt z noworodkiem skóra do skóry po porodzie, wielka jest też rola karmienia piersią w profilaktyce PP. Znaczenie kontaktu skóra do skóry podkreśla również Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej - o ile względy medyczne nie wymagają czasowego oddzielenia dziecka od matki, dwugodzinny kontakt skóra do skóry po porodzie drogami natury jest obowiązkowy. Sprzyja to zarówno uniknięciu zaburzeń nastroju u położnicy, jak również prawidłowemu rozwojowi psychoruchowemu noworodka. Jedno z badań mówi o istotnym działaniu protekcyjnym masażu wykonywanego przez położnicę na swoim noworodku przez co najmniej 15 minut dziennie w pierwszych dziesięciu dobach po porodzie. Należy zachęcać pacjentkę do prawidłowego wysypiania się i w miarę możliwości promować sen zgodny z naturalnymi rytmemi dobowymi, co wprawdzie w pierwszych dobach połogu jest niezwykle trudne, ale choćby ograniczanie kontaktu ze światłem o barwie niebieskiej w godzinach wieczornych i nocnych może być pomocne. Niebieskie światło hamuje bowiem wydzielanie melatoniny. W tym celu można stosować specjalne żarówki albo filtry na źródła światła. Rekombinowane preparaty ludzkiej erytropoetyny stosowane niekiedy w leczeniu niedokrwistości poporodowej mogą dodatkowo sprzyjać wyrównaniu nastroju położnicy. Niektóre źródła donoszą o użyteczności niektórych preparatów ziołowych w łagodzeniu objawów przygnębienia poporodowego: *melissa officinalis*, olej pierwiosnkowy czy chińskie zioło *xiong-gui-tiao-xue-yin*. Nie udowodniono jednak jednoznacznego związku czynników dietetycznych z występowaniem PP. Również pewne ruchy społeczne, niszowe, choć o rosnącej popularności sugerowały potencjalny dobroczynny wpływ placentofagii na nastrój u pacjentek po porodzie, lecz na razie teoria ta nie znajduje potwierdzenia w badaniach naukowych (Cochrane 2019).

4. Podsumowanie i wnioski

Etiologia przygnębienia poporodowego jest wieloczynnikowa. Większość źródeł podaje, że zjawisko to dotyka ponad 50% położnic. Jeżeli są to dane prawdziwe, nie możemy już mówić

o zaburzeniu, lecz raczej o dolegliwości, która jest wariantem prawidłowego przebiegu okresu połogu. Biorąc pod uwagę, że co roku na świecie przychodzi na świat ponad sto milionów noworodków, skala występowania przygnębienia poporodowego jest ogromna. Jakkolwiek jest to najczęściej zjawisko o łagodnym przebiegu i ustępuje samoistnie bez leczenia, może przysparzać wiele cierpienia i trosk zarówno kobietom w pierwszych dobach po porodzie, jak i osobom w ich otoczeniu. Może również ewoluować do pełnoobjawowej depresji, jak również innych zaburzeń psychicznych, które wymagają specjalistycznego leczenia i mogą skutkować poważnymi zaburzeniami, zaniedbywaniem dziecka, a nawet tendencjami samobójczymi lub dzieciobójczymi. Położnica w pierwszych dobach po porodzie wymaga zatem czujnego i profesjonalnego wsparcia i obserwacji. Nie do przecenienia jest tu rola położnej środowiskowej, której zaangażowanie w opiekę nad pacjentką może pomóc w odpowiednim momencie wychwycić niepokojące objawy i skierować pacjentkę do lekarza specjalisty położnictwa i ginekologii oraz do lekarza specjalisty psychiatry. Duży udział w tej pomocy mają szkoły rodzenia, które rozkładają ciężar macierzyństwa na matkę i ojca. Nieoceniona jest jednak rola informatywna wszystkich członków personelu sprawującego opiekę nad ciężarną, rodzącą i położnicą, a także mediów i środków masowego przekazu o powszechnym istnieniu tego zjawiska i możliwym oddramatyzowaniu go. Presja społeczeństwa i propaganda mass-mediów ukazująca macierzyństwo jako czas wielkiego szczęścia marginalizuje kobiety, które przeżywają w okresie połogu trudności, nie radzą sobie, a stres i zmartwienia bywają tak duże, że przyćmiewają miłość macierzyńską. Warto wiedzieć, że takie przeżycia również są czymś normalnym, a życzliwe wsparcie osób bliskich może zdziałać cuda.

