

“Medicina Internacia Revuo estas sendependa diskutejo de tutmondaj medicinistoj. Ĝi aperas dufoje jare. La redakcio rezervas al si rajton mallongigi aŭ korekti la manuskriptojn. Reproduktoj kaj tradukoj estas permesataj nur kun indiko de la fonto.”

FROM THE EDITOR

Dear readers,

On 31st October 2018 in Krakow, we successfully officially registered our International Medicine Review (Medicina Internacia Revuo/MIR) in the District Court in Krakow. Since this date, our MIR journal has been in the official register of journals and reviews in Poland. Now, thanks to that decision, we will be able to more easily develop our journal.

Also, in addition to authors of scientific articles, we are looking for collaborators to work in the Editorial Committee of MIR and also reviewers, who will be tasked with fact-checking articles, because to publish articles in our journal, it will need to have two positive reviews.

The Editorial Committee of MIR decided that this year our journal will be rated by an international data-base of journals, Index Copernicus. According to this rating, we received a respectable quality in the ICV 2017 = 72.22.

To finish this editorial, we especially like to warmly invite all members of the Budapest Medical Esperanto Subject Group (who celebrated their 50th anniversary in March 2019), led by the initiators of that group, Drs Lajos MOLNÁR and Julianna FARKÁS, and all other medical professionals in the world to contribute to the International Medicine Review, which in a few years will celebrate its 100th anniversary.

*Professor Włodzimierz Opoka
Editor-in-Chief*

*Doctor Christoph Klawe
Vice-Editor-in-Chief*

*Professor Bożena Muszyńska
Vice-Editor-in-Chief*

“Medicina Internacia Revuo estas sendependa diskutejo de tutmondaj medicinistoj. Ĝi aperas dufoje jare. La redakcio rezervas al si rajton mallongigi aŭ korekti la manuskriptojn. Reproduktoj kaj tradukoj estas permesataj nur kun indiko de la fonto.”

REDAKCIAJ VORTOJ (Junio 2019)

Karaj legantoj

La 31-an de oktobro en la 2018 jaro en Krakovo sukcesis oficiale registri nian Medicinan Internacian Revuon en la Distrikta Kortumo en Krakovo. De tiu ĉi dato nia revuo MIR estas en la oficiala registro de ĵurnaloj kaj revuoj en Pollando. Nun dank'al tiu ĉi decido ni havos eblecon pli facile evoluigi nian revon.

Ni ankaŭ krom aŭtoroj de sciencaj artikoloj ankaŭ serĉas kunlaborantojn por labori en la Redakta Komitato en MIR kaj ankŭ reviziantojn, kiuj pritaksos ricevatajn fakajn artikolojn, ĉar por aperigi artikolon en nia revuo oni devas ricevi du pozitivajn recenzojn.

La Redakta Komitato de MIR decidis, ke ĉiu jare nia revuo estos pritaksita de internacia datenbazo de revuoj Index Copernicus. Laŭ tiu ĉi pritakso ni ricevis respektindan kvaliton en la ICV 2017 = 72.22.

Finante tiujn ĉi redakciajn vortojn ni precipe elkore invitas ĉiujn membrojn de la Budapeŝta Medicina Esperanto-Fakgrupo (en marto de la 2019 festis la 50-jarojn) gviditan de iniciatoroj de la gru-po, d-ro Lajos MOLNÁR kaj d-rino Julianna FARKÁS kaj ĉiujn aliajn medicinistojn en la mondo por kon-tribui por la Medicina Internacia Revuo, kiu post kelkaj jaroj havos 100 jarojn.

*Profesoro Włodzimierz Opoka
Ĉefredaktoro*

*Doktoro Christoph Klawe
Vic-Ĉefredaktoro*

*Profesorino Bożena Muszyńska
Vic-Ĉefredaktoro*

Medicina Internacia Revuo editorial office:

Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical College,
Jagiellonian University in Kraków, Medyczna 9 Str., 30-688 Kraków, Poland

e-mail: office@interrev.com

Publishers:

Jagiellonian University in Kraków,
Faculty of Pharmacy
Medyczna 9 St. 30-688 Kraków, Poland

ZOZ Ośrodek UMEA SHINODA-KURACEJO
os. Albertyńskie 1-2
31-851 Kraków, Poland

e-mail: wopoka@interrev.com
umea@interia.pl

www: <https://umeaopoka.pl/tl>

Our readers can find us on our webpage: www.interrev.com

Declaration of the primary version can be found at www.interrev.com, or in the printed version

Editorial Board

Editor-in-chief

Professor Włodzimierz Opoka, Poland

Doctor Barbara Jasiewicz, Poland

Professor Jacek Sapa, Poland

Vice-editor-in-chief

Professor Bożena Muszyńska, Poland

Professor Jolanta Pytko-Polończyk, Poland

Doctor Christoph Klawe, Germany

Doctor Małgorzata Frankowska, Poland

Doctor Anna Sadakierska-Chudy, Poland

Operating Editors

Doctor Keyhan Sayadpour Zanjani, Iran

Doctor Imre Ferenczy, Hungary

Doctor Massimo Tusconi, Italy

Doctor Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Poland

Professor Kevin Black M.D., USA

Executive Editors

Professor Stanisław Majewski, Poland

Professor Natasha Pollak M.D., USA

Professor E. James Lieberman, USA

Technical Editor

Jan Lazur, Poland

Professor Eva Bojaghijeva, Bulgaria

Penny Briant, UK

Professor Andrzej Kierzek, Poland

Type setting

Jacek Lelek, Poland

Professor Maciej Teşiorowski, Poland

Professor Ewa Poleszak, Poland

Support

Anna Krzywda, Poland

Professor Dariusz Adamek, Poland

Doctor Andrzej Moniczewski, Poland

Professor Istvan Zupko, Hungary

Doctor hab. József Gál, Hungary

Associate Professor Małgorzata

Paprocka-Borowicz, Poland

Professor Bodnár Károly, Hungary

DERMATOSCOPY – a Diagnostic Method in the Cosmetologist's Cabinet

oryg. DERMATOSKOPIA - metoda diagnostyczna w gabinecie kosmetyka

SZYMIK-KANTOROWICZ Sabina¹, WARZECHA Izabela¹, WESOŁOWSKA Anna^{1*}

¹Jagiellonian University, Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, 9 Medyczna Street, PL 30-688, Kraków.

Article submitted: 30.01.2019; accepted: 15.03.2019

Abstract

Dermatoscopy is a simple and non-invasive diagnostic method which allows visualisation of the structures and their colours situated within the epidermis and dermis that are invisible with the naked eye due to multiple magnification. Since 1920 a significant progress of the technology of equipment and scope of the performed diagnostics has been made. Currently applied dermatoscopy is the most frequently method used to assess the lesions and diseases of the skin, hair, nails and microcirculation. The objective of this paper is to demonstrate dermatoscopy's wide usefulness as a diagnostic method in the cosmetologist's cabinet. The technique of examination, basic principles and diagnostic algorithms as well as selected diseases located within the smooth skin, hairy skin of the head and nail plates were presented and described. Among them the following were differentiated: melanocytic and non-melanocytic lesions, inflammatory diseases of the skin caused by microbes, non-infectious inflammatory skin diseases as well as ailments of the hairy skin of the head and nail plates that can be diagnosed by a cosmetologist during his/her work in the cabinet and, also, in other institutions dealing with health and beauty promotion. Nowadays dermatoscopy as a diagnostic method is applied to differentiate and assess melanocytic and non-melanocytic eruptions, which constitutes the foundation of prophylaxis of melanoma. Furthermore, it is a procedure that considerably supports diagnostic validity and helps to classify the ailments of various etiology and location. A dermatoscope in the hands of properly trained cosmetologist or physician constitutes a reliable diagnostic tool. The analysis performed with its help frequently protects a client/patient from the loss of health and it may even save his life.

Keywords: melanoma, inflammatory diseases, diseases of the hairy skin, diseases of the nail plates

*Corresponding Author: Anna Wesolowska; a.wesolowska@uj.edu.pl

Wprowadzenie

Dermatoskopia to prosta, nie ingerująca w organizm ludzki, metoda diagnostyczna, której historia sięga XVII wieku. Wtedy to bowiem przy pomocy narzędzia na wzór mikroskopu, dokonano pierwszych badań naczyń krwionośnych skóry właściwej oraz tych znajdujących się w obrębie wałów paznokciowych. Termin „dermatoskopia” wprowadził jako pierwszy J. Saphiera w 1920 roku [1]. Stosowana w minionych latach technika badawcza nie wykazywała istotnych różnic z tą, która funkcjonuje w czasach dzisiejszych. Znaczej ewolucji i postępowi technicznemu uległ natomiast sprzęt wykorzystywany do prowadzenia badań dermatoskopowych. Miejsce dwuokularowych mikroskopów z bocznym źródłem światła zajęły poręczne, proste w obsłudze dermatoskopy klasyczne, wyposażone w oświetlenie halogenowe bądź diodowe, a także systemy wideodermatoskopowe, których celem jest cyfrowy zapis i archiwizacja uzyskanych podczas diagnostyki obrazów. Wprowadzenie dermatoskopów zawierających filtry polaryzacyjne, ograniczyło konieczność stosowania immersji i bezpośredniego kontaktu z badaną powierzchnią skóry [2,3].

Dawniej głównym obszarem badań z zakresu dermatoskopii były naczynia krwionośne i choroby zapalne skóry. Z biegiem lat dział ten rozszerzył się w sposób bardzo istotny i objął diagnostykę zmian melanocytowych, niemelanocytowych, chorób infekcyjnych, dermatoz, a także jednostek chorobowych związanych z płytkami paznokciowymi, skórą owłosioną głowy, skórą dłoni i podeszw, jak również błonami śluzowymi. Współcześnie dermatoskopia pełni największą rolę w ocenie i różnicowaniu zmian czerniakowych oraz monitorowaniu ewolucji poszczególnych znamion i efektywności zastosowanych metod leczniczych.

Dermatoskopia

Dermatoskopia, znana także jako dermatoskopia, mikroskopia epiluminescencyjna lub

mikroskopia powierzchni skóry jest nieinwazyjną metodą badania *in vivo*, z wykorzystaniem urządzenia o nazwie dermatoskop. Procedura ta umożliwia precyzyjną wizualizację i ocenę niewidocznych gołym okiem struktur oraz ich kolorów w obrębie naskórka i skóry właściwej. Jest to niezwykle istotne narzędzie wykorzystywane w celu diagnozowania pigmentacyjnych i nie pigmentacyjnych zmian skórnych oraz zwiększenia dokładności i pewności diagnostycznej o 5% - 30%, w porównaniu z badaniem wizualnym bez zastosowania dermatoskopu [4]. Do niewątpliwych zalet badania należy: nieinwazyjność, bezbolesność, łatwa powtarzalność, brak uciążliwości dla pacjenta, możliwość wykonania badania w każdym gabinecie kosmetycznym i lekarskim, krótki czas trwania, szybki wynik, który otrzymuje się bezpośrednio po zakończeniu badania, stosunkowo niewielki koszt wykonania badania zależny zwykle od zastosowanego sprzętu.

Badanie dermatoskopowe

Etapy badania dermatoskopowego obejmują: aplikację na badaną powierzchnię skóry płynu immersyjnego (w przypadku badania dermatoskopem ze źródłem światła niespolaryzowanym), przyłożenie i przyciśnięcie dermatoskopu do badanej powierzchni. Dermatoskop posiada szklaną płytkę, która spłaszczając skórę zapewnia równomierną powierzchnię jak również optyczne powiększenie podczas badania. Jedną z obowiązujących w dermatoskopii zasad jest badanie wszystkich znamion skórnych, a nie tylko tych wyglądających chorobowo. Pozwala to na określenie profilu znamion barwnikowych skóry badanego oraz ocenę, na podstawie cech morfologicznych pojedynczej zmiany w kontekście ogólnego wzorca dermatoskopowego pozostałych znamion barwnikowych pacjenta. Kolejnym znaczącym elementem diagnostyki dermatoskopowej jest zasada tzw. „10 sekund”, która mówi, iż wprawny kosmetolog poświęca na oglądanie zmiany ok. 10 sekund, jeśli nie budzi ona żadnych podejrzeń. Znamiona, na które poświęca się więcej czasu, mogą lub powinny budzić niepokój. Podczas każdej wizyty kontrolnej do badania powinno używać się tego samego instrumentu badawczego [5,6].

Dzięki zastosowaniu badania dermatoskopowego możliwa jest ocena struktur zmian skórnych i ich kolorów. Kolory odgrywają niezwykle istotną rolę w dermatoskopii. Najbardziej powszechnymi są następujące: jasno brązowy, ciemno brązowy, czarny, niebieski, niebiesko-szary, czerwony, żółty oraz biały. Najważniejszym, a zarazem głównym barwnikiem zmian melanocytowych jest melanina. Kolory widoczne w obrazach dermatoskopowych związane są z lokalizacją barwnika w skórze. Kolor czarny występuje jeśli melanina zlokalizowana jest w warstwie rogowej lub górnych warstwach naskórka. Kolor jasno- do ciemno-brązowego – gdy melanina znajduje się w naskórku. Kolor szary lub szaroniebieski oznacza, że melanina położona jest w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Niebieski pojawia się kiedy melanina zlokalizowana jest w warstwie siateczkowej skóry właściwej. Kolor czerwony związany jest ze zwiększoną liczbą lub rozszerzeniem naczyń, urazem lub powstawaniem nowej sieci naczyń. Kolor biały natomiast uwarunkowany jest zazwyczaj regresją i bliznowaceniem [7].

Analizę zmiany strukturalnej przeprowadza się w aspekcie ogólnym i lokalnym. Celem ogólnej analizy jest ustalenie czy dana zmiana jest melanocytowa czy niemelanocytowa. Ocena lokalna związana jest natomiast z analizą elementów strukturalnych, które charakteryzują oba rodzaje zmian. W diagnostyce ogólnej wyróżnia się następujące wzorce zmian charakterystyczne dla budowy: siateczkowy (reticular pattern), globularny (globula pattern), typu kostki brukowej (cobblestone pattern), homogenny (homogeneous pattern), wybuchu gwiazdy (starburst pattern), równoległy (parallel pattern), wieloskładnikowy (multicomponent pattern), zatokowy (lacunar pattern), guzkowy (nodular pattern) [2]. W ocenie lokalnej natomiast podstawowymi elementami strukturalnymi są: siatka barwnikowa (pigment network), pseudosiatka (pseudonetwork), kropki i ciała skupione (dots, globules), smugi gałązkowate (streaks), objaw welonu (blue-whitish veil), przebarwienie, odbarwienie, objaw

regresji, struktury naczyń i czerwono-fioletowe zatoki [2]. Kryteriami oceny zmian niemelanocytowych są: pseudotorbiele rogowe (milia-like cyst), ujścia pseudomieszek (comedo-like openings), egzofityczne struktury brodawkujące (exophytic papillary structures), czerwone zatoki (red lacunas), struktury przypominające liść klonu (leaf-like areas), struktury typu koła ze szprychami (spoke-wheal structures), centralne białe plamy (central white patches) [2].

W obrębie zmian melanocytowych i niemelanocytowych wyróżnia się określone typy naczyń, które mogą występować w charakterystycznych ułożeniach jak np.

- układ obrączkowy (circular arrangement) – charakteryzowany jako obrączkowy, czerwony układ w centrum bądź na obwodzie zmiany lub układ obrączkowy, sieciowy czerwonych globul;
- układ linijny (lineal arrangement) – odchodzące promieniście od obwodu ogniska linijne naczynia;
- mieszany wzorec naczyń (mixed vessels features) – związany jest z obecnością kilku cech naczyń np. czerwonych globul, naczyń typu kropek i naczyń linijnych;
- mieszany wzorec naczyń i barwnikowy (mixed vessels-pigmented features) – obrazuje naczynia z błękitno-niebieskimi ziarnistościami [2].

Algorytm różnicujący zmianę melanocytową od niemelanocytowej

W celu różnicowania zmiany melanocytowej od niemelanocytowej stosuje się oparty na sześciu krokach algorytm, skupiający się na określeniu kryteriów dermatoskopowych w postaci struktur lokalnych.

Krok 1: Jeśli w zmianie obserwuje się co najmniej jedną z wymienionych cech: siatka barwnikowa, ciała skupione, smugi gałązkowate, rzekoma siatka barwnikowa, oznacza to, że zmiana jest melanocytowa. Jeśli w zmianie obserwuje się homogenne błękitne przebarwienie, świadczy to, że badacz ma do czynienia ze znamieniem błękitnym. Jeżeli w zmianie nieobecna jest żadna ze struktur wymienionych w kroku 1, zmiana powinna zostać uznana za niemelanocytową i należy przejść do kroku 2.

Krok 2: Obecność w zmianie minimum jednej z

wymienionych cech: ujścia pseudomieszków, pseudotorbiel rogowa, naczynia w kształcie spinki do włosów, ostry brzeg, postrzępiony brzeg, świadczy o brodawce łojotokowej. Jeżeli w zmianie nieobecna jest żadna ze struktur wymienionych w kroku 2, należy przejść do kroku 3.

Krok 3: Obecność w zmianie minimum jednej z wymienionych cech: struktury przypominające liść klonu, naczynia drzewkowate, nieregularne szaro-błękitne ciała skupione, owrzodzenia, struktury typu koła ze szprychami, oznacza raka podstawnokomórkowego. Jeśli w zmianie nieobecna jest żadna ze struktur wymienionych w kroku 3, należy przejść do kroku 4.

Krok 4: Obecność w zmianie minimum jednej z wymienionych cech: czerwone zatoki, homogenne obszary czerwono-niebieskie do czerwono-czarnych, wskazuje na naczyniaka lub rogowca krwawego. Brak w zmianie którejkolwiek ze struktur wymienionych w kroku 4 sugeruje przejście do kroku 5.

Krok 5: Obecność w zmianie centralnej białej plamy, otoczonej delikatną siateczką barwnikową dowodzi o obecności włókniaka twardego. Jeśli w zmianie nieobecne są struktury wymienione w kroku 5, powinno przejść się do kroku 6.

Krok 6: Brak w zmianie struktur wymienionych w kroku 2-5 wskazuje, że zmiana najprawdopodobniej jest melanocytowa [2,3].

Algorytmy dermatoskopowe zmian melanocytowych to różne metody i reguły oceny dermatoskopowej, mające na celu analizę wzorca dermatoskopowego. Wśród nich wyróżnia się: regułę 3-punktową, regułę 7-punktową, regułę ABCD (asymetria, brzeg, kolor, struktury różnicujące), metodę Menzies (rozpoznanie w zmianie cech wykluczających i potwierdzających) oraz analizę wzorów ułożenia barwnika i CASH (od słów angielskich: color, architecture, symmetry, homogeneity). Ocenę dermatoskopową, wykorzystującą poszczególne algorytmy, mogą prowadzić zarówno eksperci jak i osoby początkujące. Ze względu na szeroką dostępność, metody te stanowią pierwszą linię testów przesiewowych na raka

skóry [2,3].