5. Literatura

- Bailaka KM, Henry C, Lestage J i in. (2006) Decreased brain tryptophan availability as a partial determinant of post-partum blues. *Psychoneuroendocrinology* 31, 407–413.
- Boudou M, Teissèdre F, Walburg V i in. (2007) Association between the intensity of childbirth pain and the intensity of postpartum blues, *Encephale* 33(5): 805-10. Cochrane Library (2019).
- Doornbos B, Fekkes D, Tanke MA i in. (2008).: Sequential serotonin and noradrenalin associated processes involved in postpartum blues. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (5): 1320–5.
- Gale S, Harlow BL (2003) Postpartum mood disorders: A review of clinical and epidemiological factors. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 24:4, 257-266.
- Gonidakis F., Leonardou A. (2008) Maternity Blues and Post-partum Depression – Findings from Greece, *European Psychiatric Review*.
- Gonidakis F. (2007) Maternity blues, *Psychiatriki* 18(2): 132-42.
- Harris B (1980). Prospective trial of L-tryptophan in maternity blues. *The British Journal of Psychiatry*, 137(3), 233–235.
- Henshaw C. (2003) Mood disturbance in the early puerperium: a review, *Arch Womens Ment Health* 6 Suppl 2:S33-42.
- Kennerley H, Gath D (1989) Maternity blues: detection and measurement by questionnaire, *Br J Psychiatry* 155: 356–62.
- Lambrinouadaki I, Rizos D, Armeni E i in. (2010) Thyroid function and postpartum mood disturbances in Greek women. *J Affect Disord* 121(3): 278-82.
- Murata A, Nadaoka T, Morioka Y i in. (1998) Prevalence and background factors of maternity blues, *Gynecol Obstet Invest* 46: 99–104.
- Nagata M, Nagai Y, Sobajima H i in. (2000) Maternity blues and attachment to children in mothers of full-term normal infants. *Acta Psychiatr Scand* 101: 209–17.
- Sacher J, Wilson AA, Houle S i in (2010) Elevated brain monoamine oxidase A binding in the early postpartum period. *Arch Gen Psychiatry* 67:468.
- Stein GS (1980). The pattern of mental change and body weight change in the first post-partum week. *J Psychosom Res* 24: 165–171.
- Viguera A (2019) Postpartum blues. Uptodate.
- Watanabe M, Wada K, Sakata Y i in. (2008) Maternity blues as predictor of postpartum depression: a prospective cohort study among Japanese women. *J Psychosom Obstet Gynaeco* 129: 206–212.

25. Problem epidemii cięć cesarskich w Polsce

Problem of epidemic of caesarean sections in Poland

Rafał Ziemiński⁽¹⁾, Patrycja Gierszon⁽²⁾, Aleksandra Kołodyńska⁽³⁾, Adam Domagała⁽⁴⁾, Agata Stachura⁽⁵⁾, Tomasz Gęca⁽¹⁾, Anna Kwaśniewska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁵⁾Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Rafał Ziemiński: rafal.zieminiski@gmail.com

Słowa kluczowe: obrót zewnętrzny, poród po cięciu cesarskim, kardiokografia, brak postępu porodu

Streszczenie

Cięcie cesarskie jest obecnie najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym na świecie, obarczonym niską śmiertelnością na poziomie 0,02%, a jego technika jest możliwa do opanowania przez każdego lekarza ginekologa. Pozostaje jednak zabiegiem operacyjnym obarczonym możliwością poważnych powikłań i bardziej ryzykownym dla zdrowia pacjentki, niż poród drogami natury. W Polsce stosunek cięć cesarskich do ogólnej liczby porodów wynosi prawie 44%, podczas gdy rekomendacje światowej organizacji zdrowia negują korzyści z odsetka cięć cesarskich przekraczającego 10-15%. W poniższej pracy opierającej się na przeglądzie literatury i najnowszych rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz światowych towarzystw naukowych przyjrzelśmy się problemowi epidemii cięć cesarskich w Polsce na tle trendów światowych oraz podjęliśmy próbę zrozumienia i wyjaśnienia przyczyn tego zjawiska. Wszystkie grona ekspertów jednoznacznie wskazują na potrzebę zmniejszenia częstości wykonywania cięć cesarskich. Doniesienia literaturowe wskazują, że zwiększenie maksymalnego czasu trwania okresów porodu, oznaczanie śródporodowo gazometrii krwi pobranej ze skalpu płodu, wykonywanie obrotu zewnętrznego oraz próby porodu drogami natury po uprzednim cięciu cesarskim mogą być skutecznymi narzędziami ułatwiającymi bezpieczną dla zdrowia matki i płodu redukcję odsetka cięć cesarskich.