Dermatoskopia zmian melanocytowych

Znamię barwnikowe to wykwit skóry w postaci ostro odgraniczonej plamy lub guzka zbudowany z łagodnie namnażających się melanocytów czyli komórek barwnikowych skóry. Może mieć zabarwienie niebieskie, brązowe, czarne lub też być w kolorze skóry. Znamiona melanocytowe można także podzielić na wrodzone, nabyte, zwykłe i atypowe (dysplastyczne). Kontroli dermatoskopowej powinny zostać poddane osoby z predyspozycjami genetycznymi do wystąpienia czerniaka, osoby o dużej liczbie znamion melanocytowych, osoby które uległy licznym poparzeniom w wieku dziecięcym. Nie można zapominać również o osobach narażonych na częstą ekspozycję na promieniowanie UV oraz o kobietach ciężarnych, u których w wyniku zmian hormonalnych połączonych z ekspozycją słoneczną, może dojść do ewolucji w obrębie znamion [8,9].

Dermatoskopia czerniaka

Czerniak złośliwy jest nowotworem wywodzącym się z melanocytów. Na typowy obraz czerniaka składa się więcej niż jeden wzorec i więcej niż jeden kolor o asymetrycznym ułożeniu. W obrazie dermatoskopowym czerniaka uwidocziona jest atypowa siatka barwnikowa, nieregularne kropki i ciała skupione, struktury regresji, nieregularne wypustki, objaw welonu oraz nieregularne blaszki [10]. Czerniaki, które rozwijają się w obrębie znamion melanocytowych posiadają atypową siatkę barwnikową i obszary regresji, natomiast czerniaki rozwijające się *de novo* wykazują atypowe wzorce naczyniowe, jak również nieregularne blaszki [11]. Zgodnie z kryterium 7-punktowej skali oceny czerniaka do jego typowych cech zalicza się: biało-różowe obszary odbarwień, promieniste smugi, szaroniebieski lub błękitny welon, nieregularnie rozmieszczone pseudopodia, obszary niehomogenne, pogrubiała, silnie wybarwioną siatkę barwnikową o nieregularnym układzie oraz ostre odgraniczenie zmiany na jej brzegu [12,13]. Ponadto do charakterystycznych wzorów czerniaka zalicza się też: obszary bezstrukturalne w dowolnym kolorze umiejscowione

obwodowo, polimorfizm barwnika, kropki i ciała skupione o barwie szarej lub czarnej, białe linie, a także polimorficzne naczynia [1].

Ze względu na cechy dermatoskopowe czerniaka klasyfikuje się na: szerzącego się powierzchownie, dłoni i stóp, ustępującego, guzkowego, twarzy oraz czerniaka w obrębie znamienia melanocytowego [2]. W przypadku czerniaka guzkowego w obrazie dermatoskopowym może wystąpić brak struktur charakterystycznych dla zmian melanocytowych. Ułożenie barwnika określane jest mianem guzkowego i charakteryzuje się brakiem ładu, jak również symetrii. W obrazie widoczne są także obszary szaro-niebieskiego zamglenia. Czerniak dystalny występuje na dłoniach, paznokciach oraz podeszwach stóp. Ze względu na umiejscowienie diagnostyka tego typu czerniaka stanowi duży problem, w wyniku czego jest on niezwykle często wykrywany dopiero w stadium zaawansowanym. Do interpretacji dermatoskopowej niezbędna jest umiejętność stwierdzenia czy barwnik położony jest w bruzdach czy też w grzebieniach, które to składają się na linie papilarne. Grzebienie są strukturami szerszymi niż bruzdy, zatem barwnik zawarty w nich widoczny będzie w postaci szerokich pasm poprzedzielanych pasmami węższymi, które odpowiadać będą bruzdom. W obrazie dermatoskopowym bruzd widoczne są dodatkowo małe, białe punkty, odpowiadające ujściom gruczołów potowych. Zmiany łagodne charakteryzują się lokalizacją barwnika w bruzdach, z pominięciem grzebieni [3]. Czerniak zlokalizowany na twarzy dotyczy zazwyczaj osób w starszym bądź podeszłym wieku. Występuje w okolicach, które ulegają codziennej ekspozycji na promieniowanie UV. W związku z tym lokalizacja zmian może dotyczyć twarzy, przedramion, grzbietowych powierzchni rąk. Na obraz czerniaka twarzy składa się polimorficzne ułożenie barwnika, brunatny lub czarny kolor zmiany, ciemniejsza barwa w wizualizacji dermatoskopowej niż klinicznej, obecność ziaren typu pieprzu, a także naciekanie aparatu włosowego. W przypadku twarzy diagnostyka wymaga różnicowania z plamą soczewicową

ślonieczną i rogowacieniem słonecznym, podczas gdy obraz dermatoskopowy czerniaka zlokalizowanego w okolicy przedramion i grzbietów dłoni posiada cechy charakterystyczne dla czerniaka szerzącego się powierzchownie. Bezbarwnikowy typ czerniaka sygnalizować mogą struktury takie jak: szaro-niebieskie plamy, ziarna pieprzu, kropki i ciała naczyniowe, naczynia linijne oraz obszary mleczno-czerwone [3].

Dermatoskopia zmian niemelanocytowych

Zarówno znamiona melanocytowe jak i niemelanocytowe podlegają diagnostyce różnicowej czerniaka. Zabarwienie znamion niemelanocytowych, w przeciwieństwie do melanocytowych, nigdy nie jest spowodowane udziałem melaniny. Do zmian niemelanocytowych zalicza się: raka podstawnocomórkowego, brodawkę łojotokową, zmiany naczyniowe, włókniaka twardego, chorobę Bowena i barwnikowe rogowacenie słoneczne [1]. Rak podstawnocomórkowy jest złośliwym nowotworem nabłonkowym. Jego lokalizacja jest charakterystyczna dla skóry owłosionej, a co za tym idzie nie występuje na dłoniach, podeszwach stóp czy błonach śluzowych. Wzorzec ogólny jest zazwyczaj nieswoisty lub wieloskładnikowy. Obraz dermatoskopowy barwnikowej postaci raka podstawnocomórkowego cechuje się brakiem siatki barwnikowej i obecnością co najmniej jednej z wymienionych struktur takich jak: szaro-niebieskie gniazda owalne, drzewkowate teleangiektazje, szaro-niebieskie ciała, struktury przypominające liść klonu, struktury typu koła ze szprychami oraz owrzodzenia [14,15].

Brodawka łojotokowa jest łagodną postacią nowotworu nabłonkowego, spotykaną najczęściej u osób dojrzałych. Może być widoczna jako plamy lub tarczki z brodawkową powierzchnią koloru skóry, żółtego lub ciemnobrązowego. Brodawka łojotokowa posiada nieswoisty, homogenny bądź siateczkowaty wzorzec. Podczas badania dermatoskopowego można zaobserwować struktury takie jak: pseudotorbiele rogowe i ujścia pseudomieszków włosowych, egzofityczne struktury, regularne przebarwienia, a także naczynia typu szpilki do włosów. Większość wykwitów posiada również ostre odgraniczenie brzegu [16]. W barw-

nikowej postaci brodawki łojotokowej występują natomiast cechy typowe dla zmian melanocytowych, do których zalicza się siatkę barwnikową, ciałka skupione i smugi gałązkowate [17].

Zmiany naczyniowe należące do niemelanocytowych obejmują:

- rogowiec krwawy – zmiana powstała z powierzchniowego rozszerzenia naczyń z nadmiernym rogowaceniem. Klinicznie ma postać czerwonego lub rzadziej czarnego guzka bądź grudki, która posiada hiperkeratocytową powierzchnię. Charakteryzuje się wzorcem zatokowym w kolorze od fioletu po czarny. Podczas dermatoskopii widoczne są żółte czopy rogowe i błękitno-biały welon. Do typowych, dla rogowca krwawego, cech zalicza się także: rumień, czerwone zatoki, objaw welonu, ciemne zatoki oraz rumień obwodowy [1,18,19];

- ziarniak naczyniowy – łagodny nowotwór naczyniowy wyglądający jak owrzodziały, czerwony guzek. Cechuje się obecnością owrzodzeń, czerwonych obszarów z białą otoczką i białych linii [1,20];

- naczyniaki zazwyczaj wyróżniają się wzorcem zatokowym. Wśród ich struktur dermatoskopowych wyróżnić można: czerwone po granatowo-czarne obszary bezstrukturalne, jak również czerwone zatoki [16];

- krwiał podrogowy wyglądem przypomina wybroczynki kształtu globularnego, które przybierają postać linijskich bądź punktowych plamek lub punktów w kolorze błękitno-niebieskim, brązowym i czerwonym. Najczęściej występuje wzorzec homogeny i globularny [21].

Włókniak twardy jest to twardy guzek powstały w wyniku pozapalnej reakcji tkanki, związanej z włóknieniem skóry właściwej. Najczęstszym miejscem występowania włókniaka twardego jest skóra podudzia. Wykwit ten charakteryzuje się siateczkowatym, nieswoistym lub wieloskładnikowym wzorcem ogólnym z bezstrukturalną białą plamą w centralnej części zmiany. Dodatkowo podczas wizualizacji dermatoskopowej, na obwodzie zmiany widoczne

mogą być: rumień, kropki i ciałka skupione oraz siateczka barwnikowa. W obrazie włókniaka twardego olbrzymiego specyficznymi strukturami są wyraźnie zaznaczona biała siatka w centralnej części zmiany, otoczona subtelną siatką barwnikową na obwodzie zmiany. Wraz z białą centralną siatką, w środku zmiany mogą także występować brązowe kropki i ciałka skupione [1,22].

Choroba Bowena to barwnikowa postać choroby wykazująca wzorzec bezstrukturalny i typu kropek. W trakcie badania z użyciem dermatoskopu dostrzec można naczynia kłębuszkowate, brązowe i szare kropki albo ciałka skupione, jak również hipopigmentowany obszar bezstrukturalny w kolorze skóry lub w barwie różowej, czy też białej [1,21].

Barwnikowe rogowacenie słoneczne dotyczy głównie osób dojrzałych z jasnym fototypem skóry, narażonych na częstą i silną ekspozycję na promieniowanie UV. Zmiany zlokalizowane są w obrębie twarzy, grzbietu rąk i skóry głowy (w przypadku osób łysych). Badanie dermatoskopowe barwnikowego rogowacenia słonecznego obrazuje szare i brązowe kropki umiejscowione pomiędzy hipopigmentowanymi ujściami mieszków włosowych [1].

Badanie i ocena dermatoskopowa stanowi bardzo ważny element diagnostyki zarówno chorób zakaźnych, które mogą być indukowane przez bakterie, wirusy, grzyby, a także pasożyty, jak i chorób niezakaźnych. Jest niezwykle przydatnym narzędziem pomocniczym i dopełniającym badanie kliniczne poszczególnych jednostek chorobowych. Rozwiewa wiele wątpliwości, ułatwia klasyfikację diagnostyczną oraz daje możliwość bieżącej oceny przebiegu choroby.

Dermatostopia chorób zakaźnych

Do chorób wywołanych przez mikroorganizmy, a diagnozowanych za pomocą dermatoskopii zalicza się m.in. brodawkę, grzybicę skóry gładkiej, świerzb, wszawicę i mięczaka zakaźnego. Brodawka jest wywołana wirusem brodawczaka ludzkiego. Obraz brodawki zwykłej to grudka koloru skóry do białego, z centralnym naczyniem, które przybiera kształt kropki. W brodawce płaskiej widoczne są natomiast naczynia w

kształcie kropek, występujące na żółtym, bezstrukturalnym bądź jasnobrażowym tle [23].

Grzybica skóry gładkiej objawia się mieszanym wzorcem nacyniowym, rozmieszczonym w sposób nieregularny. W obrębie zmiany dostrzec można także złuszczenie [24].

Świerzb w obrazie dermatoskopowym widoczny jest jako zakrzywiona lub serpentynowata linia. Na końcu tej linii uwidoczniony jest pasożyt w postaci małego, ciemnego trójkąta. Dodatkowo, w środku linii, widoczne mogą być czarne kropki, które odpowiadają odchodom roztocza [25].

Gnidzy zawierające larwę wszy dają obraz brązowych, owalnych grudek. W przypadku gnid pustych widoczne są grudki przezroczyste z płaskim końcem [26].

Mięczak zakaźny powstaje w wyniku działania pokswirusów. W obrazie dermatoskopu przyjmuje postać białych lub żółtych grudek i obszaru bezstrukturalnego w centrum [1].

Dermatoskopia chorób zapalnych skóry

Liszaj płaski objawia się widokiem czerwonego do brązowego obszaru bezstrukturalnego, poprzecinanym rozgałęzionymi, grubymi, białymi liniami. Widoczne są również naczynia linijne i w postaci kropek, których rozmieszczenie jest promieniste. W zmianach ustępujących można zaobserwować natomiast szaro-niebieskie kropki i zatarcie wzorca nacyniowego [1,2].

Obraz łuszczycy charakteryzuje się występowaniem małych kłębuszkowatych naczyń lub naczyń w postaci kropek, które wykazują regularne rozmieszczenie w obrębie zmiany. Ponadto dobrze zauważalne jest także złuszczenie [2,27].

Prokeratoza jest to genetycznie występująca choroba polegająca na zaburzeniu keratynizacji. Wyglądem, w obrazie dermatoskopu, przypomina brązowe lub szare, uniesione koło, wewnątrz którego występuje złuszczenie. W centrum zmiany widoczne mogą także być naczynia w postaci kropek [1].

Obraz dermatoskopowy pokrzywki przed-

stawia linijne naczynia oraz obszary rumienione, które posiadają regularne rozmieszczenie [2].

Dermatoskopia płytki paznokciowej

Metoda ta daje możliwość wychwycenia początkowych objawów i potwierdzenia diagnozy chorób takich jak: czerniak podpaznokciowy, wylew podpaznokciowy, znamiona melanocytowe, przebarwienie polekowe, plama soczewicowata, łuszczyca, liszaj płaski, a także infekcje grzybicze lub bakteryjne. Ze względu na budowę paznokci, metoda ta nie należy do najłatwiejszych i może sprawiać pewne trudności. Jej niepodważalną zaletą natomiast jest to, że stanowi wiarygodne narzędzie wspierające diagnostykę oraz pozwala uniknąć nietrafionych biopsji, które zazwyczaj są bardzo bolesne i niosą za sobą ryzyko zaburzenia wzrostu paznokcia. Badanie przeprowadza się najczęściej przy użyciu dermatoskopów ręcznych bądź systemów cyfrowych. Na skutek wypukłej budowy paznokci, w celu immersji zaleca się aplikację środka o dużej lepkości, najlepiej olejku lub żelu immersyjnego [28]. Zmiany w obrębie płytek paznokciowych widoczne są najczęściej w postaci podłużnych podpaznokciowych przebarwień. Przebarwienia te mogą występować w czterech wzorcach, które różnią się między sobą obrazem ułożenia barwnika. Każdy z tych wzorców zawiera odmienne ułożenie struktur, swoiste dla poszczególnych jednostek chorobowych. Do podstawowych wzorców i struktur charakteryzujących ułożenie barwnika zalicza się: plamy krwi, brązowe tło z regularnymi i podłużnymi prążkami, brązowe tło z nieregularnymi i podłużnymi prążkami, szary prążek, brązowe tło, choroba Hutchinsona, mikroskopijne wyżłobienia powierzchni płytki oraz pozostałości barwnika, linijne oraz polimorficzne naczynia, jak również czerwone globule i obszary mleczno-czerwone [28,29].

Dermatoskopia skóry owłosionej

Połączenie wideodermatoskopii z komputerową analizą włosa (trichoskopia) jest to cyfrowe badanie trichologiczne mające na celu ocenę stanu włosów i skóry owłosionej głowy. Dzięki niej możliwe jest określenie liczby włosów w poszcze-

gólnych fazach wzrostu oraz znajdujących się w ich obrębie zaburzeń strukturalnych. Dodatkową zaletą tej metody jest możliwość archiwizacji wykonanych podczas badania zdjęć. Pozwala to na obiektywną ocenę i monitorowanie efektywności zastosowanych terapii/zabiegów [30]. Obecnie stosowane wideodermatoskopy mają zdolność wykonywania powiększeń w zakresie 4-600 razy, dzięki czemu dają możliwość obserwacji struktur łądygi, mieszków włosowych i wzorca naczyniowego skóry owłosionej głowy, a także różnicowania poszczególnych typów łysienia (androgenowe, plackowate, bliznowaciejące) [31,32]. Trichoskopia umożliwia określenie gęstości włosów oraz ich średnicy, wskaźnika wzrostu włosa i wskaźnika stosunku fazy anagenowej do telogenowej. W trakcie badania dokonuje się obserwacji cech międzymieszkowych i okołomieszkowych. Do cech międzymieszkowych zalicza się wzorce naczyniowe (np. proste, poskręcane, drzewkowate) i wzorzec barwnikowy (typu plastra miodu), natomiast cechy okołomieszkowe (np. białe lub czarne kropki, żółte czopy rogowe) precyzują stan ujęć mieszków włosowych [33,34]. Ze względu na lokalizację, ocenę trichologiczną wykonuje się metodą suchej dermatoskopii czyli bez zastosowania immersji [35].

Podsumowanie

Początki dermatoskopii sięgają XVII wieku, jednak stosunkowo niedawno przeżyła ona swoje odrodzenie. W dawnych czasach stosowana była głównie do opisu zmian zapalnych. Dopiero około XX wieku zaczęła odgrywać rolę w diagnozowaniu zmian barwnikowych i czerniaka złośliwego. Miernie zdefiniowane cechy dermatoskopowe były przyczyną powstawania coraz bardziej zróżnicowanych pojęć. Niejednorodność definicji, kryteriów i metod oceny powodowała rozbieżności w interpretacjach oraz słabą odtwarzalność prowadzonych badań. Przełomowym momentem okazało się utworzenie w 2001 roku Międzynarodowego Towarzystwa Dermatologii,

które dokonało standaryzacji. Z jego pomocą, na przestrzeni kilku ostatnich lat, określono zasady różnicowania zmian barwnikowych, wprowadzono jednolity zbiór najczęstszych pojęć, kryteriów i definicji, a także opracowano właściwe algorytmy i systemy ocen, umożliwiające postawienie trafnej diagnozy. Dzięki temu dermatoskopia stanowi obecnie coraz bardziej powszechną i uznawaną metodę diagnostyczną [1]. Badanie dermatoskopowe jest bezbolesne, nieinwazyjne oraz nieuciążliwe zarówno dla badacza, jak i osoby badanej. Ponadto daje bardzo szybki wynik, który stanowi wiarygodny i istotny czynnik wspierający prowadzoną diagnostykę. Badanie może być wykonywane przy pomocy dermatoskopów klasycznych, dermatoskopów kompatybilnych z aparatem cyfrowych, jak również coraz bardziej popularnych wideodermoskopów, które łączone są z programami, wykonującymi analizę komputerową wyniku. Narzędzia te mają zdolność wykonywania wielokrotnych powiększeń, dzięki czemu możliwa jest wizualizacja różnorodności struktur i kolorów zmian skórnych, niedostrzegalnych ludzkim okiem. Techniczna strona badania dermatoskopowego jest stosunkowo prosta. Bardziej skomplikowany jest natomiast etap oceny otrzymanego obrazu, bowiem do jego przeprowadzenia niezbędna jest dobra znajomość występujących w zmianach wzorców ogólnych i struktur lokalnych. Strategia diagnostyczna zmian barwnikowych składa się z 2-stopniowej procedury. Pierwszy stopień opiera się na rozstrzygnięciu czy dana zmiana jest melanocytoza czy niemelanocytoza. Stopień drugi polega na zastosowaniu odpowiednich algorytmów i reguł oceny dermatoskopowej, których wynik określa stopień złośliwości zmiany. Mikroskopia epiluminescencyjna wykorzystywana jest do różnicowania i oceny naczyń mikrokrążenia jak i wykwitów melanocytozowych oraz niemelanocytozowych. Dodatkowo stosowana jest też w celu potwierdzenia diagnozy schorzeń o różnej etiologii, dotyczących płytki paznokciowej i skóry owłosionej głowy.

W kwalifikacjach i zakresie działań kosmetyka leży nie tylko dbanie o piękno urody, lecz także szeroko pojęta promocja zdrowia. Ze względu na charakter wykonywanego zawodu,

kosmetolog ma możliwość dostępu do wielu partii ludzkiego ciała. Wykonuje swoją pracę zarówno w obrębie skóry, jak i jej przydadków. Stanowi to dobry punkt wyjścia do obserwacji, a w razie zaistniałej konieczności podjęcia określonej interwencji. Wspomniana wcześniej obserwacja jest niezwykle istotnym elementem, ponieważ wraz z biegiem czasu u każdej osoby powstają nowe zmiany, które mogą ulec zezłośliwieniu. Ze względu na intensywny rozwój i szeroki wachlarz możliwości diagnostycznych, w ciągu kilku najbliższych lat, dermatoskopia stanie się coraz powszechniej stosowaną, przez kosmetologów, metodą badawczą. Obecnie wykorzystywana jest nie tylko do oceny i kontroli zmian barwnikowych, lecz otwiera także perspektywy rozpoznania chorób infekcyjnych i dermatoz skóry gładkiej, różnego pochodzenia zmian w obrębie aparatu paznokciowego, jak również diagnostyki i klasyfikacji poszczególnych typów łysienia oraz chorób dermatologicznych na skórze owłosionej głowy [8]. Oprócz tego dermatoskopia pozwala rozwikłać szereg wątpliwości diagnostycznych. Ułatwia ocenę stanu skóry, dobór odpowiednich zabiegów, dostosowanych do poszczególnych przypadków, a także ułatwia współpracę ze specjalistami i kontrolę efektywności stosowanych terapii i zabiegów. Dodatkowo, pomaga uniknąć wszelkich działań kosmetycznych, które mogłyby okazać się ryzykowne w przypadku obecności zmiany podejrzananej lub złośliwej. Dermatoskop w rękach świadomego i przeszkolonego kosmetologa umożliwia dokonanie wczesnego rozpoznania, które niejednokrotnie ratuje zdrowie, a nawet życie klienta/ pacjenta. Regularna dermatoskopia ułatwia wyselekcjonowanie osób ze zmianami atypowymi i daje możliwość szybkiej reakcji w przypadku ich transformacji. Należy pamiętać, że cechy takie jak nieregularność brzegów, szybki wzrost i duże rozmiary zmiany, polimorfizm kolorów czy też objawy łuszczenia, krwawienia bądź swędzenia, powinny wzbudzić niepokój i stanowią podstawę do wykonania kontrolnej dermatoskopii [1].

Resumo

Dermatoskopio estas simpla kaj ne-invada diagnozometodo, kiu ebligas pro multoblaj pligrandigoj de bildoj observi strukturojn kaj kolorojn situantajn en epidermo kaj haŭto, kiuj ne estas videblaj nur per okuloj. Ekde 1920, kiam estis enkondukita tiu ĉi metodo fariĝis signifa progreso de la teknologio de ekipaĵo kaj amplekso de la faritaj diagnozoj. Nuntempe aplikita dermatoskopio estas la plej ofte uzata metodo por diagnozi la lezojn kaj malsanojn de la haŭto, haroj, najloj kaj mikrocirkulado. La celo de ĉi tiu artikolo estas montri la larĝan utilecon de dermatoskopio kiel diagnoza metodo en la kosmetikaĵista kabineto. Ĉi tie oni prezentis kaj preskribis la teknikon de ekzameno, bazajn principojn de diagnozaj algoritmoj kaj ankaŭ elektitajn malsanojn de la glata haŭto, haŭto de la kapo kovrita per haroj kaj unĝaj platoj.

Inter ili oni diferencigis: melanocitajn kaj ne-melanocitajn lezojn, inflamajn malsanojn de la haŭto kaŭzitaĵoj de mikroboj/mikroorganismoj, ne-infektajn inflamajn haŭtmalsanojn kaj malsanojn de harplena haŭto de la kapo kaj unĝaj platoj, kiujn povas diagnozi kosmetikisto dum la laboro en la kabineto, samtempe ankaŭ en aliaj institucioj okupiĝantaj pri antaŭenigo de sano kaj beleco. Nuntempe dermatoskopio kiel diagnozometodo estas aplikita por diferencigi kaj taksii melanocitajn kaj ne-melanocitajn haŭtajn erupciojn, kio konsistigas la fundamenton de prevento de melanomo.

Plie, ĝi estas proceduro kiu konsiderinde subtenas diagnozan validecon kaj helpas klasifiki la malsanojn de diversaj etiologioj kaj lokoj. Dermatoskopio en la manoj de taŭge edukitaj kosmetikistoj aŭ kuracisto konsistigas fidindan diagnozan ilon. La analizo farita kun ĝhia helpo ofte protektas pacienton kaj malebligas perdon de la sano, ĝi eble eĉ povas savi la vivon.

Piŝmiennictwo

1. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. Dermatoskopia: algorytmiczna metoda oparta na analizie wzorca. (red: Bulińska A.), Wydawnictwo Via Medica Gdańsk, 2012;
2. Kamińska-Winciorek G. Dermatologia cyfrowa. Wydawnictwo Cornetis Wrocław, 2008;

3. Thomas L, Braun RP. Atlas dermatoskopii. (red. Kaszuba A), Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner Wrocław, 2008;
4. Braun RP, Oliviero M, Kolm I, French LE, Marghoob AA, Rabinovitz H. Dermoscopy: what's new? *Clin Dermatol.* 2009; 27(1): 26-34;
5. Kamińska-Winciorek G, Śpiewak R. Podstawy demoskopii zmian melanocytowych dla początkujących. *Post Hig Med Dośw.* 2011; 65: 501-508;
6. Tanaka M. Dermoscopy. *J Dermatol.* 2006; 33(8): 513-517;
7. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *JAAD.* 2005; 52(1): 109-121;
8. Kamińska-Winciorek G. Dermatologia cyfrowa. Wydawnictwo Cornetis Wrocław, 2008;
9. Adamski Z, Kaszuba A. Dermatologia dla kosmetologów. Wydawnictwo Urban & Partner, AM Poznań, 2008;
10. Aktürk AS, Bilen N, Bayrängürler D, Demirsoy EO, Erdogan S, Kiran R. Dermoscopy is a suitable method for the observation of the pregnancy-related changes in melanocytic nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(8): 1086-1090;
11. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Ceroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De Giorgi V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvehy J, Mazzochetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(5): 679-693;
12. Stante M, Carli P, Massi D, de Giorgi V. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(5): 476-480;
13. Dal Pozzo V, Benelli C, Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 1999; 9(4):303-308;
14. Carli P, De Giorgi V, Soyer HP, Stante M, Manzone F, Giannotti B. Dermoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14(5): 353-369;
15. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136(8): 1012-1016;
16. Peris K, Altobelli E, Ferrari A, Fargnoli MC, Piccolo D, Esposito M, Chimenti S. Interobserver agreement on dermoscopic features of pigmented basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2002; 28(7): 643-645;
17. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(3): 270-276;
18. De Giorgi V, Massi D, Stante M, Carli P. False "melanocytic" parameters shown by pigmented seborrheic keratoses: a finding which is not uncommon in dermoscopy. *Dermatol Surg.* 2002; 28(8): 776-779;
19. Wolf IH. Dermoscopic diagnosis of vascular lesions. *Clin Dermatol.* 2002; 20(3): 273-275;
20. Zaballos P, Daufí C, Puig S, Argenziano G, Moreno-Ramírez D, Cabo H, Marghoob AA, Llambrich A, Zalaudek I, Malvehy J. Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study. *Arch Dermatol.* 2007; 143(3): 318-325;
21. Zaballos P, Llambrich A, Cuéllar F, Puig S, Malvehy J. Dermoscopic findings in pyogenic granuloma. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6):1108-1111;
22. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Saurat JH, Braun RP. Dermoscopy of subcorneal hematoma *Dermatol Surg.* 2004; 30(9): 1229-1232;
23. Zaballos P, Guionnet N, Puig S, Malvehy J.

- Central white network: an additional dermoscopic feature for the diagnosis of dermatofibroma. *Dermatol Surg.* 2005; 31(8 Pt 1): 960-962;
24. Bae JM, Kang H, Kim HO, Park YM. Differential diagnosis of plantar wart from corn, callus and healed wart with the aid of dermoscopy. *Br J Dermatol.* 2009; 160(1): 220-222;
25. Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, Di Stefani A, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Malvey J, Puig S, Stolz W, Argenziano G. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology.* 2008; 216(1): 14-23;
26. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(4): 551-559;
27. Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. Dermoscopy for diagnosis and treatment monitoring of pediculosis capitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(5):909-911;
28. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Maldonado-Seral C, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N, Marghoob AA. Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. *Dermatology.* 2003; 207(2): 151-156;
29. Thomas L, Dalle S. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. *Dermatol Ther.* 2007; 20(1): 3-10;
30. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viillard AM, Barrut D, Colin C, Thomas L. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol.* 2002; 138(10):1327-1333;
31. Kamińska G, Brzezińska-Wcisło L, Lis A, Wcisło-Dziadecka D. Ocena metod łysienia plackowatego dzieci w materiale Kliniki Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w latach 1997-2001, *Post Derm Alert.* 2003; 20: 267-273;
32. Lacarrubba F, Dall'Oglio F, Rita Nasca M, Micali G. Videodermoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(3): 205-208;
33. Micali G, Lacarrubba F. Possible applications of videodermoscopy beyond pigmented lesions. *Int J Dermatol.* 2003; 42(6): 430-433;
34. Kowalska-Oleędzka E, Słowińska M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Wideodermatoskopowa diagnostyka łysienia bliznowaciejącego. *Dermatologia.* 2007; 6: 42-46;
35. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(5): 799-806;
36. Inui S, Nakajima T, Itami S. Dry dermoscopy in clinical treatment of alopecia areata. *J Dermatol.* 2007; 34(9): 635-639.

Influences of the Pharmaceutical and Device Industries on Health Students: Could they be Controlled by Institutional Policy? A Systematic Review

DARBOIS Nelly^{1*}, GUILLAUD Albin², PINSAULT Nicolas³

¹Critical thinking research federation FED 4276, University Grenoble-Alpes, Grenoble, France;

²ThEMAS team, TIMC-IMAG laboratory, University Grenoble-Alpes, Grenoble; Critical thinking research federation FED 4276, University Grenoble-Alpes, Grenoble, France;

³ThEMAS team, TIMC-IMAG laboratory, University Grenoble-Alpes, Grenoble, France; School of Physiotherapy, Grenoble-Alpes University Hospital, France; Critical thinking research federation FED 4276, University Grenoble-Alpes, Grenoble, France.

Article submitted: 22.02.2019; accepted: 30.04.2019

Abstract

Purpose: The objective of this systematic review was to investigate whether health students' beliefs, attitudes, or behaviours are impacted by institutional policy about pharmaceutical and medical device industries PMDI.

Methods: Systematic review methodology. The authors searched BioMed Central, Catalogue of medical theses in France, CINAHL, Clinical Trials, Cochrane Library, EMBASE, ERIC, Google Scholar, HAL, LILACS, PsycInfo, PubMed, Sage Journals, Web of Science, and WHO-ICTRP up to July 2018. They included randomised and non-randomised controlled trials, controlled before-after studies, cohort studies, cross-sectional studies with association measure and correlation models. Two investigators assessed the risk of bias of included papers by Cochrane Collaboration's tools.

Results: Fourteen papers were included. Twelve were conducted on medical students, and one on dental students. Most studies are at an uncertain risk of bias. Institutional policies never have a significant effect on student contact frequencies with PMDI. Student prescribing practices appear to be impacted by institutional policies. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a shorter, or a less restrictive exposure) was found to predict higher quality prescriptions by students and was also a predictor of less frequent student prescribing.

Conclusion: There is still little evidence of how the most effective institutional policies work and their long-term effects are still limited, although more and more countries are implementing such policies. The implementation of such policies should be accompanied by a systematic and rigorous evaluation of their effectiveness.

*Corresponding Author: Nelly Darbois; nelly.darbois@gresille.org

Keywords: Health students; Pharmaceutical Industry; Health Policy; Interprofessional relationship; Behaviours

Systematic review registration number: PROSPERO 2018 CRD42018080317. Available from https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=80317

Introduction

Rationale

In last decades, health “scandals” have been reported in the mass media such as thalidomide, blood transfusions contaminated by the HIV, Vioxx, Mediator (in France), etc. We can suppose that these cases, involving industrial actors responsibility, have had an impact not only on mortality or quality of life [1,2,3] but also on public trust in healthcare systems [4,5,50].

The data, probably underestimated, about the investment in pharmaceuticals sales force and marketing channels by the worldwide industry reached nearly \$71 billion US dollars in 2014 [51]. The reports of the PMDIs with the highest sales performance show that sales promotion expenses, mainly targeted at healthcare personnel, constitute one-third of total turnover, about twice as much as research and development expenditure [49]. Yet, in 2010, Spurling et al. conclude that physicians most exposed to PMDIs prescribe more frequently, with higher costs, and yet have a lower prescribing quality [7]. More recently, systematic reviews and meta-analysis have confirmed these results [8,9].

These promotional actions are also targeted at healthcare students. Medical, dental, pharmacy, and nursing students are often exposed to industries during their training all over the world [9,10,11,12,13]. These exposures take various forms: interactions with drug representatives, receiving product information, drug samples, textbooks, gifts, or meals from PMDIs, participation in courses, workshops, or educational rounds organized or funded by PMDIs, etc. [9,10,11,13]. It has been shown that trainees are more vulnerable to PMDIs than senior physicians [14,15] and their exposure to PMDIs during training influence their future attitudes and behaviours [9,10,15,16].

A form of regulation of the interactions bet-

ween PMDIs and healthcare students could be the introduction of lessons about conflict of interest management in the medical curriculum [17]. Several literature reviews conclude that trainees’ attitudes and behaviours may be affected by curricula about trainees–pharmaceutical industry interactions [18,19,20]. However, the risk of bias for these studies is high or uncertain.

Another form of regulation is the introduction of policies to limit these interactions. In 2007, the American Medical Student Association (AMSA) released the first scorecard that graded medical schools on the presence or absence of a policy regulating the interactions between their students and faculty, and PMDIs [17]. Sixty-eight percent of American medical schools in the United States received an A (excellent or model policies) or B (good or solid policies) on AMSA scorecards in 2016 [52]. In other countries such as France, these policies are even less present [17] and the impact of these policies is not well known.

No review has looked at the effects of institutional policies on attitudes and behaviours since Carroll et al. in 2007 [19], while in the last fifteen years, several countries such as the United States of America [27], Australia [28], Canada [29], and France [53] have implemented institutional policies in medical schools to protect the independence of training from industry. More of that, no review has focused on other student populations than medical students.

Objective

Our objective was to determine whether, and to what extent, healthcare students’ beliefs, attitudes, or behaviours are impacted, during or after their training, by institutional or legislative policies impacting the organisation of curricula or internship related to the interactions with the PMDIs.

Methods

We conducted a systematic review. We followed a detailed methodology (based on the recommen-

dations of the Collaboration Cochrane [54]) that we registered in PROSPERO International prospective register of systematic reviews. The report of the review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.

Search strategy

We systematically queried the following databases for studies published before July 12, 2018: BioMed Central, Catalogue of medical theses in France, CINAHL, Clinical Trials, Cochrane Library, EMBASE, ERIC, Google Scholar, HAL, LILACS, PsycInfo, PubMed, Sage Journals, Web of Science, and WHO-ICTRP. The search combined terms for health students, the pharmaceutical industry, and outcomes. For more details on the search strategies used within each database. In addition, we reviewed the references lists of included and relevant primary studies and literature reviews.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were:

Type of study design: randomised controlled trials (RCTs), cluster RCTs, quasi-RCTs, controlled before-after studies, cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies in which one or more association measures of the relationship between two or more variables were performed. We also will include cross-sectional studies using a double-difference approach or correlation models.

Type of participants: health students whose future profession is recognized with a state certificate in France and any health professional if the exposure being studied takes place during their training period.

Type of exposure: institutional or legislative policies impacting the organization of curricula or internship relating to the interactions with the PMDIs (with or without associated measures).

Type of control: either no exposition or a lower level of exposition.

Type of outcomes: knowledge, beliefs, attitudes, and behaviours (primary outcome) of health-care students. Any reported health consequences for the patients. Estimates of absolute costs or any assessment of the cost-effectiveness of

students' and professionals' practice for the states or the patients.

Languages: English, Esperanto, French, German, Italian, Portuguese, Spanish.

Studies selection

We first made a selection by title. Duplications due to overlap in the coverage of the databases and off-topic studies were excluded. Secondly, the abstracts of each study were analysed. Studies that did not meet the eligibility criteria on the basis of the content of their abstracts were excluded. Full-texts of the remaining studies were purchased and the eligibility criteria were again applied.

For references obtained with the complementary approach, the study abstracts were analysed and, if required, the full-text versions obtained to determine whether the studies met our eligibility criteria.

Data extraction

The data extracted included: study design, date of publication, country, participant characteristics, independent variables, data collection method, validity of measures and tools used, main outcomes and results, authors' conclusion and source(s) of research funding, and potential conflicts of interest. We contacted the authors of when data were missing.

Assessment of risk of bias

For RCTs, we used the Cochrane Collaboration's tool (RoB 2.0) for assessing the risk of bias [54]. For analysis of non-RCTs, we used a Cochrane Bias Method Group's tool: the Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) [30]. One author assessed the risk of bias independently for each study and any hesitation was resolved by consulting a second author. For the "confounding domain" item, we searched the literature for a known confounding domain for each association of dependent and independent variables.

Data synthesis

We did not do any meta-analysis because the included studies are not sufficiently homogeneous for our primary outcome (ie. students' behaviours). We consider several types of synthesis of evidence including narrative synthesis and table.

We used considerations recommended by GRADE to assess the quality of the body of evi-

dence for each outcome and to draw conclusions about the quality of evidence within the text of the review [31].

Results

Of the 4 181 article titles identified by our standard search procedure, 14 articles met our inclusion criteria. Our complementary search

strategy gave 11 more articles with 1 meeting our inclusion criteria. Reasons for exclusion after reading the abstract or the full-text was the type of study design (n=186), the participants (n=41), the accessibility (n=8) or several of these reasons and/or exposure (n=66). See Figure 1 for the flow chart of the study selection process.