1. Wstęp

Cięcie cesarskie, czyli operacyjne wydobywanie płodu poprzez nacięcie powłok brzucha pacjentki jest obecnie najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym na świecie, a jego technika nie jest skomplikowana. Jednakże historia tego zabiegu, sięgająca czasów starożytnych, jest dramatyczna i krwawa. Choć współcześnie jest operacją, którą każdy ginekolog-położnik umie bezpiecznie wykonać, wciąż pozostaje bardziej ryzykownym niż poród drogami natury sposobem zakończenia ciąży. Tymczasem częstość jego wykonywania na świecie systematycznie rośnie. W poniższej pracy opierającej się na przeglądzie najnowszej literatury i doświadczeniu własnym autorów przyjrzymy się bliżej historii i technice tego zabiegu, postaramy się poszukać przyczyn problemu epidemii cięć cesarskich, a przede wszystkim omówić opisane bezpieczne i skuteczne techniki pozwalające zmniejszyć częstość wykonywania tej operacji.

2. Opis zagadnienia

2.1 Rys historyczny

Historia cięcia cesarskiego, które współcześnie jest powszechnie wykonywane, podczas gdy jeszcze w XIX wieku obarczone było prawie stuprocentową śmiertelnością, jest niezwykle

dramatyczna. Źródłostów nazwy “cięcie cesarskie” jest prawdopodobnie łaciński. Imiesłów przymiotnikowy bierny od czasownika “*caedere*” - wycinać, brźmi “*caesus*” - wycięty. Niezbyt wiarygodna legenda z czasów cesarstwa rzymskiego głosiła, że Juliusz Cezar, pierwszy cesarz, jako przewyższający wszystkich ludzi i równy bogom przyszedł na świat nie jak śmiertelnicy, przeciskając się przez drogi rodne kobiety, ale został wycięty z macicy swojej matki. Być może właśnie z tego powodu technika operacyjna, która zbierała śmiertelne żniwo jeszcze przez wiele wieków z powodu nieuniknionych zakażeń i krwotoków, nazwana została na jego cześć cięciem cesarskim. Pierwszy naukowy opis tego zabiegu pojawił się w Paryżu w roku 1581 w podręczniku napisanym przez Francois Rousseta, lekarza przybocznego księcia Sabaudii. Zalecał wykonanie go, gdy poród drogami natury jest niemożliwy z powodu zwężenia dróg rodnych kobiety. Jednakże formułując zalecenie, by nie zszywać rany macicy, gdyż jej silne mięśnie samoistnie ją zamkną, przyczynił się do śmierci wielu kobiet. Dopiero w roku 1769 francuski chirurg Lebas z Moulleron zauważył konieczność szycia rany macicy, gdyż bez tego bakterie kolonizujące drogi rodne miały swobodny dostęp do jamy otrzewnowej, co mimo stosowania znanych już wówczas aseptyki i antyseptyki skutkowało śmiertelnymi zakażeniami, a także krwotokami. Jednakże materiał szewny przez niego użyty był na tyle niedoskonały, a technika nacięcia macicy tak niewłaściwa, że poporodowe skurcze rozrywały nici założone w miejscu, gdzie mięsień był wyjątkowo silny. Gdy w roku 1876 Edoardo Porro, włoski położnik z Pawii, dokonał po cięciu cesarskim nadszyjkowej amputacji trzonu macicy wszywając kikut szyjki macicy w powłoki brzucha, dokonał przełomu. Gdy pacjentka przeżyła operację, a jego metoda rozpowszechniła się, okazało się, że śmiertelność związana z cięciem cesarskim zmniejszyła się ze stu procentowej do 57%. Choć w obecnych czasach statystyka ta wydaje się być dramatycznie złą, na tamte czasy był to niemalże cud - prawie połowa pacjentek miała szansę przeżyć zabieg, który dotychczas wiązał się z prawie pewnym zgonem (Thorwald 2010). W roku 1881 doktor Ferdinand Adolf Kehrer z Heidelbergu zorientował się, że problem jest nie tylko w materiale, z jakiego wykonane są nici, ale przede wszystkim w sposobie nacięcia macicy. Gdy zamiast, jak dotychczas, nacinać macicę pionowo, naciął ją poprzecznie, udało mu się zachować część pacjentek przy życiu bez konieczności wykonywania histerektomii. Niedługo później doktor Fritz Frank z Kolonii odkrył, że najbezpieczniej jest dokonywać nacięcia trzonu macicy jak najniżej, w miejscu, gdzie włókien mięśniowych jest najmniej i szew jest najmniej narażony na rozejście się w wyniku skurczów poporodowych. Jego odkrycie stosowane jest aż do dnia dzisiejszego i nacięcie poprzeczne w dolnym odcinku macicy uważane jest za najbezpieczniejsze (Thorwald 2016).