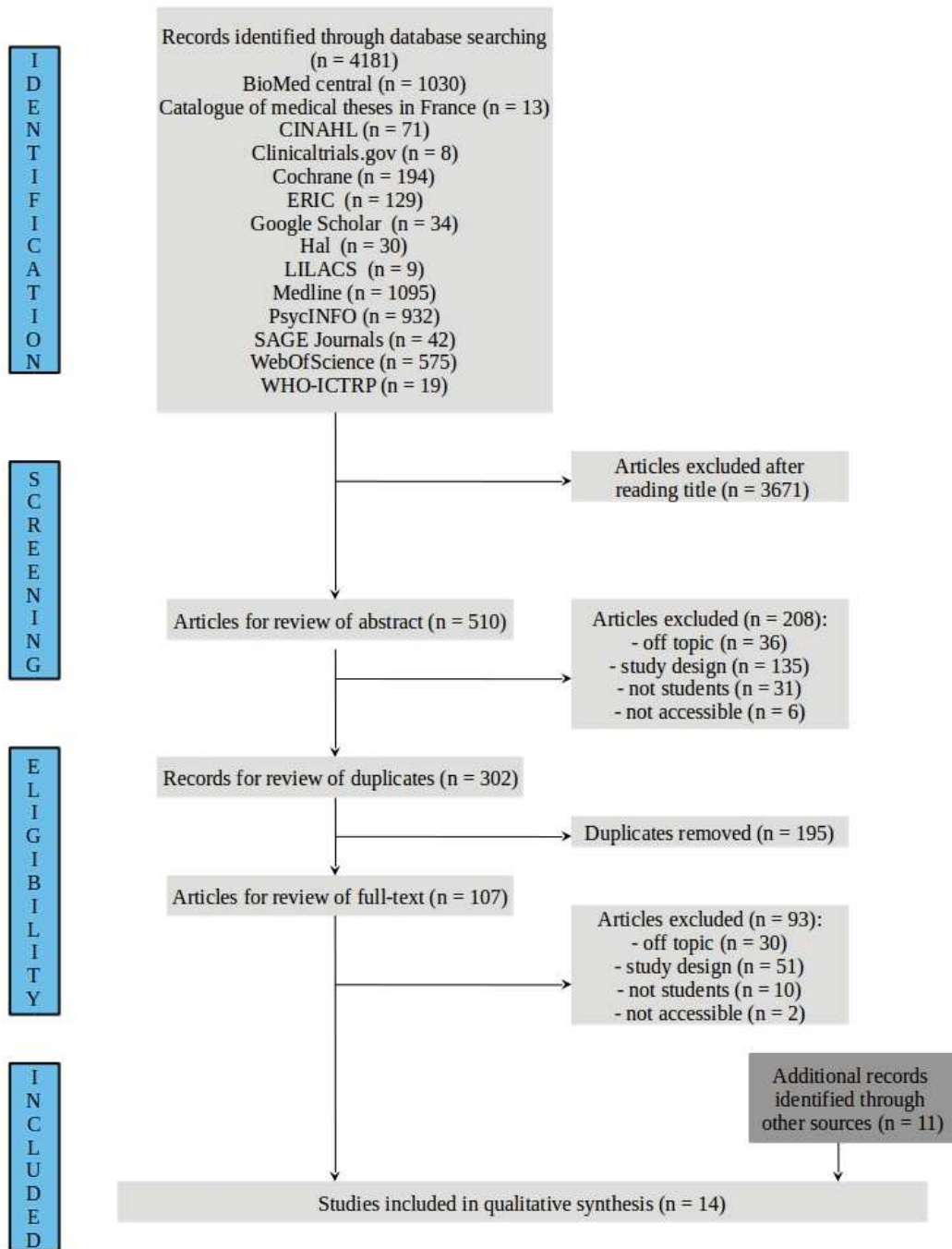


Figure 1. Flowchart of the study selection process.

Characteristics of included studies

Table 1 shows the characteristics of the 14 included studies. The design for the majority of studies was cross-sectional (n=7) [13,22,24,25,34,37,38]. Most studies were conducted in the USA (n=13) [21,22,23,24,25,26,32,32,33,34,35,36,38], while one other was conducted in Canada (n=1) [37]. Only medical (n=13) [21,22,23,24,25,26,32,33,34,35,36,37,38] and dental (n=1) [13] students were studied. The types of dependent variable assessed were students' beliefs, knowledge, or attitudes (n=5) [22,23,25,34,38], students' prescribing behaviours (n=8) [13,21,24,26,32,33,35,36] and student's interaction behaviours (n=4) [24,25,36,37]. Table 2 shows a full detailed list of the independent variables investigated. Studies

compare the absence with the presence of institutional policies (n=9) [13,26,32,33,34,35,36,37,38], more or less restrictive institutional policies (n=7) [21,22,23,24,25,26,33], or a variable duration of exposure of students to the established institutional policy (n=1) [26]. These policies are implemented in medical or dental schools (n=6) [13,22,23,24,25,26] internship programs (n=4) [21,33,37,38], or health care centers (n=4) [32,34,35,36]. The types of policies assessed were too numerous to be cited in a comprehensive way, but they are briefly summarized in the Table 1. Some concern only the distribution of generic drugs (n=1) [36], or the prohibition of receiving drug samples (n=4) [13,32,33,35], while others regulate multiple aspects of interactions between students and industries (n=9) [21,22,23,24,25,26,34,37,38].

Table 1. Characteristics of included studies

Authors, year, risk of bias	Study design	Participants	Exposure	Outcomes	Results
Lurie et al. 1990 ?	CSS	United-states Internal medicine residents from two of the teaching programs from seven Midwest teaching hospitals N=131 Participation = 75%	Contact with PMDI	Changing the prescription practices	1/14 significant Only brief conversations independently predicted residents changes in practice (r=0.049)
Brotzman et Mark 1993 ?	CSS	United-states Family medicine residents from 14 randomly selected programs N=265. Participation = 70%	Institutional policy (contacts with PMDI)	Contacts with PMDI Attitudes and beliefs	2/2 significant Exposure to pharmaceutical representatives was positively correlated with perceived benefit (r=0.638) and negatively correlated (r=0.706) with ratings of appropriateness of gift acceptance
Keim et al. 1993 ?	CT	United-states Emergency medicine residents N=1385. Participation=75%	Educational intervention (bioethic) Contact with PMDI and attitudes	Knowledge of bioethics Attitudes	2/7 significant The resident knowledge was positively correlated (r=0.19) with the number of hours of bioethics training they reported receiving Residents' sensitivity to bioethical issues is negatively related to their number of contacts with PMDI (r=0.16)
Vinson, Candless & Hosokawa, 1993 -	CT	United-states First and second-year medical students N=139. Participation=67,5%	Educational intervention (50min) VS no educational intervention	Attitudes (acceptance of gifts)	1/1 significant The difference between the groups after the intervention was statistically significant (p<0.0001)
Hodges 1995 ?	CSS	Canada Psychiatry residents, interns and clerks from seven teaching hospital affiliated with the University of Toronto N=74. Participation=70%	Contact with PMDI	Attitudes and beliefs	2/45 significant The amount of money residents received was positively correlated (r=0.31) with their stating that they would have the same degree of contact with representatives if no promotional gifts were offered The number of promotional items received was positively correlated (r=0.24) with the belief that discussions with representatives have no impact on prescribing behaviour

Table 1. Characteristics of included studies (*cont.*)

Spingarn, Berlin & Strom 1996	CSS	United-states Internal medicine residents from one university hospital N=75	Contact with PMDI (grand round)	Prescription intention (appropriate or not)	2/8 significant The residents who had attended the grand rounds were more likely to choose appropriately the cephalosporin manufactured by the speaker's company over other drugs for patients with Lyme disease presenting with second-degree heart block (OR=8.4; 95% CI 2.1-38.9) They chose it inappropriately for first-degree heart block (OR= 7.8; 95% CI 1.6-45.5)
Hopper, Speece & Musial 1997	CBA	United-states Internal medicine residents from one university N=21. Participation=82,5%	Educational intervention	Attitudes and beliefs	3/8 significant After the intervention, residents who had attended the intervention showed an increased belief that PMDI representatives may use unethical marketing practices ($p<0.01$), that marketing gifts with no patient benefit may be inappropriate ($p=0.05$), and that other physicians' prescribing patterns could be negatively influenced through the acceptance of gifts ($p<0.05$)
Brewer 1998	C	United-states Family medicine residents from two residency programs N=72	Institutional policy	Prescription behaviours (main outcome: NSAIDs)	5/27 significant There was a greater percentage of generic prescriptions (LR=0.87; 95% CI 0.79-0.95) and use of preferred NSAIDs (LR=0.83; 95% CI 0.75-0.92) but no decrease in the "cost per prescription" in the programs that limited or eliminated samples when compared to the program with an "open" sample policy.
Ferguson 1999	CSS	United-states Internal medicine residents from a medical school hospital and two affiliated community hospitals N=346. Participation=40%	Institutional policy	Contact with PMDI representatives (number of meetings and sample acceptance)	No statistically significant results
McCormick 2001	CSS	Canada Physicians who was internal medicine residents from two university in 1992 N=205. Participation = 69%	Institutional policy Contact with PMDI during residency	Contact with PMDI after graduation Attitudes	5/12 significant Policy during training remained a significant independent predictor of perceived benefit of PMDI information, with an OR of 0.37 (95% CI 0.14-0.96) for the program with policy about PMDI vs the program without Greater frequency of contact with PMDI during training was a predictor of increased perceived benefit of PMDI information (OR= 1.29; 95% CI 1.13-1.47) and was positively correlated with the current contact score ($r = 0.49$; $P<.001$)
Schwartz, Kuhles & Wade 2001	C	United-states Psychiatry residents from psychiatric residency training clinic N=?	Contact with PMDI	Prescription behaviours (13 drugs)	12/13 significant Eleven out of 12 companies' visits were statistically associated with an increase in new medication starts ($p< 0.05$). As the number of sales visits increased, a greater statistical significance was noted.
Boltri, Gordon & Vogel 2002	C	United-states Family medicine residents from the outpatient clinic (and family physicians) N=24	Institutional policy (drug samples)	Prescription behaviours	1/1 significant Prescription of first-line medication increased after sample distribution was prohibited (OR=2.73, 95% CI=1.29-5.76)
Adair & Holmgren 2005	RCT	United-states Internal medicine residents in an primary care clinic N=29	Institutional policy (drug samples)	Prescription behaviours	5/13 significant Resident physicians with access to drug samples were less likely to choose unadvertised drugs than residents who did not have access to samples ($p=0.04$) and less likely to choose over-the-counter drugs ($p=0.003$)
Huang et al. 2005	C	United-states. Psychiatry residents from an adult outpatient clinic N=?	Contact with PMDI (conferences)	Prescription behaviours (25 drugs)	6/6 significant Strong positive correlation ($r=0.87$) between pharmaceutical company sponsorship of resident conferences and the use of the corresponding antidepressant by patients.

Table 1. Characteristics of included studies (*cont.*)

Huang et al. 2005	C	United-states. Psychiatry residents from an adult outpatient clinic N=?	Contact with PMDI (conferences)	Prescription behaviours (25 drugs)	6/6 significant Strong positive correlation ($r=0.87$) between pharmaceutical company sponsorship of resident conferences and the use of the corresponding antidepressant by patients.
Randall et al. 2005	CT	United-states Psychiatry residents from two clinics N=43. Participation = from 64 to 82%	Educational intervention (1h30)	Contact with PMDI (gift acceptance) Beliefs and attitudes	2/4 significant Compared to the comparison group, the intervention group significantly decreased the reported number of office supplies ($p=0.0001$) and non-educational gifts ($p=0.032$), but showed no change in attitude toward pharmaceutical representatives and their gifts
Schneider 2006	C	United-states Internal medicine residents from one university N=161. Participation = from 80 to 91%	Educational intervention (one session)	Attitudes	1/6 significant The intervention group was more likely to rate only one item, "lunch at noon conference," as less appropriate ($p = 0.042$).
Hyman 2007	CSS	United-states Medical students (year one to five) from one university N=406. Participation = 58%	Attitude (feeling educated to about about PMDI professionals' interactions)	Attitudes	5/5 significant Students who reported feeling better educated about pharmaceutical industry interactions tended to be less sceptical of the industry and more likely to view interactions with the industry as appropriate (gift acceptance $r=0.12$; gift presentation $r=0.21$; sponsored events acceptance $r=0.17$).
Alvero & Panganiban 2008	RCT	Philippines Third-year medical students from one university N=185	Educational intervention (2x2h) VS two sessions of video presentations on herbal medicine preparation	Knowledges (identification of violations of existing guidelines governing medicinal drug promotion)	1/1 significant There was no significant difference in the baseline scores of the two groups but the post-intervention scores were significantly higher in those who underwent the teaching module on critical appraisal of medicinal drug promotion ($p < 0.000$)
Alvero & Panganiban 2008	RCT	Philippines Third-year medical students from one university N=185	Educational intervention (2x2h) VS two sessions of video presentations on herbal medicine preparation	Knowledges (identification of violations of existing guidelines governing medicinal drug promotion)	1/1 significant There was no significant difference in the baseline scores of the two groups but the post-intervention scores were significantly higher in those who underwent the teaching module on critical appraisal of medicinal drug promotion ($p < 0.000$)
Civaner et al. 2008	CSS	Turkey Nursing students (year one to four) from two universities N=442. Participation = 75,2%	Contact with PMDI (indirectly through observation or directly by first-hand experience)	Attitudes and beliefs	15/15 significant The exposure of students to the marketing methods of pharmaceutical companies increases the probability that students will adopt rationales that underlie affirmative judgments of health worker-PMDI relationships (OR from 1.598 95% IC 1.006-2.538 to 3.576 95% IC 1.613 to 7.925)
Markham, Diamond & Fayock 2008	CBA	United-states Family medicine residents from one university and three affiliated sites N=243	Educational intervention (4 sessions)	Attitudes	1/1 significant The exposed students have an attitude score less favourable to PMDI ($p=0.0372$) than presentations after the intervention
Dekker & Craen 2009	RCT	Netherlands Second-year medical students from one university N=172	Gift (pen) and compliments	Beliefs	1/1 significant Of the students who did not receive a pen, only four believed the authenticity of at least one of the slides (RR=3.9, 95% CI 1.4-10.8)
Grande et al. 2009	CT	United-states Third and four-year medical students N=187. Participation=53,1%	Small pharmaceutical promotional items	Implicit et explicit attitudes on treatment preferences	2/4 significant Fourth-year students exposed to Lipitor promotional items had more favourable implicit attitudes about that brand-name drug compared to the control group ($p= 0.05$)

Table 1. Characteristics of included studies (*cont.*)









Grande et al. 2009 	CT	United-states Third and four-year medical students N=187. Participation=53,1%	Small pharmaceutical promotional items	Implicit et explicit attitudes on treatment preferences	2/4 significant Fourth-year students exposed to Lipitor promotional items had more favourable implicit attitudes about that brand-name drug compared to the control group (p= 0.05)
Benjamin, Swartz & Forman 2011 	C	United-states Psychiatry residents from one medical center in university N=100	Educational intervention (seven sessions) and generic drugs samples VS no intervention and no samples	Prescription behaviours (generic drugs)	3/3 significant The exposition increase overall generic prescribing (OR=1.12 CI 95% 1.05-1.20) and particularly large increase prescribing of generic antipsychotic medications (OR=1.39 CI 95% 1.25-1.55)
Hujoel et Gilette 2011 	CSS	United-states Predoctoral dental students, graduate students and faculty members from one spring quarter. N=175. Participation = from 71 to 86%	Branded drug samples from only one industry VS no control of drug-sample program	Prescription intention and justifications	4/4 significant Exposure to the branded drug sample was associated with an increase in the recommendation for the brand name (OR=11.9 95% CI 5.8-24.5) and for the therapeutic class to which the branded drug sample belonged (OR=2.6 95% CI 1.1-6.0) and with a reduction for considering other therapeutic classes (OR=0.34 95% CI 0.18-0.63) and aetiology (OR=0.16 95% CI 0.08-0.35)
Kao et al. 2011 	C	United-states Second and third-year medical students from four medical schools N=482. Participation = 51,6%	Institutional policy Educational intervention (3 sessions) VS no intervention Contact with PMDI	Attitudes and beliefs	10/24 significant Intervention students were more likely to think that physicians are strongly or moderately influenced by pharmaceutical marketing (OR= 2.29; 95% CI, 1.46-3.59) and believed they would be more likely to prescribe a company's drug if they accepted that company's gifts and food (OR= 1.68; 95% CI, 1.12-2.52). Intervention students were more likely to support banning interactions between pharmaceutical representatives and students (OR= 4.82; 95% CI, 3.02-7.68) and with physicians (OR= 6.88; 95% CI, 4.04-11.70). Students from schools with more restrictive policies were more likely to support banning interactions between pharmaceutical representatives and students (OR= 1.99; 95% CI, 1.26-3.16) and with physicians (OR= 3.44; 95% CI, 2.05-5.79).
Austad et al. 2013 	CSS	United-states First and fourth-year medical students from all allopathic schools N=3495. Participation= from 43,1 to 49,3%	Institutional policy Public funding	Contact with PMDI representatives Attitudes and beliefs	2/6 significant Students in schools receiving more NIH funding reported industry gifts less often (OR = 0.51 95 % CI 0.38-0.68), but the strength of institutional conflict of interest policies was not associated with this variable
Epstein et al. 2012 	C	United-states Psychiatrists graduated in 2001 and 2008 N=1652. Participation=60,3%	Institutional policy during residency (about COI)	Prescription behaviours (heavily promoted medications and brand names)	6/6 significant Differences between pre-COI and post-COI graduates' prescribing of heavily promoted medications were larger for maximally restrictive programs than both minimally restrictive programs [-4.3 percentage points; 95% confidence interval (CI), -7.0, -1.6] and moderately restrictive programs (-3.6 percentage points; 95% CI, -6.2, -1.1). The difference in prescribing reformulations was larger for maximally restrictive programs than minimally restrictive programs (-3.0 percentage points; 95% CI, -5.3, -0.7)
King et al. 2013 	C	United-states Physicians graduated from 34 schools N=2449.	Institutional policy	Prescription behaviours	6/18 significant Physicians who attended a medical school with an active COI policy were less likely to prescribe lisdexamfetamine over older stimulants (OR=0.44, 95% CI 0.22-0.88;) and paliperidone over older antipsychotics (OR=0.25, 95% CI 0.07-0.85)
Austad et al. 2014 	CSS	United-states Fourth-year medical students and residents from all allopathic studies N=2336. Participation= from 42,9 to 49%	Contact with PMDI	Prescription intentions	4/16 significant A 10-point higher industry relations index was associated with 15% lower odds of selecting an evidence-based prescribing choice (OR=0.85; 95% CI, 0.79-0.92). Significant association between the industry relations index and greater odds of choosing to prescribe brand-name drugs (OR=1.08; 95% CI, 1.00-1.16).

Table 1. Characteristics of included studies (*cont.*)

Austad et al. 2014	CSS	United-states Fourth-year medical students and residents from all allopathic studies N=2336. Participation= from 42,9 to 49%	Contact with PMDI	Prescription intentions	4/16 significant A 10-point higher industry relations index was associated with 15% lower odds of selecting an evidence-based prescribing choice (OR=0.85; 95% CI, 0.79-0.92). Significant association between the industry relations index and greater odds of choosing to prescribe brand-name drugs (OR=1.08; 95% CI, 1.00-1.16).
Etain et al. 2014	CSS	France Medical residents from all schools N=2101. Participation=3,1%	Educational intervention Personal research about COI	Attitudes and beliefs	1/4 significant Personal research about COI is associated to belief that having received a gift will influence your future prescriptions (OR 2.69, 95% CI 1.25-5.44)
Jahnke et al. 2014	CSS	Germany Clinical medical students from one university N=702. Participation=55%	Contact with PMDI	Beliefs	0/1 significant
Montastruc et al. 2014	CSS	France Medical residents from six schools N=630. Participation=13,3 à 20%	Educational intervention about COI Beliefs	Contact with PMDI	1/2 significant Residents who had a more positive opinion were more frequently exposed to drug companies (OR=2.12 CI 95% 1.07-4.22)
Yeh et al. 2014	CSS	United-states First and fourth-year medical students from all allopathic schools N=1610. Participation=49,3%	Institutional policy	Contact with PMDI Attitude	0/6 significant The association between policy and contact became non significant when fully adjusted for national institutes of health funding level.
Riese et al. 2015	CSS	Europe Psychiatry residents N=1444. Participation=7,5%	Attitudes	Contact with PMDI	9/18 significant Assigning an educational role to the pharmaceutical industry was associated with more interactions and higher gift value (OR=1.18, 95% CI 1.02-1.37)
Riese et al. 2015	CSS	Europe Psychiatry residents N=1444. Participation=7,5%	Attitudes	Contact with PMDI	9/18 significant Assigning an educational role to the pharmaceutical industry was associated with more interactions and higher gift value (OR=1.18, 95% CI 1.02-1.37)
Sierles et al. 2015	CSS	United-states Third-year medical students from eight universities N=866. Participation=68,2%	Contact with PMDI Attitudes	Contact with PMDI intention Attitudes	6/7 significant The scepticism and exposure indexes had a significant inverse correlation ($r = -0.149$), meaning that the more sceptical students were exposed less often
Yeh et al. 2015	CSS	United-states Medical residents from all allopathic schools N=739. Participation=44%	Institutional policy Prescription intentions	Prescription intentions Contact with PMDI	0/12 significant (policy) Residents who correctly answered evidence-based prescription questions were about 30% less likely to have attended industry-sponsored lectures (OR = 0.72, 95% CI 0.56-0.98)
Beyhun et al. 2016	CSS	Turkey Final year medical students from one university N=154. Participation = 92,2%	Educational intervention (1 week) Contact with PMDI	Attitudes	10/152 significant Students with rational prescription training expressed greater agreement with the statement "I am sceptical concerning the information provided by drug companies during interactions" than those who had not received such training (OR=3.7 95% CI 1.2-11.5). Acceptance of advertisement brochures was found to significantly reduce the level of agreement with the proposition that "A physician should not accept any gift from a drug company." (OR=0.3 95% CI 0.1-0.9).
González et al. 2017	CSS	Spain Medical residents in the Region of Madrid N=350. Participation = 8,4%	Educational intervention (or not) Attitudes and skills	Attitudes and contact with PMDI representatives	8/12 significant Training in informal settings was associated with an interaction index \leq percentile 25 (OR=2.83 95% CI 1.32-6.07)

Table 1. Characteristics of included studies (cont.)

González et al. 2017	CSS	Spain Medical residents in the Region of Madrid N=350. Participation =8,4%	Educational intervention (or not) Attitudes and skills	Attitudes and contact with PMDI representatives	8/12 significant Training in informal settings was associated with an interaction index \leq percentile 25 (OR=2.83 95% CI 1.32-6.07)
----------------------	-----	--	---	---	--

Note: CBA: before-and-after-study; C: cohorte study; CST: cross-sectional study; CT: controlled trial; RCT: randomised controlled trial;
NSAIDs: non steroidal anti inflammatory drugs; COI: conflict of interests; Green indicates a low general risk of bias, orange a moderate risk, yellow an unclear risk and red a high risk.

Risk of bias

The detailed judgments about each risk of bias item for included studies are displayed in Figure 2 for non-RCTs studies and Figure 3 for the RCT study.

For all non-RCTs studies, the risk of bias was judged to be low for “selection of participants”,

“deviations from intended interventions”, and “selection of the reported results”. The items judged with the most uncertainty or high or moderate risk of bias were those on “confounding”, “measurement of outcomes”, and “missing data”.

Only two studies were at low [32] or moderate general risk of bias [23].

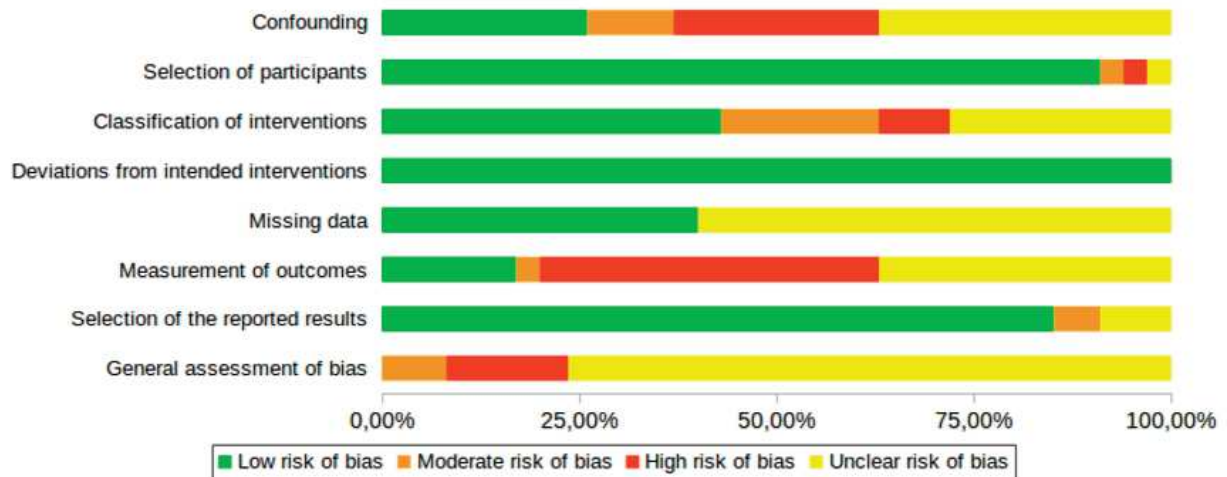


Figure 2. Detailed judgments about each risk of bias item for included non-RCTs studies.

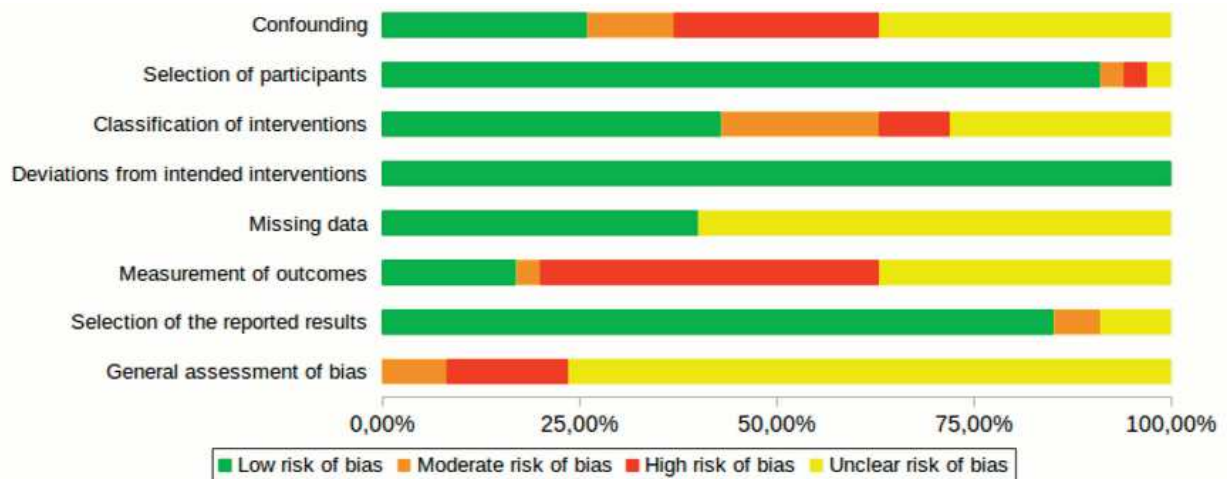


Figure 3. Detailed judgments about each risk of bias item for the included RCT study.

Summary of findings

Table 3 shows the quality of evidence by exposure and outcome. The quality of evidence for all comparisons according to GRADE approach is very low. The overall risk of bias assessment for each study is uncertain, moderate, or low, but never high. The results therefore highlight some trends. Table 2 shows the results sorted by outcome in more detail.

Firstly, institutional policies never have a significant effect on student contact frequencies with PMDIs [24,25,34,37]. Students exposed to institutional policies (versus those not exposed, exposed for less time, or exposed to less restrictive policies) are no less likely to accept meals [24] or gifts [24,25] from PMDIs representatives. They do not talk less often with them [24,25,37] and do not attend meetings or lecture less often [24,34].

Second, student prescribing practices appear to be impacted by institutional policies. Their quality was investigated in six studies [13,24,26,32,35,36]. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a shorter, or a less restrictive exposure) was found to predict higher quality prescriptions in 62% (n=16/26) of the models performed. The frequency of prescriptions was investigated in two studies [21,33]. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a shorter, or a less restrictive exposure) was also a predictor of less frequent student prescribing in 42% (n=11/26) of the models performed.

Third, institutional policies sometimes have effects and sometimes no effects on students' attitudes and opinions about PMDIs. The two opinions most frequently investigated were: 1) students' perceived benefit of the information provided by PMDIs [37,38]; 2) their perception of the adequacy of the separation between their faculty and PMDIs [22,25]. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a shorter, or a less restrictive exposure) is a predictive factor of less favourable perceptions in respectively 67% (n=2/3) et 75% (3/4) of the models per-

formed. However, when looked at more precisely the type of exposure, the results are consistent when looking at the opinions of students exposed to the policies versus those not exposed. Being exposed to policies (versus being not exposed) is a predictive factor of a less beneficial perception of information from PMDIs and appropriateness of gift acceptance from PMDIs in 100% (n=4/4) of the models performed [37,38].

The study of Adair and Holmgren [32] is the only included study with a low risk of bias and assess the effect of policy about drug samples. Unfortunately, its results are not widely generalizable because it concerns only 29 residents in one health center in the United States.

Discussion

Synthesis of the main findings

Fourteen articles were included about the relationship between healthcare students' beliefs, attitudes, or behaviours and institutional or legislative policies impacting the organization of curricula or internship relating to the interactions with the PMDIs. These studies are heterogeneous concerning exposures and outcomes. Most studies are at an uncertain risk of bias. The most studied participants are medical students.

The three main results are:

- 1) institutional policies never have a significant effect on student contact frequencies with PMDIs;
- 2) student prescribing practices appear to be impacted by institutional policies. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a shorter, or a less restrictive exposure) was found to predict higher quality prescriptions by students and was also a predictor of less frequent student prescribing;
- 3) institutional policies sometimes have effects and sometimes no effects on students' attitudes and opinions about PMDIs.

Interpretation of findings

Only medical students are studied. Studies include only medical and dental students. There are no pharmacy or nursing students included although they are prescribers in some countries, and no rehabilitation personnel, even though they frequently use many medical devices. One interpretation of this absence is that they are less exposed and influenced by PMDIs, a hypothesis that is not confirmed by empirical studies on non-physician clinicians [39]. This absence could come from the keywords entered in the databases. However, the keywords did not focus on medical students in any of the databases (see Appendix 3). It is possible that the physicians' population is more studied because the social pressure regarding the importance of the physician's moral integrity is stronger. Perceptions of their legal and ethical responsibility may be greater than those of other healthcare professions [40].

Effect on prescribing behaviour but not on the frequency of interaction with industries. Institutional policies have no impact on the frequency of interactions between students and PMDIs, whether these interactions take the form of receiving gifts, sharing meals, speaking with representatives, or attending courses or conferences. Yet, these policies aim to restrict or even outlaw this type of interaction [24,25]. These behaviours (interacting or not with industries) are assessed in all studies through student questionnaires. Assessment is therefore subjective, and memory and social desirability biases [41] can bias student responses. In addition, the risk of bias in the item "measurement of outcomes" was rated as uncertain or moderate in 76% of the studies included. Now that databases exist in various countries in which contacts between health professionals and students and industries are reported in a systematic and required manner, these data could be preferred to self-administered questionnaires. This would validate or refute the hypothesis that institutional policies appear ineffective for

these outcomes because of the methodological limitations of the evaluation of these outcomes.

Prescribing behaviours are assessed more objectively: students are not asked what they prescribe. Electronic data from consultations with patients in healthcare institutions are used.

Finally, the feeling of invulnerability (a variant of the bias blind spot) highlighted in students should lead to favouring studies not based on self-reported data. Medical students see the impact of PMDIs contacts on the judgement or action of their colleagues more than on themselves [22,23,42,43,44]. They think they are less influenced than their peers. This bias is more frequent among students than graduates [44], among first-years students than last-years [22], and among students exposed to PMDIs than those unexposed [42]. The existence of this illusion of invulnerability among students should lead to interpreting the results of self-reported surveys on the frequency of interaction and the influence of industries even more cautiously. The results of this type of survey probably tend to reduce the frequency of interaction with industries and the influence of these interactions, because of the social desirability bias [41] but also because of this illusion of unique invulnerability.

Inconsistent effect on attitudes and opinions

Institutional policies sometimes have effects and sometimes don't on students' attitudes and opinions about PMDIs. Confounding factors may explain these inconsistent results, especially since the studies included are often at a risk of bias on this item. The influence of PMDIs is very complicated because it takes many different forms, and, national laws do not allow the same level of interaction. Curriculum contents also vary from country to country. Within the same country and for the same outcomes, results can still be contradictory [24,25], which highlights that other confounding factors exist.

The confounding factors most often considered in the studies included about institutional policies are: the medical speciality [26], the type of patients being cared for [32,33,34,36], the gender of

students [26], and the proportion of national institutes of health funding level [24,25]. For example, the association between policy and contact with PMDIs representative became non-significant when fully adjusted for national institutes of health funding level in the study of Yeh et al [24]. Other confounding factors may occur such as the national health system organization or federal laws.

Comparison to findings of similar reviews

Our results are partially consistent with previous systematic reviews. Carroll et al. [19] were more confident about the effects of institutional policy although the size of the empirical research body appears as modest, but they did not assess the risk of bias of included studies. Zipkin et al. [15] conclude that institutional policies are likely to be effective. They also suggested that the presence of policies is associated with more sceptical attitudes toward industry and fewer future interactions with representatives. These partially different results may be explained by the broader inclusion criteria by Zipkin et al. and Carroll et al. regarding the design of the studies included in their review. They did not assess the risk of bias in the included studies, but it is likely to be more important given the design of these studies (before and after study without control group, cross-sectional survey without consideration of confounding factors).

For over 10 years of research, these results are certainly of low or uncertain quality but stay consistent. Despite of that, the institutional policies of healthcare students have not really changed. This raises the question of how long it takes for evidence to be incorporated into practice, not only for clinical practices but also and above all for education systems.

Implications for research

The high prevalence of interactions between health students, professionals, and PMDIs is well documented [9,10]. The impact of these interactions on the quality of care as well, al-

though there is lower quality evidence [9,10,15,16]. On the other hand, there is still little evidence of how the most effective institutional policies work and their long-term effects are still limited and of low quality. For example, no empirical study assesses the state policies on transparency which have been in effect worldwide since 2007, although several authors question their relevance [45]. It is important to note that relevant strategies exist for making evidence-based medicine in the therapeutic plan, but we do not have the methodological means to make evidence-based health policy even though it is necessary.

Our findings show the recurrent risk of bias of studies about healthcare students, institutional policies, and PMDIs, which must be taken into account for future studies on this topic. The first is the use of non-validated questionnaires. Lotfi et al. [46] alert on the poor quality of tools used in surveys of physicians and PMDIs, which are also the support for studies about students. The second is the management of missing data. This information is often missing in research, especially regarding the treatment of questions that students did not answer in the questionnaires. The third risk of bias results from confounding factors. Most authors do not justify the choice of controlled or uncontrolled confounders, and when they do, they do not necessarily use the available literature.

Finally, the feeling of invulnerability highlighted in students should lead to favouring studies not based on self-reported data to assess the influence of PMDIs' interactions on students. For example, data collected by hospitals or governments on prescriptions or purchases made by students may be preferred to questionnaire surveys.

Implications for practice and policy

Given the empirical evidence of the relationship between students and PMDI, this topic should be addressed in the curricula of health students. This is not the case according to studies on the subject [43,47], as students are claiming [47]. The existence of bias blind spot among medical students should even more likely lead to the achievement of these

teachings. Guidelines translated into several languages and based on the literature are suggested to implement these teachings [55].

Schools training health professionals, if they wish to limit the negative impact on the quality and quantity of prescriptions generated by interactions between students and industries in the short term, should implement and especially assess the effectiveness of institutional policies to regulate these interactions. Concrete measures can be taken: distribution of generic drugs, prohibition of receiving drug samples, meals, or gifts from PMDI, and to prohibit courses, talks, or conferences by PMDI representatives.

The effect of restrictive policies toward PMDI in medical schools and faculty may not last if the students are no longer in a restrictive environment after graduation or during their internship. Similar restrictive policies should therefore be adopted for both healthcare students and professionals.

Some go so far as to propose an entirely new system where drug research and development will be a public enterprise, with no patents, and defined entirely by the public interest [48].

Strengths and weaknesses of the review

The major strength of this systematic review is its exhaustiveness. Exhaustiveness was ensured by the use of several important bibliographic databases (n=15), the use of an elaborate research strategy, the systematic use of the 'benefit of the doubt' in the selection process of articles, and the implementation of in-depth additional research (the reading of the bibliographies of articles included concerned more than 500 references). In addition, we used Cochrane tools for conducting the review and GRADE approach for summarizing the quality of evidence. Methodological improvements for future studies have thus been reliably identified.

A potential limitation of our review is that

we searched only in English or French in the electronic databases. However, the inclusion criteria allowed articles to be included in seven languages. The databases searched included articles with titles or abstracts translated into English or French. Access to non-English or French literature was therefore still possible. Other limitations relate to the uncertain quality of most of the studies found. However, uncertain or low-quality evidence from empirical studies is always better than personal points of view to understand a complex, high-stakes topic on which myths persist. On the other hand, our analysis of the risk of bias should be considered with caution. The ROBINS-I tool proposed by the Collaboration Cochrane provides a rich and valid analytical framework for the evaluation of non-RCTs, but its metrological qualities are still under evaluation [30]. For example, there is not yet an algorithm concerning the criteria to be considered for each item, as was done for the Cochrane tool for RCTs [6].

Despite the uncertain quality of most included studies, this review adds some important knowledge to the existing literature. Firstly, it highlights the most frequent risks of bias in studies conducted on the topic to improve future studies. Secondly, it shows that only interactions between PMDI and medical students are really studied. Students in pharmacy, dentistry, nursing or rehabilitation are not or rarely studied on the topic. Thirdly, the review suggests that there is little assessment of the impact of institutional policies that have sometimes been in place in faculties for several decades.