2.2 Technika cięcia cesarskiego

Współcześnie cięcie cesarskie jest stosunkowo nieskomplikowaną operacją, którą umie wykonywać każdy ginekolog, a śmiertelność z nim związana jest niska i wynosi 0,02% (Kallianidis i in. 2018). Pacjentkę układa się na wznak, przechylając jej ciało lekko w lewo celem uniknięcia niedociśnienia tętniczego wywołanego uciskiem żyły głównej dolnej przez ciężarną macicę. Po podaniu antybiotyku oraz odkażeniu powłok brzucha i pochwy roztworami środków antyseptycznych skórę brzucha nacina się poprzecznie nadłonowo. Powłoki brzucha otwiera się na tępo, a ścianę macicy nacina się poprzecznie w odcinku dolnym, następnie poszerzając nacięcie palcami w kierunku dogłowowo-ogonowym. Po wydobyciu płodu podaje się leki obkurczające macicę (uterotoniki) i dopuszczalne jest wspomaganie porodu popłodu poprzez lekkie pociąganie za pępowinę i masaż dna macicy. Preferowany jest samoistny poród łożyska, a nie ręczne wydobycie, ze względu na mniejszą utratę krwi i mniejsze ryzyko zapalenia endometrium. U kobiet które planują kolejne ciążę, ranę macicy należy szyć dwiema warstwami szwu ciągłego z zaopatrzeniem kątów rany. Szycie otrzewnej i mięśni prostych brzucha nie jest konieczne. Powieź mięśni prostych brzucha należy zamknąć szwem ciągłym. Zaleca się założyć szwy pojedyncze na tkankę podskórną wówczas, gdy jej grubość przekracza 2 centymetry. Skórę brzucha szyje się szwem ciągłym śródskórnym (Mackeen 2017). Najpopularniejszą i najczęściej stosowaną techniką cięcia cesarskiego jest operacja metodą Misgav-Ladach pierwszy raz zastosowana przez Michaela Starka w Izraelu w roku 1990. Metoda ta polega na minimalizacji ilości ostrych cięć narzędziami chirurgicznymi przy otwieraniu powłok brzusznych i w miarę możliwości otwieraniu ich “na tępo”. Technika ta skutkuje szybszym wydobyciem płodu, mniejszym urazem dla matki i szybszym powrotem do zdrowia po operacji. Nazwa tej metody

pochodzi od nazwy jerozolimskiego szpitala, w którym po raz pierwszy została zastosowana. Misgav-Ladach jest nazwą zaczerpniętą z biblijnej Księgi Psalmów (Ps 9,10) i oznacza w języku hebrajskim *azyl dla cierpiących* (Stark i wsp. 1995).