Conclusion

Effects of institutional policies impacting the organization of curricula or internship relating to the interactions with the PMDI on healthcare students' beliefs, attitudes, or behaviours are studied mainly among medical students. Most studies are at an uncertain risk of bias. Institutional policies never have a significant effect on student contact frequencies with PMDI but students' prescribing practices appear to be impacted by institutional policies. Exposure to institutional policy (versus no exposure, a

shorter, or a less restrictive exposure) was found to predict higher quality prescriptions by students and was also a predictor of less frequent student prescribing. Institutional policies sometimes have effects and sometimes no effects on students' attitudes and opinions about PMDIs. There is still little evidence of how the most effective institutional policies work and their long-term effects are still limited, although more and more countries are implementing such policies [17]. The implementation of such policies should be accompanied by a systematic and rigorous evaluation of its effectiveness.

ORCID

Nelly Darbois: <http://orcid.org/0000-0001-9467-9832>

Albin Guillaud: <https://orcid.org/0000-0002-2885-6906>

Nicolas Pinsault: <https://orcid.org/0000-0001-5034-0802>

Authors' contributions

Conceptualization: ND NP.

Data curation: ND.

Formal analysis: ND AG.

Funding acquisition: none.

Methodology: ND AG.

Project administration: NP.

Visualization: ND.

Writing – original draft: ND.

Writing – review & editing: ND AG NP.

Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Acknowledgments

None.

Resumo

Taksi ĉu kaj kiel, la kredoj, sintenoj kaj agmanieroj de sanstudantoj estas influataj per interagado kun la san-firmaoj kaj industrioj, per specifaj pedagogiaj agadoj kaj per instituciaj politikoj.

Ni faris sisteman sciencliteraturan sintezon. Observadaj kaj eksperimentaj studoj taksante la interagadojn de sanstudantoj kaj sanfirmaoj estis elekteblaj. Ni serĉadis per 14 datumbazoj ĝis januare 2018. Ni analizis la biasojn de ĉiu studo per la iloj de la internacia Collaboration Cochrane. Ni taksis la ĝeneralan kvaliton de la studaro per la metodo GRADE.

Post aplikado de niaj elekt-kriterioj ni konservis 38 artikolojn. Plejofte temis pri studoj pri medicino-studantoj (n=36) kaj usonaj sanstudantoj (n=27). Pli ofte estas taksataj la sintenoj kaj agadmanieroj de la studentoj (n=22), poste iliaj interagadoj kun industrioj (n=12) kaj fine iliaj preskrib-agadoj (n=9) kaj preskrib-agadaj intencoj (n=3). La plimulto de la studoj havas malcertan biasoriskon (n=30) kaj nur unu havas malfortan biasoriskon. Kiam la rezultoj estas signifaj, ĉiam ili montras efikecon de la instituciaj politikoj kaj pedagogiaj agadoj, pri malpliigo de la preskriboj kaj plibonigo de iliaj kvalito, pri malpliigo de la interagado kun industrioj kaj pri malpli favoraj kredoj kaj sinteno pri ili.

La pruvnivelo de la studaro estas tre malforta por ĉiuj dependaj variabloj taksitaj. Tamen la rezultoj konverĝas al efikeco de la instituciaj politikoj kaj de la pedagogiaj agadoj centrataj pri la interagadoj kun san-firmaoj kaj industrioj por plibonigi la preskribajn agmanierojn de la sanstudantoj.

References

1. Mathysen DG, Ringens PJ, Midena E, Klett A, Sunaric-Mégevand G, Martinez-Costa R, Curtin D, Tassignon MJ, Aclimandos W, Creuzot-Garcher C, Grupcheva C. Procedural aspects of the organization of the comprehensive European Board of Ophthalmology Diploma examination. *J Educ Eval Health Prof* 2016;13:27. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2016.13.27>

2. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2010;5(4).
3. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.
4. Licurse A, Barber E, Joffe S, Gross C. The impact of disclosing financial ties in research and clinical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):675-82.
5. Fadlallah R, Nas H, Naamani D, El-Jardali F, Hammoura I, Al-Khaled L, et al. Knowledge, Beliefs and Attitudes of Patients and the General Public towards the Interactions of Physicians with the Pharmaceutical and the Device Industry: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160540.
6. Gagnon M-A, Lexchin J. The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLOS Medicine*. 2008;5(1):e1.
7. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. *PLOS Medicine*. 2010;7(10):e1000352.
8. Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, Kahale LA, Nas H, El-Jardali F, et al. Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis. Wright JM, éditeur. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175493.
9. Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016408.
10. Austad KE, Avorn J, Kesselheim AS. Medical Students' Exposure to and Attitudes about the Pharmaceutical Industry: A Systematic Review. Lexchin J, editor. *PLoS Medicine*. 2011;8(5):e1001037.
11. Civaner M, Sarikaya O, Alici SU, Bozkurt G. Exposing nursing students to the marketing methods of pharmaceutical companies. *Nurs Ethics*. 2008;15(3):396-410.
12. Zaki NM. Pharmacists' and physicians' perception and exposure to drug promotion: A Saudi study. *Saudi Pharm J*. 2014;22(6):528-36.
13. Hujoel PP, Gillette J. The impact of drug samples on clinical recommendations in dental education. *J Dent Educ*. 2011;75(10):1323-8.
14. Grande D, Frosch DL, Perkins AW, Kahn BE. Effect of exposure to small pharmaceutical promotional items on treatment preferences. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):887-93.
15. Zipkin DA, Steinman MA. Interactions between pharmaceutical representatives and doctors in training: A thematic review. *Journal of General Internal Medicine*. 2005;20(8):777-86.
16. Carmody D, Mansfield P. What do medical students think about pharmaceutical promotion? *Australian Medical Student Journal*. 2010. Available from: <http://www.amsj.org/archives/300>
17. Scheffer P, Guy-Coichard C, Outh-Gauer D, Calet-Froissart Z, Boursier M, Mintzes B, et al. Conflict of Interest Policies at French Medical Schools: Starting from the Bottom. Wray KB. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0168258.
18. Weißkircher J, Koch C, Dreimüller N, Lieb K. Conflicts of Interest in Medicine. A Systematic Review of Published and Scientifically evaluated Curricula. *GMS J Med Educ*. 2017;34(3):Doc37.
19. Carroll AE, Vreeman RC, Buddenbaum J, Inui TS. To what extent do educational interventions impact medical trainees' attitudes and behaviors regarding industry-trainee and industry-physician relationships? *Pediatrics*. 2007;120(6):e1528-1535.
20. Montague BT, Fortin AH, Rosenbaum J. A systematic review of curricula on relationships between residents and the pharmaceutical industry. *Med Educ*. 2008;42(3):301-8.
21. Epstein AJ, Busch SH, Busch AB, Asch DA, Barry CL. Does exposure to conflict of interest policies in psychiatry residency affect anti-

- depressant prescribing? *Med Care*. 2013; 51(2):199-203.
22. Austad KE, Avorn J, Franklin JM, Kowal MK, Campbell EG, Kesselheim AS. Changing interactions between physician trainees and the pharmaceutical industry: a national survey. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(8):1064-71.
 23. Kao AC, Braddock C, Clay M, Elliott D, Epstein SK, Filstead W, et al. Effect of educational interventions and medical school policies on medical students' attitudes toward pharmaceutical marketing practices: a multi-institutional study. *Acad Med*. 2011;86(11):1454-62.
 24. Yeh JS, Austad KE, Franklin JM, Chimonas S, Campbell EG, Avorn J, et al. Medical Schools' Industry Interaction Policies Not Associated With Trainees' Self-Reported Behavior as Residents: Results of a National Survey. *J Grad Med Educ*. 2015;7(4):595-602.
 25. Yeh JS, Austad KE, Franklin JM, Chimonas S, Campbell EG, Avorn J, et al. Medical Schools' Industry Interaction Policies Not Associated With Trainees' Self-Reported Behavior as Residents: Results of a National Survey. *J Grad Med Educ*. 2015;7(4):595-602.
 26. King M, Essick C, Bearman P, Ross JS. Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis. *BMJ*. 2013;346:f264.
 27. Ehringhaus SH, Weissman JS, Sears JL, Gould SD, Feibelman S, Campbell EG. Responses of medical schools to institutional conflicts of interest. *JAMA*. 2008;299(6):665-671.
 28. Milligan E, Cripps AW. Conflicts of interest: a review of institutional policy in Australian medical schools. *Medical Journal of Australia*. 2011;195(3):156.
 29. Shnier A, Lexchin J, Mintzes B, Jutel A, Holloway K. Too few, too weak: conflict of interest policies at Canadian medical schools. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68633.
 30. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;i4919.
 31. Meader N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, et al. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Systematic Reviews*. 2014;3:82.
 32. Adair RF, Holmgren LR. Do drug samples influence resident prescribing behavior? A randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(8):881-4.
 33. Brewer D. The effect of drug sampling policies on residents' prescribing. *Fam Med*. 1998; 30(7):482-6.
 34. Ferguson RP, Rhim E, Belizaire W, Egede L, Carter K, Lansdale T. Encounters with pharmaceutical sales representatives among practicing internists. *Am J Med*. 1999;107(2):149-52.
 35. Boltri JM, Gordon ER, Vogel RL. Effect of anti-hypertensive samples on physician prescribing patterns. *Fam Med*. 2002;34(10):729-31.
 36. Benjamin D, Swartz M, Forman L. The Impact of Evidence-Based Education on Prescribing in a Psychiatry Residency. *Journal of Psychiatric Practice*. 2011;17(2):110-117.
 37. McCormick BB, Tomlinson G, Brill-Edwards P, Detsky AS. Effect of restricting contact between pharmaceutical company representatives and internal medicine residents on posttraining attitudes and behavior. *JAMA*. 2001;286(16):1994-9.
 38. Brotzman GL, Mark DH. The effect on resident attitudes of regulatory policies regarding pharmaceutical representative activities. *J Gen Intern Med*. 1993;8(3):130-4.
 39. Grundy Q, Bero L, Malone R. Interactions between Non-Physician Clinicians and Industry: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2013;10(11).
 40. Al-Hashar I, Al-Zakwani T, Eriksson, et M. Al Za'abi. Whose responsibility is medication reconciliation: Physicians, pharmacists or nurses? A survey in an academic tertiary care hospital. *Saudi Pharm J*. 2017; 25(1):52-58.

41. Edwards AL. The social desirability variable in personality assessment and research. 1957. New York: The Dryden Press.
42. Beyhun NE, Kolayli CC, Can G, Topbas M. Turkish Final Year Medical Students' Exposure to and Attitudes Concerning Drug Company Interactions: A Perspective from a Minimally Regulated Environment for Medical Students. PLoS ONE. 2016;11(12).
43. Etain B, Guittet L, Weiss N, Gajdos V, Katsahian S. Attitudes of Medical Students towards Conflict of Interest: A National Survey in France. PLoS ONE. 2014;9(3).
44. Hopper JA, Speece MW, Musial JL. Effects of an educational intervention on residents' knowledge and attitudes toward interactions with pharmaceutical representatives. J Gen Intern Med. 1997;12(10):639-42.
45. Lenzer J. Two years of sunshine: has openness about payments reduced industry influence in healthcare? BMJ. 25 août 2016;354:i4608.
46. Lotfi T, Morsi RZ, Zmeter N, Godah MW, Alkhaled L, Kahale LA, et al. Validity of tools used for surveying physicians about their interactions with pharmaceutical company: a systematic review. BMC Research Notes. 2015;8(1).
47. Hyman PL, Hochman ME, Shaw JG, Steinman MA. Attitudes of preclinical and clinical medical students toward interactions with the pharmaceutical industry. Acad Med. 2007;82(1):94-9.
48. Götzsche PC. Patients not patents: Drug research and development as a public enterprise. European journal of clinical investigation. 2017; 48(2). [Books]. Entire book
49. Froud J, Johal S, Leaver A, Williams K. Financialization and Strategy: Narrative and Numbers. Taylor & Francis; 2006. 417 p. [Internet web sites]
50. LH2, Collectif interassociatif sur la santé (CISS). Barometre sur les Droits des Malades. CISS; 2012. Available from: http://www.leciss.org/sites/default/files/120302_Barometre-Droits-des-Malades_Rapport 2012-LH2-pour-CISS.pdf
51. IMS Health. Global Pharmaceuticals Marketing Channel Reference – 2015 edition. ImSHealth; 2015. Available from: https://www.imshealth.com/files/web/Global/Market%20Insights/IMSH%20GPMCR_2015_GlobalExtract.pdf
52. AMSA. AMSA Scorecard 2016 American Medical Student Association. 2016. Available from: <http://amsascorecard.org/executive-summary/>
53. Graveleau S. Les facultés de médecine se dotent d'une charte éthique. Le Monde.fr. 2018. Available from: http://www.lemonde.fr/campus/article/2017/11/09/les-facultes-de-medicine-se-dotent-d-une-charte-ethique_5212739_4401467.html
54. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org>.
55. World Health Organization, Health Action International. Understanding and Responding to Pharmaceutical Promotion: A Practical Guide. 2010. Available from: <http://haiweb.org/what-we-do/pharmaceutical-marketing/guides/>

GANODERMA APPLANATUM – ŹRÓDŁO CENNYCH SUBSTANCJI PROZDROWOTNYCH

SUŁKOWSKA-ZIAJA Katarzyna^{1*}, BALIK Monika², MUSZYŃSKA Bożena¹

¹Jagiellonian University, Medical College, Faculty of Pharmacy, Chair and Department of Pharmaceutical Botany, 9 Medyczna Street, PL 30-688, Kraków

²Jagiellonian University, Medical College, Faculty of Pharmacy, Chair and Department of Pharmaceutical Botany – Students' Science Society, 9 Medyczna Street, PL 30-688, Kraków

Article submitted: 14.05.2019; accepted: 30.05.2019

Abstract

Species of mushrooms of the genus *Ganoderma* are used in traditional healing systems, among others in Chinese medicine (TCM), from antiquity. In mycochemical studies using modern analytical methods, a number of their pro-health activities were confirmed, and new directions of biological activity of extracts or individual compounds isolated from fruiting bodies and from biomass obtained *in vitro* were demonstrated.

The most popular species of the genus *Ganoderma* in Poland is *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat. (artist's conk). In this paper, the main chemical groups of compounds and possible therapeutic applications confirmed by scientific research were characterized. This article is a review of the latest research of chemical and biological properties both of the fruiting bodies and biomass from the mycelial cultures of *Ganoderma applanatum*.

Keywords: *Ganoderma applanatum*, bioactive metabolites, pharmacological properties

Wstęp

Gatunki grzybów z rodzaju *Ganoderma* sp. – lakownica, od starożytności są wykorzystywane w tradycyjnych systemach leczniczych, m.in. w medycynie chińskiej (TCM) (1). W badaniach mykochemicznych z zastosowaniem nowoczesnych metod analitycznych potwierdzono szereg ich działań prozdrowotnych, a także wykazano nowe kierunki aktywności biologicznej ekstraktów czy pojedynczych

związków wyizolowanych z owocników oraz z biomasy uzyskanej w warunkach *in vitro*.

Rodzaj *Ganoderma* reprezentuje grupę grzybów nadrewnowych. Są to pasożyty lub saprotrofy powodujące białą zgniliznę drewna (proces polegający na doprowadzeniu do enzymatycznego rozpadu ścian komórkowych drewna, objawiający się wyraźną zmianą jego barwy, właściwości oraz prowadzący do rozkładu drewna). Wieloletnie owocniki rosną w grupach, czasem można spotkać

*Corresponding Author: Katarzyna Sułkowska-Ziaja; katarzyna.sulkowska-ziaja@uj.edu.pl

pojedyncze okazy. Przybierają charakterystyczny „konsolowaty” kształt, o gładkiej powierzchni, pokrytej grubą, twardą, żywicową i trwałą skórką. Są przyrosnięte bokiem do pnia lub wyrastają z krótkiego trzonu. Warstwa hymenialna jest jedno- lub wielowarstwowa. Zarodniki są kształtu cylindrycznego lub elipsoidalne (2).

Rodzaj ten liczy około 370 gatunków opisanych w piśmiennictwie naukowym (wg Index Fungorum), w Europie występuje 7 gatunków, natomiast w Polsce rodzaj *Ganoderma* reprezentowany jest przez takie gatunki jak: *G. adpersum* – lakownica europejska, *G. aapplanatum* – lakownica spłaszczona, *G. carnosum* – lakownica brązowoczarna, *G. lucidum* – lakownica lśniąca, *G. pfeifferi* – lakownica czerwona, *G. resinaceum* – lakownica żywicowata (3).

Najpowszechniej występującym na terenie Polski gatunkiem jest *Ganoderma applanatum* – lakownica spłaszczona. Lakownica spłaszczona

porasta zarówno żywe jak i martwe pnie drzew liściastych, najczęściej rośnie na buku (*Fagus sp.*), klonie (*Acer sp.*), lipie (*Tilia sp.*), jesionie (*Fraxinus sp.*), topoli (*Populus sp.*), dębie (*Quercus sp.*) i wierzbie (*Salix sp.*). Jest gatunkiem kosmopolitycznym, nie występuje jedynie w wysokich partiach górskich. Owocniki wyrastają przez cały rok. Płaski, półkolistego kształtu, owocnik przylega bokiem do pnia, zazwyczaj nie wykształca trzonu. Jego wielkość wynosi od 10 do 60 cm, a grubość od 2 do 8 cm. Hymenofor zbudowany jest z białawych, wielowarstwowych i tempo zakończonych rurek. Pory są białe lub lekko brązowe. Miąższ w dotyku jest miękki i elastyczny, przy rozrywaniu staje się filcowato-korkowaty. Zarodniki są rdzawo-brązowe, kształtu owalno-kulistego, pokryte są brodawkami. Młody owocnik ma charakterystyczny grzybowy zapach i piekący, gorzki smak. Z uwagi na konsystencję owocnika należy do gatunków niejadalnych (2). Owocnik w stanie naturalnym został przedstawiony na rycinie 1.



Ryc. 1. Owocniki *Ganoderma applanatum* w stanie naturalnym (autor Krzysztof Kujawa)

Skład chemiczny *Ganoderma applanatum*

Badania składu chemicznego owocników *G. applanatum* potwierdziły obecność licznych grup związków o charakterze polisacharydów, triterpenów, steroli oraz białek. Ponadto wykazano obecność związków fenolowych oraz tanin (4).

W ekstrakcie metanolowym oznaczono całkowitą zawartość związków fenolowych, która wynosiła 9,98 mg/g suchej masy (s.m.) (ekwiwalentu kwasu chlorogenowego). Ilościowo oznaczono zawartość kwasu protokatechowego (18 µg/g), kwasu galusowego (20 µg/g), kwasu kawowego (44 µg/g) i kwasu p-kumarowego (24 µg/g) (5).

Całkowita zawartość polisacharydów w ekstrakcie wodnym wynosiła 63,5 g/100 g s.m., z czego około 35% stanowiły glukany w ilości 22,4 g/100 g s.m., wśród których wyodrębniono β -glukany w ilości 16,0 g/100 g oraz w mniejszej ilości α -glukany (6,4 g/100 g s.m.). W ekstrakcie wodnym oznaczono również białko, w ilości 3,9 g/100 g s.m. (6).

Na podstawie analizy zawartości kwasów tłuszczowych w ekstrakcie z owocników w największej ilości oznaczono kwas palmitynowy (17,32% frakcji tłuszczowej) oraz kwas stearynowy (5,34%). Wśród nienasyconych kwasów tłuszczowych w największej ilości oznaczono kwasy oleinowy (30,91%) i linolowy (22,35%). Całkowita zawartość kwasów nasyconych stanowiła 26,2% frakcji tłuszczowej, zawartość jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) wynosiła 42,59%, natomiast zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) wyniosła 31,21% (7).

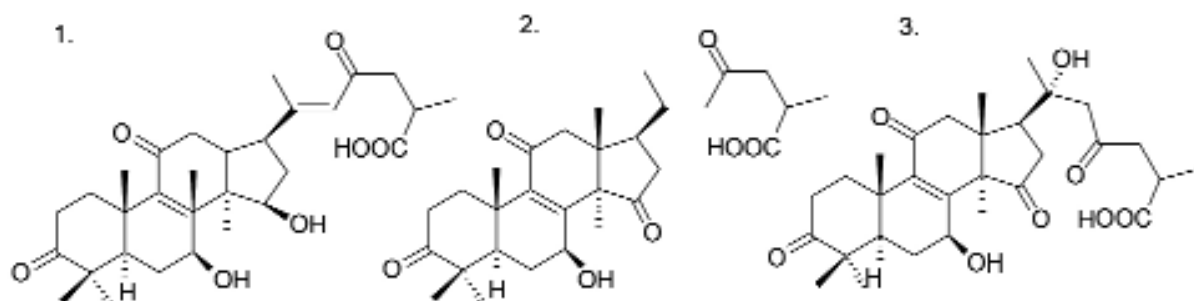
Oznaczono również zawartość lotnych związków w owocnikach. Głównym składnikiem był R(-)-okt-1-en-3-ol (15,7%) oraz fenylacetaldehyd (15,4%). Inne oznaczone związki to: (E,E)- deka-2,4-dienal (7,4%), (E)-okt-2-enal (7,2%), (E)-non-2-enal.

Wykazano, że w owocnikach jest obecny 5-etylocyklopenteno-1-karbalddehyd – związek opisany po raz pierwszy w taksonie Basidiomycota (8). Gatunek ten gromadzi egzobio-polimer (EXP) składający się w 58,9% z węglo-

wodanów oraz w 17,1% białka. W skład frakcji cukrowej wchodziła mannoza (48,4%) i glukoza (40,9%), składnikami części białkowej była seryna (12,7%), glicyna (11,6%), kwas asparaginowy (11,1%) i alanina (10,5%) (9).

Z *G. applanatum* wyizolowano ergosterol i jego pochodne, ergosta-7,22-dien-3 β -ol; ergosta-7,22-dien-3 β -on oraz trzy stearylowe estry kwasu linolowego: 3 β -linoleylloksyergosta-7,22-dien, 3 β -linoleylloksyergosta-7-en, i 3 β -linoleylloksyergosta-7,24(28)-dien. Sugeruje się, że związki te pełnią istotną rolę w procesie wzrostu owocników (10).

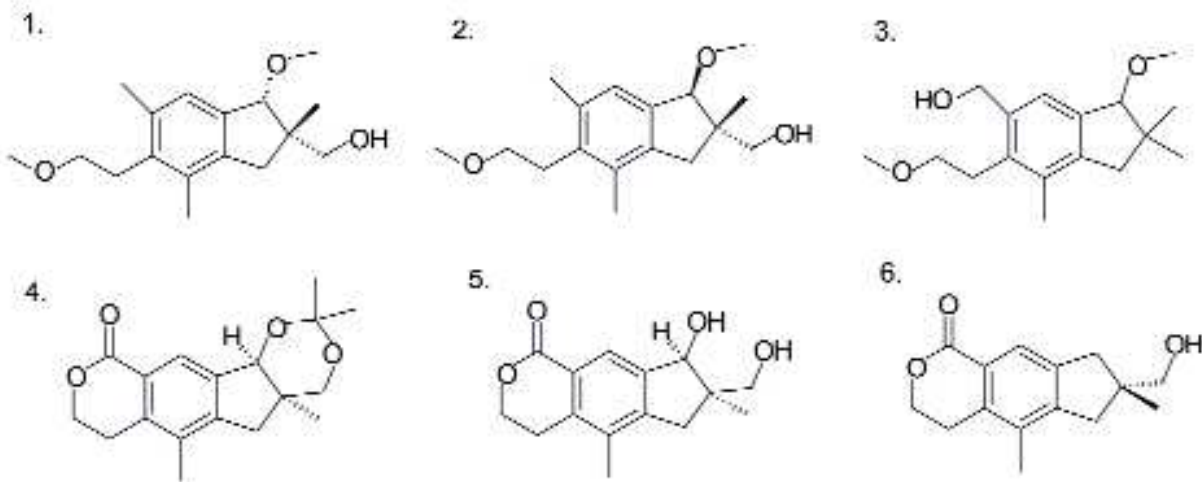
Z owocników wyodrębniono łącznie 140 związków triterpenowych pochodnych lanostanu m.in. kwas ganoderenowy A, kwas ganoderenowy D, kwas ganoderowy N (Rysunek 2) (11). W innym eksperymencie oznaczono ilościowo zawartość pochodnych lanostanu. Zawartość kwasu ganoderowego C2 wynosiła 17,1 μ g/g, B – 24,3 μ g/g, A – 25,9 μ g/g, H – 26,0 μ g/g oraz D – 20,5 μ g/g (12).



Rysunek 1. Kwas ganoderenowy A (1) kwas ganoderenowy D (2) kwas ganoderowy N (3)

Z biomasy z kultur mycelialnych *G. applanatum* wyizolowano 5 nowych związków, pochodnych indenu: applanatyny A-E (Rysunek

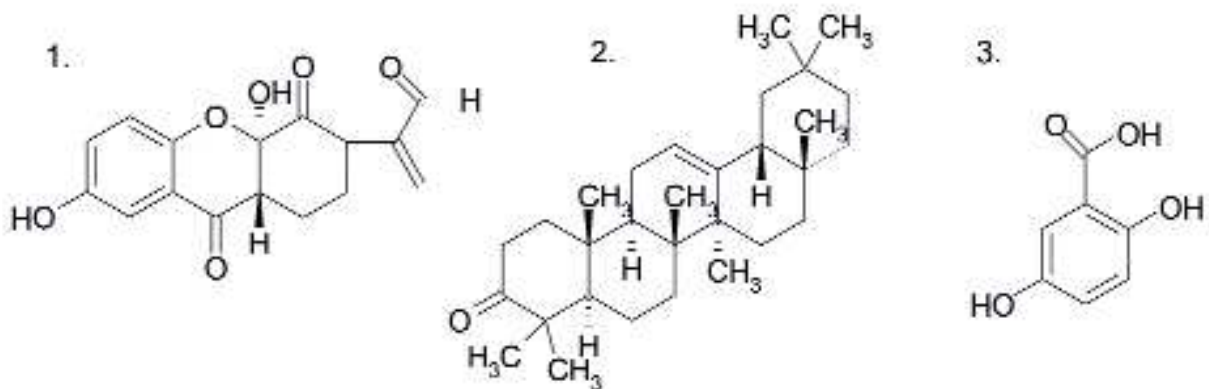
2 [1-5]), a także znany echinolakton D (Rysunek 2 [6]), który jest stymulatorem wzrostu roślin (13).



Rysunek 2. Applanatyna A (1) applanatyna B (2) applanatyna C (3) applanatyna D (4) applanatyna E (5) echinolakton D (6)

W ekstraktach z owocników stwierdzono obecność aldehydu ganoderowego (Rysunek 3[1]), β -amyrenonu (Rysunek 3[2]), octanu β -

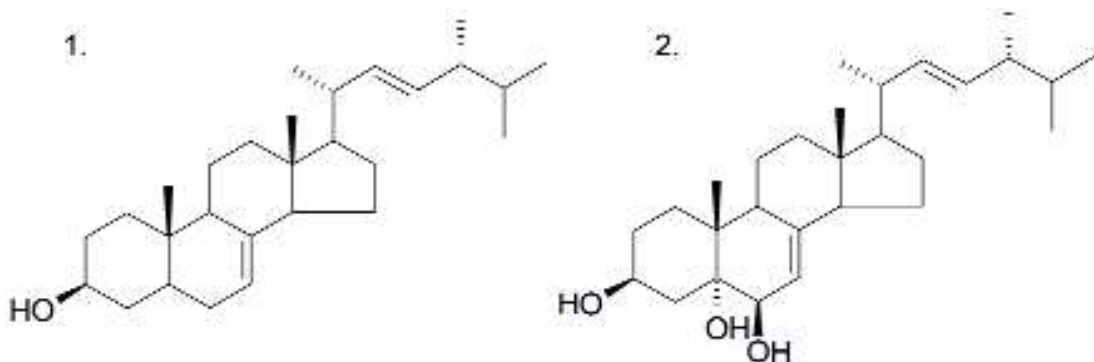
amyryny, kwasu 2-hydroksyheksakozanowego oraz kwasu 2,5-dihydroksybenzoesowego (kwasu gentyzynowego) (Rysunek 3[3]) (11).



Rysunek 3. Aldehyd ganodermowy (1) β -amyrenon (2) kwas gentyzynowy (3)

Kolejne badania potwierdziły obecność 2-metoksy kwasów tłuszczowych: kwasu 2-metoksy pentakozanowego, kwasu 2-metoksy lignocerowego, kwasu 2-metoksy trikozanowego i 2-metoksy behenowego. Zidentyfikowano również pochodne ergosterolu: 5-dihydroergosterol (Rysunek 4[1]), cerevisterol (Rysunek

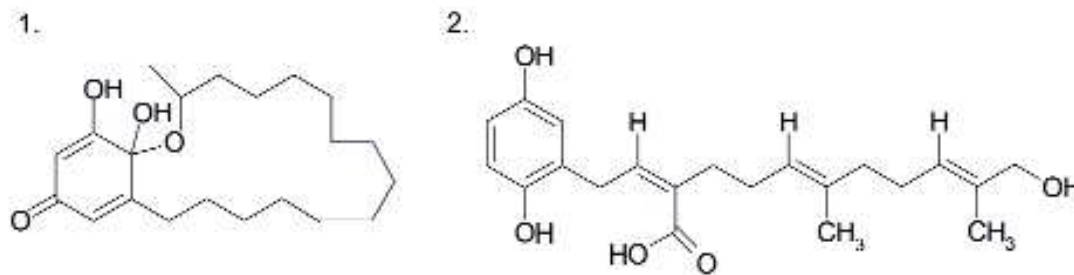
4[2]), nadtlenuk ergosterolu, kwas 3 β ,7 β ,20,23 ζ -tetrahydroksy-11,15-dioksolanosta-8-en-26-owy, kwas 7 β , 20, 23 ζ - trihydroksy-3, 11, 15-trioksolanosta-8-en-26-owy, kwas 7 β , 23 ζ -dihydroksy-3,11,15-trioksolanosta-8,20E(22)-dien-26-owy oraz ester metylowy kwasu 7 β -hydroksy-3,11,15,23-tetra- oksolanosta-8,20E(22)-dien-26-owego (14).



Rysunek 4. 5-dihydroergosterol (1) cerevisterol (2)

W 2011 r. z owocników wyizolowano dwa nowe, nierozpuszczalne w wodzie związki: związek G1 z grupy tanin (Rysunek 5[1]) oraz

związek G2 (Rysunek 5[2]) o strukturze terpenoidowej (15).



Rysunek 5. Związek G1 (1) związek G2 (2)

G. applanatum produkuje lakkazę, enzym potrzebny do rozkładu ligniny (16) oraz peroksydazę manganową oraz uniwersalną peroksydazę. Wykazano także obecność proteazy, zewnątrzkomórkowego enzymu hydroliżującego wiązania peptydowe pomiędzy aminokwasami w białkach (17).

Oznaczenia zawartości wybranych pierwiastków śladowych wykazały obecność glinu (744,8 mg/kg s.m.), cyny (3,531 mg/kg s.m.), kobaltu (0,744 mg/kg s.m.) a także boru (0,383 mg/kg s.m.) (18).

Działanie biologiczne ekstraktów i związków z *G. applanatum*

Grzyby nadrewnowe z rodzaju *Ganoderma* były stosowane w tradycyjnej medycynie dalekowschodniej w celu obniżenia ciśnienia krwi, w leczeniu zapalenia oskrzeli, a także, jako środek redukujący stres oraz wzmacniający odporność. Przypisywano im także działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Współcześnie prowadzone badania naukowe potwierdziły większość wymienionych kierunków aktywności biologicznej (1).

Triterpeny wyizolowane z owocników *G. applanatum* charakteryzują się właściwościami przeciwnowotworowymi, które zostały potwierdzone w niezależnych badaniach, m. in. na linii komórkowej ludzkiego raka okrężnicy, gdzie IC_{50} wyniosło 160 $\mu\text{g/mL}$ (19). Inne eksperymenty wykazały aktywność hepatoprotekcyjną tej grupy związków – doświadczenia na zwierzętach laboratoryjnych dowiodły, że

triterpeny chronią wątrobę przed stresem oksydacyjnym indukowanym przez benzo- α -piren. Związek ten należy do policyklicznych węglowodorów aromatycznych, posiada właściwości genotoksyczne. Powoduje wzrost wytwarzania reaktywnych form tlenu oraz hamuje aktywność enzymów antyoksydacyjnych, indukując stany zapalne (20). Wynikiem działania ochronnego związków terpenowych pochodzących z *G. applanatum* było m.in. zmniejszenie stężenia transferazy alaninowej oraz asparaginowej (enzymów świadczących o uszkodzeniu wątroby) we krwi, oraz zmniejszenie uszkodzenia tkanek. Ponadto obniżona została ilość reaktywnych form tlenu, a zwiększona zawartość aktywnego glutationu (21). W innych badaniach analizowano aktywność antyproliferacyjną związków wyizolowanych z ekstraktu etanolowego *G. applanatum*: C15-tetraolu, kwasu ganoderinowego A oraz kwasu ganoderowego A wobec komórek raka żołądka (SGC-7901). Zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych zachodziło w sposób zależny od dawki. Mieszanina trzech związków w stężeniu 300 $\mu\text{g/mL}$, spowodowała zahamowania wzrostu komórek w 98,5%. Testowano również działanie poszczególnych związków wobec komórek SGC-7901. Inhibicja wzrostu komórek nowotworowych zaszła w 55,4% dla C15-tetraolu, w 32,7% dla kwasu ganoderinowego A oraz w 62,9% dla kwasu ganoderowego A (22).

Obecny w owocnikach egzobiopolimer (EXP) wykazuje działanie immunomodulujące oraz przeciwnowotworowe. Po podaniu EXP zwierzętom laboratoryjnym odnotowano większą wagę śle-

dziony i wątroby, narządów zaangażowanych w mechanizmy odpornościowe. Zauważono zależne od dawki zahamowanie wzrostu komórek mięsaka 180 u myszy BALB/c. Największą aktywność zaobserwowano przy dawce 40 mg/kg m.c. – 53,1%. Przy tej samej dawce uzyskano także największą aktywność komórek NK – 84,5%. Podczas podawania EXP zwiększyła się aktywność enzymów lizosomalnych makrofagów nawet o 58% (9).

Egzopolimer EXP charakteryzuje się ponadto działaniem hipoglikemizującym. W eksperymencie na zwierzętach laboratoryjnych z cukrzycą indukowaną streptozocyną, którym podawano przez 3 tygodnie doustnie EXP (w dawce 100 mg/kg masy ciała/dzień), stwierdzono spadek poziomu glukozy we krwi o ok. 22%. Zaobserwowano również zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego o 20,3%, triglicerydów o 22,5% oraz zmniejszenie aktywności transferazy alaninowej i asparaginowej odpowiednio o 23,2% i 20,7% (23).

Reduktaza aldozy jest kluczowym enzymem w szlaku przemian polioli. Dowiedziono, że odgrywa ona ważną rolę w procesach chorobowych, takich jak nefropatia, neuropatia czy retinopatia. Inhibitory reduktazy aldozy mogą być potencjalnym środkiem zapobiegającym tym powikłaniom. Wykazano, że nadtlenek ergosterolu otrzymany z owocników *G. applanatum*, posiadał silną zdolność do hamowania reduktazy aldozy *in vitro*, na poziomie 92,2% przy stężeniu 15,4 µg/mL (14, 24).

Ponadto ekstrakt metanolowy z owocników *G. applanatum*, wykazał aktywność hamującą reduktazę aldozy *in vitro*, oraz zmniejszał stężenie glukozy w surowicy krwi oraz akumulację sorbitolu w tkankach szczurów z cukrzycą indukowaną streptozocyną (24).

Ekstrakt polisacharydowy z *G. applanatum* wykazywał działanie antyoksydacyjne, co udowodniono w teście DPPH (77,5–81,9% w stężeniach 0,1-1,0 mg/mL), w teście peroksydacji lipidów (73,9-74,3% w stężeniu 5,0-20,0 mg/mL) oraz teście chelatowania jonów Fe(II)

(15,7-89,0% w stężeniach 0,1-20,0 mg/mL). Można przypuszczać, że czynnikami odpowiedzialnymi za działanie przeciwutleniające ekstraktu polisacharydowego z *G. applanatum* były polisacharydy, białka i polifenole (6).

Ocena aktywności przeciwutleniającej ekstraktu etanolowego z owocników wykazała hamowanie peroksydacji lipidów i silną aktywność zmiatania rodników hydroksylowych w porównaniu z substancją referencyjną (katechiną). Wartość IC₅₀ ekstraktu wynosiła 267 µg/mL w przypadku aktywności zmiatającej rodniki hydroksylowe i 166,16 µg/mL w przypadku peroksydacji lipidów. Ponadto ekstrakty etanolowe zwiększyły wytwarzanie tlenu azotu (742 pmol/mg s.m./h) (25).

Za działanie przeciwutleniające wyciągów otrzymanych z *G. applanatum* odpowiadają głównie związki fenolowe (5). Aktywność antyoksydacyjna tej grupy związków tłumaczona jest m.in. ich właściwościami o charakterze redukującym, są ponadto czynnikami chelatującymi jony metali występujące w enzymach zapoczątkujących reakcje utleniania, oraz są stabilizatorami wolnych rodników poprzez ich uwodornienie lub skompleksowanie (26).

Poprzez określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) oraz minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC), wykazano, że wyizolowane z owocników związki steroidowe posiadają aktywność przeciwdrobnoustrojową. Aktywność przeciwbakteryjną testowano na: *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*. Spośród wymienionych szczepów bakterie G(+) były bardziej wrażliwe (MIC od 0,003 do 2,0 mg/mL, MBC od 0,06 do 4,0 mg/mL), niż G(-) (MIC 1,0 do 4,0 mg/mL; MBC 2,0 do > 4,0 mg/mL) wobec testowanych ekstraktów. Wyniki te wskazują, na wysoki potencjał przeciwbakteryjny wyizolowanych związków (27).

Wyciąg metanolowy z owocników posiadał aktywność wobec bakterii G(-): *Escherichia coli* i *Pseudomonas syringae*. Za to działanie odpowiedzialne były nasycone kwasy tłuszczowe, np. kwas heksadekanowy (28). Z kolei ekstrakty me-

tanolowy oraz chloroformowy wykazały działanie wobec *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus spp.*, *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* (5).