3. Przegląd literatury

3.1 Problem epidemii cięć cesarskich

W momencie historii medycyny, gdy cięcia cesarskie przestały wiązać się z dwucyfrowym wskaźnikiem śmiertelności, rozszerzono wskazania do tego zabiegu, spodziewając się korzyści dla zdrowia matki i płodu. Odkryto monitorowanie akcji serca płodu jako metodę monitorowania jego dobrostanu i stwierdzono, że w wyniku wykonanego w odpowiednim momencie zabiegu można uniknąć niedotlenienia płodu. Zauważono, że przedłużający się poród może być obciążający dla matki i płodu, więc należy unikać nadmiernego przedłużania i przy braku postępu porodu trzeba wykonać cięcie cesarskie. Ponadto biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko związane z porodem w położeniu płodu innym, niż podłużne główkowe, zaczęto sugerować, że lepiej w takich sytuacjach zakończyć ciążę cięciem cesarskim. Jednakże Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ustaliła, że wzrost częstości cięć cesarskich powyżej 10-15% nie poprawia wyników położniczych, natomiast naraża pacjentki na niepotrzebne ryzyko (Boerma 2018). Jedno z badań obejmujących 194 państwa członkowskie WHO wykazało, że wzrost częstości cięć cesarskich do 19% zmniejsza śmiertelność matek i noworodków, natomiast nie ma żadnych korzyści po przekroczeniu tego odsetka (Molina i in. 2015). Na świecie częstość wykonywania cięć cesarskich wzrosła od 6% w roku 1990 do 19% w roku 2014 i były to wskaźnik idealny, gdyby nie ogromne rozwarstwienie między państwami świata. Wskaźnik ten jest bowiem zaniżany przez kraje rozwijające się, w których mieszka większość ludności świata - w krajach Afryki Środkowej i Zachodniej odsetek cięć cesarskich wynosi tylko 1-4%. W krajach Skandynawii i Wielkiej Brytanii wskaźnik utrzymuje się na poziomie 20%, jednak w Europie Południowo-Wschodniej, w Chinach, w Ameryce Południowej i Afryce Północnej przekracza 50% (Wiklund 2018). W Polsce w roku 2017 odsetek cięć cesarskich wyniósł 43,85% i z roku na rok jest coraz wyższy (Wielgoś 2018).

Nie da się przemilczeć faktu, że jakkolwiek cięcie cesarskie obecnie można wykonać w sposób dość bezpieczny, pozostaje ono procedurą bardziej ryzykowną, niż poród drogami natury i wiąże się zarówno z większym ryzykiem najczęstszych powikłań porodu takich jak krwotok, zakażenia, czy powikłania zakrzepowo zatorowe, jak i wszelkich powikłań chirurgicznych związanych z naruszeniem powłok brzucha i laparotomią, a także powikłań anestetycznych. Ponadto dzieci urodzone drogą cięcia cesarskiego mają większe ryzyko zaburzeń oddychania, a także większe ryzyko rozwoju zaburzeń w układzie immunologicznym oraz zachorowania na alergię, astmę i cukrzycę typu 1 (Wielgoś 2018). Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zgadza się z wytycznymi światowych towarzystw naukowych i jednoznacznie wskazuje na potrzebę zmniejszenia odsetka cięć cesarskich (Wielgoś 2018; Betran 2018).

3.2 Wskazania do cięcia cesarskiego

Najczęstszym współczesnym wskazaniem do pierwszego cięcia cesarskiego jest brak postępu porodu (36%), wynikający m.in. z nierozwierania się szyjki macicy (dystocja szyjkowa), niezstępowania części przodującej płodu w kanale rodny, niewspółmierności główkowo-miednicowej, braku czynności skurczowej mięśnia macicy przy odpływaniu płynu owodniowego lub braku czynności skurczowej mięśnia macicy mimo stymulacji farmakologicznej za pomocą oksytocyny. Innymi częstymi wskazaniami są podejrzenie niedotlenienia wewnątrzmacicznego (24%) i nieprawidłowe (inne, niż podłużne główkowe) położenie płodu. Do pozostałych wskazań należą ciąża wielopłodowa (7%), wskazania matczyno-płodowe (5%), podejrzenie makrosomii płodu, stan przedrzucawkowy (3%) czy żądanie matki, choć w Polsce wg obecnych standardów nie wykonuje się cięcia cesarskiego na żądanie. (Mackeen 2017, ACOG 2014). Coraz poważniejszym problemem jest narastająca liczba pacjentek po poprzednich cięciach cesarskich, co w wielu przypadkach ze względu na zwiększone ryzyko pęknięcia mięśnia macicy traktowane jest jako wskazanie do ponownego cięcia cesarskiego. Ponadto w ciążach po poprzednich cięciach cesarskich

rośnie ryzyko przodowania łożyska, a także jego wrastania w błiznę po cięciu cesarskim (Gupta JK 2015).

3.3 Sposoby na zmniejszenie odsetka cięć cesarskich

Ograniczenie nadrozpoznawalności braku postępu porodu

Według klasycznej wiedzy położniczej opartej na badaniach z lat siedemdziesiątych XX wieku sądzono, że do aktywnej fazy porodu dochodzi po osiągnięciu 4 centymetrów rozwarcia szyjki macicy. Jednakże obserwacje z ostatnich 50 lat wykazały istotne wydłużenie pierwszego okresu porodu związane z częstszym stosowaniem indukcji i stymulacji porodu, a także częstszym stosowaniem znieczulenia zewnątrzoponowego porodu (Laughon SK i wsp. 2010). Według poprzednich wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników aktywna faza porodu rozpoczynała się już przy rozwarciu szyjki macicy na 2-3cm. Faza aktywna jest to okres maksymalnego rozwierania się szyjki macicy i gdy podczas niej rozwarcie postępowało wolniej, niż 1,2cm/h u pierwsiastek i 1,5cm/h u wieloródek, można było rozpoznać nieprawidłowy postęp porodu (Czajkowski i wsp. 2009). Jednakże według obecnych wytycznych PTGiP z roku 2018 definicja fazy aktywnej zmieniła się. Poród należy ukończyć cięciem cesarskim dopiero wówczas, gdy w aktywnej fazie pierwszego okresu porodu, czyli przy rozwarciu szyjki macicy na co najmniej 6 centymetrów przy regularnej czynności skurczowej mięśnia macicy nie dochodzi do dalszego rozwierania przez co najmniej 4 godziny. Natomiast w drugim okresie porodu brak postępu porodu rozpoznaje się nie wcześniej, niż wówczas, gdy po dwóch godzinach od pełnego rozwarcia szyjki macicy nie dochodzi do zstępowania lub rotacji główki płodu. Przy zastosowaniu znieczulenia zewnątrzoponowego porodu czas ten wydłuża się do 3 godzin. Farmakologiczną indukcję porodu oksycytyną uznaje się za nieudaną wtedy, gdy przez 18 godzin nie uda się uzyskać aktywnej fazy porodu, z tym, że nieudaną indukcję porodu można powtórzyć. Dopiero nieskuteczna powtórna indukcja porodu uważana jest za wskazanie do cięcia cesarskiego (Wielgoś i wsp. 2018).

Weryfikacja nieprawidłowych zapisów KTG za pomocą metod dodatkowych

Niekiedy podczas porodu dochodzi do stanów bezpośredniego zagrożenia życia płodu i sytuacje te wymagają natychmiastowego ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. Do stanów tych należy m.in. wypadnięcie pępowiny, przedwczesne oddzielenie się łożyska czy pęknięcie mięśnia macicy. Natomiast w związku z bardzo szerokim stosowaniem kardiokografii w śródporodowym monitorowaniu dobrostanu płodu najczęstszymi wskazaniami do śródporodowego cięcia cesarskiego są sytuacje pojawienia się nieprawidłowości w zapisach KTG mogących świadczyć o zagrażającym niedotlenieniu wewnątrzmacicznym płodu. Najpoważniejszymi nieprawidłowościami są utrzymująca się bradykardia płodu poniżej 110 uderzeń na minutę, brak podstawowej zmienności podstawowej czynności serca płodu z powtarzającymi się deceleracjami późnymi lub rytmem sinusoidalnym (Oszukowski i in. 2014). Sytuacje te mogą świadczyć o obecności kwasicy u płodu i prowadzić do encefalopatii oraz mózgowego porażenia dziecięcego. W tych sytuacjach należy wdrożyć metody resuscytacji wewnątrzmacicznej obejmujące zmianę pozycji matki, zwiększenie stężenia tlenu w powietrzu wdychanym, wykluczenie i przeciwdziałanie hipotensji i nadmiernej czynności skurczowej macicy. Jeżeli resuscytacja okaże się nieskuteczna, należy dążyć do bezzwłocznego zakończenia porodu, co przy braku warunków do wykonania porodu zabiegowego (próżniociąg położniczy lub kleszcze) najczęściej oznacza cięcie cesarskie (Wielgoś i in. 2018). Jednakże najnowsze doniesienia naukowe wskazują, że monitorowanie ryzyka niedotlenienia wewnątrzmacicznego za pomocą zapisów KTG wiąże się z wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich i niejednokrotnie po wykonaniu cięcia cesarskiego okazuje się, że niedotlenienia wewnątrzmacicznego nie było. Jedno z badań wykonanych w Nepalu dowiodło, że spośród 100 noworodków, u których śródporodowo występowały nieprawidłowości w zapisach KTG, aż 84% nie wymagało po porodzie resuscytacji krążeniowo-oddechowej (Banu 2015). Inne badanie wykonane w Wielkiej Brytanii pokazało, że nawet 90% nieprawidłowych zapisów KTG wcale nie wiąże się z niedotlenieniem płodu (Hilal i in. 2017). Wobec powyższych informacji warto by było stosować metody dodatkowe weryfikujące dobrostan płodu przy nieprawidłowościach w kardiokografii, by móc wykluczać niedotlenienie wewnątrzmaciczne i unikać niepotrzebnego wykonywania cięć cesarskich. Obecne rekomendacje PTGiP podają, że jedyną metodą pozwalającą wykluczyć kwasicę

wynikającą z niedotlenienia wewnątrzmacicznego płodu jest analiza krwi włośniczkowej pobranej ze skalpu płodu (Wielgoś i in. 2018). Badanie możliwe jest do wykonania po pęknięciu błon płodowych i rozwarciu szyjki macicy na co najmniej 3 centymetry. Do pochwy zakłada się amnioskop, po uwidocznieniu skóry głowy płodu pobiera się z niej niewielką kroplę krwi (30-50ul) i oznacza się jej pH. Wynik powyżej 7,25 uważa się za prawidłowy i w danej chwili wyklucza niedotlenienie płodu. Wartości pomiędzy 7,20 i 7,25 są graniczne i wymagają ponownego oznaczenia w ciągu 30 minut, o ile nieprawidłowości w KTG będą się utrzymywały. Dopiero wynik pH poniżej 7,2 świadczy o kwasicy i wymaga pilnego zakończenia ciąży (Xodo i in. 2017).

Obrót zewnętrzny z położenia podłużnego miednicowego do położenia podłużnego główkowego

Położenie płodu inne niż podłużne główkowe (podłużne miednicowe lub poprzeczne) występuje w 3-4% ciąż donoszonych. Zwłaszcza u pierwiastek poród drogami natury w tych przypadkach jest obarczony ryzykiem powikłań, zatem niegłówkowe położenie płodu stanowi wg polskich rekomendacji wskazanie do cięcia cesarskiego. Jednak alternatywą do operacji jest próba wykonania obrotu zewnętrznego do położenia podłużnego główkowego (Wielgoś i in. 2018). Podczas ciąży wprawdzie istnieje szansa na spontaniczny obrót płodu z położenia podłużnego miednicowego do położenia podłużnego główkowego, jednak wraz z zaawansowaniem ciąży szansa ta maleje. Wykonywanie obrotu zewnętrznego jest zatem rekomendowane od 37+0 tygodnia ciąży, gdy szansa na spontaniczny obrót wynosi już tylko ok. 8% (u pierwiastek dopuszczalne jest stosowanie od 36+0 tygodnia). Polega on na zmianie położenia płodu poprzez manewry ręczne wykonywane przez brzuch ciężarnej. Skuteczność tego zabiegu szacowana jest na około 50%, natomiast po skutecznym obrocie częstość nawrotów położenia miednicowego jest niewielka i wynosi tylko 3%. Zabieg jest stosunkowo prosty technicznie, najczęściej dobrze tolerowany przez pacjentki i obarczony niewielkim ryzykiem powikłań, dlatego światowe towarzystwa naukowe rekomendują jego stosowanie celem redukcji częstości położenia płodu podłużnego miednicowego w terminie porodu, a co za tym idzie redukcji częstości cięć cesarskich (Impey LWM i in. 2017).

Poród drogami natury po cięciu cesarskim

W związku z rosnącą częstością wykonywania cięć cesarskich rośnie też liczba ciężarnych po uprzednio wykonanych cięciach i pojawiają się dylematy odnośnie najbezpieczniejszego sposobu zakończenia kolejnej ciąży. U tych kobiet zarówno próba porodu drogami natury, jak i ponowne cięcie cesarskie są procedurami związanymi z podwyższeniem ryzyka okołoporodowego. Próba porodu drogami natury po cięciu cesarskim (z ang. TOLAC - trial of labor after cesarean) jest jednak uznana i rozsądną propozycją. W ogólnej populacji przy braku przeciwwskazań do porodu drogami natury postępowanie takie kończy się powodzeniem w 40-80% (Gupta i in. 2015). Najpoważniejszym możliwym powikłaniem jest pęknięcie mięśnia macicy, które jednak występuje tylko w 0,7% przypadków, ryzyko to jednak rośnie przy współistnieniu czynników ryzyka rozejścia się mięśnia macicy (Ness i in. 2017). Według najnowszych polskich rekomendacji PTGiP, przy braku dodatkowych czynników ryzyka i samoistnych rozpoczęciu porodu nie jest nawet wymagana dodatkowa zgoda pacjentki na TOLAC. Dopuszczalne jest stosowanie oksytocyny w indukcji i stymulacji porodu, a także znieczulenie zewnątrzoponowe porodu. Konieczne jest jednak ciągłe monitorowanie kardiograficzne, a także wzmożona obserwacja pacjentki celem wychwycenia ewentualnych objawów pęknięcia macicy i ewentualnego natychmiastowego wykonania cięcia cesarskiego.

4. Podsumowanie i wnioski

Mimo alarmów towarzystw naukowych o konieczności zmniejszenia częstości wykonywania cięć cesarskich na świecie, w ciągu ostatnich trzydziestu latów częstość ta nieustannie rośnie. W Polsce ponadto ze względu na wybitnie niesprzyjające położnictwu nastawienie społeczeństwa, mediów i prawników wielu położniczek zbyt łatwo decyduje się na wykonanie tego zabiegu uważając go nierzadko za środek zapobiegający ewentualnym roszczeniom. Najnowsze badania naukowe, a także oparte na nich rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów

i Położników proponują łatwe do zastosowania i skuteczne narzędzia pozwalające na ograniczenie niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich. Warto, by każdy lekarz specjalista położnictwa i ginekologii podejmujący decyzje na trakcie porodowym był zapoznany z bieżącą wiedzą. Pomoże to prowadzić porody w sposób bezpieczny, a jednocześnie bez nadużywania cięcia cesarskiego jako remedium na wszelkie problemy.

5. Literatura

- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine (2014) Obstetric Care Consensus No. 1. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 123 (3) 693-711.
- Banu S (2015) Relationship between Abnormal Cardiotocography and Fetal Outcome. *NJOG* 20(2): 36-39.
- Betrán AP, Temmerman M, Kingdon C i in. (2018) Interventions to reduce unnecessary caesarean sections in healthy women and babies. *The Lancet*, 392(10155), 1358–1368.
- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY i in. (2018) Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*, 392(10155), 1341–1348.
- Czajkowski K, Bręborowicz G, Kotarski J i in. (2009) Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu. *Ginekol Pol* 80: 548-557.
- Gupta JK, Smith GCS, Chodankar RR i in. (2015) Birth after Previous Caesarean Birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Green Top Guideline No 45.
- Hilal Z, Mrkvicka J, Rezniczek GA i in. (2017) Accuracy of intrapartum fetal blood gas analysis by scalp sampling. *Medicine* 96(49), e8839.
- Impey LWM, Murphy DJ, Griffiths M i in. (2017) External Cephalic Version and Reducing the Incidence of Term Breech Presentation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(7), 178–192.
- Kallianidis AF, Schutte JM, Van Roosmalen J i in. (2018) Maternal mortality after caesarean section in the Netherlands. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.
- Laughon SK, Branch DW, Beaver J i in. (2010) Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 206(5), 419.e1-419.e9.
- Mackeen AD (2019) Cięcia cesarskie, *Ginekologia i położnictwo*, 2(120), 61-85.
- Molina G, Weiser TG, Lipsitz SR (2015) Relationship between caesarean delivery rate and maternal and neonatal mortality. *JAMA* 314 (21): 2263-2270.
- Ness A, Yeaton-Massey A (2017) Vaginal birth after caesarean section. Evidence based obstetric guidelines (Berghella V. red), (Berghella V. red), 203-220. ISBN 978-83-7430-577-8.
- Oszukowski P, Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E i in. (2014) Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zastosowania kardiografii w położnictwie. *Ginekol Pol* 85: 713-716.
- Stark M, Chavkin Y, Kupfersztain C i in. (1995) Evaluation of combinations of procedures in caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 48: 273-276
- Thorwald J (2010) Cięcia cesarskie. *Stulecie chirurgów*, 277-300. ISBN 978-83-240-1021-9.
- Thorwald J (2016) Historia cesarskiego cięcia. *Ginekolog*, 115-146, ISBN 978-83-65282-25-5.
- Visser GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER i in. (2018) FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *The Lancet*, 392(10155), 1286–1287.
- Wielgoś M, Bomba-Opoń D, Bręborowicz GH i in. (2018) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące cięcia cesarskiego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 3(4), 159-174.
- Wiklund I, Malata AM, Cheung NF i in. (2018) Appropriate use of caesarean section globally requires a different approach. *The Lancet*, 392(10155), 1288–1289.
- Xodo S, Chauchan SP (2017) Intrapartum fetal monitoring. Evidence based obstetric guidelines (Berghella V. red), 139-154. ISBN 978-83-7430-577-8.