Z kolei applanatyna C i D, wykazuje silnie hamującą aktywność wobec Gram(-) bakterii *Fusobacterium nucleatum*, która jest składnikiem flory bakteryjnej jamy ustnej i może przyczyniać się do rozwoju paradontozy (13). Nowo odkryte związki G1 oraz G2 hamowały wzrost bakterii *Escherichia coli* oraz *Staphylococcus aureus* (16).

Nieprzetworzona grzybnia z kultur *in vitro* *G. applanatum* znacząco hamowała wzrost

grzybów pleśniowych: *Alternaria alternata*, *Aspergillus wentii*, *Fusarium tricinctum*, *Penicillium griseofulvum* i *Microsporium gypseum* (29). Należą one do potencjalnych patogenów ludzkich oraz zwierzęcych.

Podsumowanie aktywności biologicznej ekstraktów i związków wyizolowanych z owocników *G. applanatum* opracowano i przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Działanie biologiczne ekstraktów i związków wyizolowanych z owocników *Ganoderma applanatum*

Działanie biologiczne	Związek chemiczny/ekstrakt odpowiedzialny za działanie	Piśmiennictwo
Hepatoprotekcyjne	Związki terpenowe	Ma i wsp., 2011b
Hipoglikemizujące, hipolipemizujące	Egzopolsacharyd	Yang i wsp., 2007
Immunomodulacyjne	Egzopolisacharyd	Jeong i wsp., 2008
Przeciwbakteryjne	Nasycone kwasy tłuszczowe	Moradali i wsp., 2006
<i>Bacillus spp.</i>	Applanatyny C, D G1, G2	Karaman i wsp., 2010
<i>Escherichia coli</i>	Ekstrakt metanolowy	Fushimi i wsp., 2010
<i>Pseudomonas syringae</i>	Ekstrakt chloformowy	Muhsin i wsp., 2011
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		
<i>Micrococcus luteus</i> ,		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Salmonella enteritidis</i>		
<i>Sarcina lutea</i>		
<i>Shigella flexneri</i>		
Przeciwgrzybicze	Grzybnia z kultur <i>in vitro</i>	Sakeyan, 2006
<i>Alternaria alternata</i>		
<i>Aspergillus wentii</i>		
<i>Fusarium tricinctum</i>		
<i>Microsporium gypseum</i>		
<i>Penicillium griseofulvum</i>		
Przeciwnowotworowe	C15-tetraol Kwas ganoderinowy A Kwas ganoderowy A	Ma i wsp., 2011a
Przeciwutleniające	Polisacharydy, polifenole, białka	Kozarski i wsp., 2012
Przeciwvirusowe (HPV)	Polisacharydy	Gao i wsp., 2004

Resumo

Specioj de fungoj de la genro Ganoderma de antikvaj tempoj estas uzataj en tradiciaj kuracaj sistemoj, inter aliaj en ĉina medicino (TCM). Per mikokemiaj studoj uzante modernajn analizajn metodojn oni konfirmis plurajn el iliaj porsanaj efikoj, kaj novajn direktojn de biologia efiko de eltiraĵoj aŭ individuaj komponaĵoj izolitaj de korpoj de fungoj kaj de biomaso ricevita in vitro. La plej popularaj specioj de la genro Ganoderma en Pollando estas Ganoderma applanatum (Pers.) Pat. (artist's conk). En ĉi tiu artikolo estis karakterizita morfologio de ĉi tiu specio, la ĉefaj grupoj de kemiaĵoj kaj eblaj terapiaj aplikoj konfirmitaj per scienca esplorado. Ĉi tiu artikolo estas revizio de la plej novaj kemiaj kaj biologiaj esploroj de fungoj kaj ilia biomaso ricevita de micalaj kulturoj de Ganoderma applanatum.

Piśmiennictwo

- Russell R., Paterson M. Ganoderma – A therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry*. 2006, 67(18): 1985–2001.
- Łakomy P., Kwaśna H. Atlas hub.2008, Oficyna Wydawnicza MULTICO, Warszawa.
- Wojewoda W. Checklist of Polish Larger Basidiomycetes. 2003, Szafer Institute of Botany, Polish Academy of Sciences, Kraków.
- Karaman MA., Mimika-Dukic NM., Mata-vuly MN. Lignicolous fungi from northern Serbia as natural sources of antioxidants. *Cent Eur J Biol*. 2009, 4 (3): 387–396.
- Karaman M., Jovin E., Malbasa R., Matavuly M., Popović M. Medicinal and Edible Lignicolous Fungi as Natural Sources of Antioxidative and Antibacterial Agents. *Phytotherapy Research*. 2010, 24(10): 1473–1481.
- Kozarski M., Klaus A., Nikšić M., Vrvčić MM., Todorović N., Jakovljević D., Van Griensven LJLD. Antioxidative activities and chemical characterization of polysaccharide extracts from the widely used mushrooms *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and *Trametes versicolor*. *J Food Compos Anal*. 2012, 26(1–2): 144–153.
- Abugri DA., McElhenney WH., Willian KR. Comparison of Transesterification Methods for Fatty Acid Analysis in Higher Fungi: Application to Mushroom. *Food Anal Methods*. 2012, 5(5): 1159–1166.
- Ziegenbein FC., König WA., Hanssen H.P. Volatile Metabolites From the Woodinhabiting Fungi *Bjerkandera adusta*, *Ganoderma applanatum* and *Stereum hirsutum*. *JEOR*. 2010, 22(2): 116–118.
- Jeong YT., Yang BK., Jeong S., Kim SM., Song CH.: *Ganoderma applanatum*: A Promising Mushroom for Antitumor and Immunomodulating Activity. *China J Chinese Mater Medica*. 2009, 22(2008): 557–559.
- Rösecke J., König WA. Constituents of various wood-rotting basidiomycetes. *Phytochemistry*. 2000, 54(6): 603–610.
- Ming D., Chilton J., Fogarty F., Towers GH. Chemical constituents of *Ganoderma applanatum* of British Columbia forests. *Fitoterapia*. 2002, 73(2): 147–152.
- Liu Y., Liu Y., Qiu F., Di X. Sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of five ganoderic acids in *Ganoderma lucidum* and its related species. *J Pharm Biomed Anal*. 2011, 54(4): 717–721.
- Fushimi K., Horikawa M., Suzuki K., Sekiya A., Kanno S., Shimura S., Kawagishi H. Applanatines A-E from the culture broth of *Ganoderma applanatum*. *Tetrahedron*. 2010, 66(48): 9332–9335.
- Lee SH., Shim SH., Kim JS., Kang SS. Constituents from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum* and their aldose reductase inhibitory activity. *Arch Pharm Res*. 2006, 29(6): 479–483.
- Muhsin TM., Al-Duboon AHA., Khalaf KT. Bioactive Compounds from a Polypore Fungus *Ganoderma applanatum* (Pers. Ex Wallr.) Pat. *JJBS*. 2011, 4(4): 205–212.
- Songulashvili G., Elisashvili W., Wasser SP., Nevo E., Hadar Y. Basidiomycetes laccase and manganese peroxidase activity in submerged

- fermentation of food industry wastes. *Enzyme Microbial Technol.* 2007, 41(2): 57–61.
17. Goud MJP., Lakshmi pathi ASV., Charya MAS. Extracellular hydrolitic enzyme profiles of certain South Indian basidiomycetes. *Afr J Biotechnol.* 2009, 8(3): 354–360.
 18. Durkan N., Ugulu I., Unver MC., Dogan Y., Baslar S. Concentrations of trace elements aluminum, boron, cobalt and tin in various wild edible mushroom species from Buyuk Menderes River Basin of Turkey by ICPOES. *Trace Elem Electroly.* 2011, 28(4): 242–248.
 19. Elkhateeb WA., Zaghlol GM., El-Garawani IM., Ahmed EF., Rateb ME., Abdel Moniem AE. *Ganoderma applanatum* secondary metabolites induced apoptosis through different pathways: In vivo and in vitro anticancer studies. *Biomed Pharmacother.* 2018, 101(2017): 264–277.
 20. Ma JQ., Liu CM., Qin ZH., Jiang JH., Sun YZ. *Ganoderma applanatum* terpenes protect mouse liver against benzo-(α)pyren-induced oxidative stress and inflammation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011, 31(3): 460–468.
 21. Yang BK., Jung YS., Song CH. Hypoglycemic effects of *Ganoderma applanatum* and *Collybia confluens* exo-polymers in streptozotocin-induced diabetic rats. Back to Results Hypoglycemic effects of *Ganoderma applanatum* and *Collybia confluens* exo-polymers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2007, 21(11): 1066–1069.
 22. Ma J., Liu C., Chen Y., Jiang J., Qin Z. Cellular and molecular mechanisms of the *Ganoderma applanatum* extracts induces apoptosis on SGC-7901 gastric cancer cells. *Cell Biochem Funct.* 2011, 29(3): 175–182.
 23. Zhang HN., Lin ZB. Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Acta Pharmacol Sin.* 2004, 25(2): 191–195.
 24. Jung SH., Lee YS., Shim SH., Lee S., Shin KH., Kim JS., Kim YS., Kang SS. Inhibitory Effects of *Ganoderma applanatum* on Rat Lens Aldose Reductase and Sorbitol Accumulation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Tissues. *Phytother Res.* 2005, 19(6): 477–480.
 25. Acharya K., Yonzon P., Rai MRA. Antioxidant and nitric oxide synthase activation properties of *Ganoderma applanatum*. *Indian J Exp Biol.* 2005, 43 (10): 926–929.
 26. Parus A. Przeciwutleniające i farmakologiczne właściwości kwasów fenolowych *Postępy Fitoter.* 2013, 1: 48–53.
 27. Smania A., Monache FD., Albino F., Smania E. Antibacterial Activity of Steroidal Compounds Isolated from *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat. (Aphyllorphomycetidaeae) Fruit Body. *Int J Med Mushrooms.* 2014, 1(4): 325–330.
 28. Moradali MF., Mostafavi H., Hejaroude GA., Tehrani AS., Abbasi M., Ghods S. Investigation of potential antibacterial properties of methanol extracts from fungus *Ganoderma applanatum*. *Chemotherapy.* 2006, 52(5): 241–244.
 29. Sakeyan CZ. Antifungal activity of several xylo-trophic medicinal mushrooms against filamentous fungi – potentially pathogenic for humans and animals. *Electr J Nat Sci.* 2006, 1(6): 21–24.
 30. Gao Y., Chan E., Zhou S. Immunomodulating activities of *Ganoderma*, a mushroom with medicinal properties. *Food Rev Int.* 2004, 20(2): 123–161.

ACTIVITY OF SCIENTIFIC RESEARCH CENTER FOR THE DISEASES OF THE CHILDREN'S RESPIRATORY SYSTEM IN KOŁOBRZEG OF PEDIATRIC CLINIC OF MEDICAL ACADEMY IN POZNAŃ

Oryg. DZIAŁALNOŚĆ OŚRODKA NAUKOWO-BADAWCZEGO
CHORÓB UKŁADU ODDECHOWEGO U DZIECI W KOŁOBRZEGU KLINIKI
PEDIATRII AKADEMII MEDYCZNEJ W POZNANIU

HEIDER Roman^{1*}, KIERZEK Andrzej², PAPROCKA-BOROWICZ Małgorzata¹, KUCIEL-LEWANDOWSKA Jadwiga¹, LABER Wojciech¹, JÓZEFOWSKI Piotr¹

¹ Katedra Fizjoterapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Grunwaldzka 2, 50-355 Wrocław, Kierownik: dr hab. n. med. Małgorzata Paprocka-Borowicz, prof. nadzw.

² Sekcja Historyczna Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi, Przewodniczący: prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Kierzek

Article submitted: 16.12.2018; accepted: 16.04.2019

Abstract

The essence of scientific research centers in Polish health resorts, is presented first of all. The structure of clinical pediatrics has been shown at the Medical Academy in Poznan since the early seventies of the twentieth century. The activities of the Scientific Research Center for the Diseases of the Children's Respiratory System in Kolobrzeg of the Pediatric Clinic of the Medical Academy in Poznań, which has been operating for over forty years, have been widely analyzed. Its service and scientific activities are particularly highlighted. The role of professors Teodor Rafiński and Jerzy Alkiewicz in the development of this Center is mentioned.

Keywords: history of physical medicine, science and research centers, sanatorium treatment of respiratory diseases

Wstęp

Wybitny profesor poznańskiej pediatrii Marian Krawczyński podaje, że wysoko oceniana w kraju poznańska szkoła pediatryczna kojarzy się przede wszystkim z nazwiskami profesorów: Karola Jonschera (1889-1955), Teodora Rafińskiego (1907-1978), oraz Olecha Szczepkiego (1914-1980) [1]. To właśnie z inicjatywy pediat-

rów poznańskich, a w szczególności profesora Rafińskiego powstał Ośrodek Naukowo-Badawczy Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu. Prowadzenie skutecznego leczenia uzdrowskiego w Kołobrzegu w oparciu o dokonania naukowe byłoby trudne bez rozpatrzenia działalności sześciu Ośrodków Naukowo-Badawczych (O. N. B.) Akademii Medycznych w Poznaniu i

*Corresponding Author: Roman Heider; heider.roman@gmail.com

Warszawie, funkcjonujących w poszczególnych oddziałach Szpitali Uzdrowiskowych „Mewa” i „Słoneczko” w tym uzdrowisku.

Ośrodki Naukowo-Badawcze (ONB), powołane w uzdrowiskach przez Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 1953 r. stanowiły formę współdziałania klinicystów – naukowców zatrudnionych w uczelniach medycznych i instytutach naukowo-badawczych z lecznictwem uzdrowiskowym. Miały za zadanie stałą weryfikację metod stosowanych dotychczas w uzdrowiskach oraz opracowania nowych metod profilaktyki, terapii oraz rehabilitacji uzdrowiskowej. Celem ich było prowadzenie badań naukowych w zakresie poznawania mechanizmów leczniczego działania czynników związanych z uzdrowiskiem. Oprócz tego ONB pełniły także funkcje konsultacyjne oraz dydaktyczne [2,3].

Znaczenie Ośrodków Naukowo-Badawczych dla lecznictwa uzdrowiskowego

Działalność naukowa i usługowa kołobrzeskich Ośrodków Naukowo-Badawczych Akademii Medycznych w Poznaniu i Warszawie związana była z podstawową działalnością danego uzdrowiska. Początki były szczególnie trudne. Uzdrowiska nie były w pełni przygotowane na prowadzenie takich nowych placówek. Dzięki pomocy pełnych zaangażowania konsultantów z akademii medycznych, stopniowo jednak nabierano doświadczenia. Pewne innowacje diagnostyczne i terapeutyczne inicjowane w klinikach czy instytutach przekazywano niezwłocznie lekarzom uzdrowiskowym, co pozwalało na stosunkowo szybkie ich wprowadzanie na terenie uzdrowisk.

Samodzielni pracownicy naukowcy, którzy zazwyczaj bywali kierownikami klinik lub instytutów oraz wysoko w hierarchii klinicznej usytuowanymi lekarzami, a także inni kliniczni lekarze konsultowali w uzdrowiskach chorych z danego ONB, ale niekiedy również innych pacjentów z terenu całego uzdrowiska. Był to zazwyczaj instruktaż diagnostyczny i terapeutyczny na najwyższym krajowym poziomie, w efekcie znacznie podnoszący prestiż danego

uzdrowiska. Dochodziło do swoistych patronatów pewnych klinik akademii medycznych w kraju nad poszczególnymi uzdrowiskami. Lekarze kliniczni doszkalali lekarzy uzdrowiskowych i vice versa. Najbardziej z tej współpracy korzystali chorzy [4]. Ośrodki Naukowo-Badawcze w Polsce działające przy sanatoriach i szpitalach uzdrowiskowych zostały powołane na podstawie instrukcji Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 24 stycznia 1953 r. Głównym zadaniem lekarzy pracujących w tych ośrodkach była działalność naukowa polegająca na badaniu leczniczego wpływu fizykalnych czynników wykorzystywanych w uzdrowiskach. Analizowali także metody w nich stosowane oraz wdrażali nowe procedury rehabilitacji uzdrowiskowej. Nie bez znaczenia była także działalność konsultacyjna oraz dydaktyczna, niezwykle korzystana dla kuracjuszy oraz lekarzy zatrudnionych w uzdrowiskach. Zajmowano się również doskonaleniem zawodowym fizjoterapeutów oraz organizowaniem specjalizacji lekarzy. Działalność Ośrodków Naukowo-Badawczych ściśle korelowała z profilem leczniczym danego uzdrowiska.

Wkład lekarzy Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu w rozwój ONB

Działalność Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu rozpoczęła się w lutym 1972 r. na podstawie decyzji Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 4 lipca 1969 r. [5,6]. Wtedy to na bazie 249 łóżek, pod kierownictwem prof. dr. hab. Olecha Szczepkiego z dziewięciu klinik, zakładów i pracowni, rozpoczęły działalność: m. in. wcześniej istniejąca I Klinika Chorób Dzieci, której kierownictwo powierzono Teodorowi Rafińskiemu oraz Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, którą kierował Roman Rafiński. W I Klinice Pediatrii wykształciły się dwa główne kierunki zainteresowań kliniczno-naukowych, tj. pneumonologia dziecięca, reprezentowana przez T. Rafińskiego oraz hematologia dziecięca, reprezentowana przez Urszulę Radwańską. Przy Klinice działała m. in. pracownia diagnostyki czynnościowej płuc oraz pracownia aeroterapii.

Samodzielna Klinika Pneumonologii Dziecięcej wydzieliła się ze struktur I Kliniki Pediatrii w

1944 r. Kierownictwo jej objął prof. dr hab. Jerzy Alkiewicz. W sześć lat później przekształcono ją w Klinikę Pneumonologii i Alergologii Dziecięcej, a w 2003 r., uwzględniając poszerzające się spektrum działalności Kliniki - utworzono Klinikę Pneumonologii, a następnie - Klinikę Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej. Klinikę tę po śmierci Jerzego Alkiewicza, kierownika także III Katedry Pediatrii wraz z klinikami chorób zakaźnych i neurologii, objęła dr hab. Anna Bręborowicz. Od początków powstania tej ostatniej Kliniki, jej zainteresowania naukowe koncentrowały się głównie wokół problemów epidemiologii chorób alergicznych, aerozoloterapii, diagnostyki i leczenia dychawicy oskrzelowej, chorób infekcyjnych oraz mukowiscydozy. Klinika uczestniczyła razem z pediatrycznym ośrodkiem krakowskim w badaniach o zasięgu światowym ISAAC (Interantional Study of Asthma and Allergies in Childhood). Badania te pozwalały na globalną ocenę procesu astmy, alergicznego nieżytu nosa i atopowego zapalenia skóry u dzieci szkolnych, porównania tego zagadnienia w ponad 50 krajach w ponad stu ośrodkach. Szerokie i wnikliwie badania prowadzone przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne pozwoliły na porównanie struktury zachorowań w dziesięciu polskich ośrodkach.

W Instytucie tym prowadzono także m. in. badania obecności aktywnego procesu zapalnego w bezobjawowej astmie oskrzelowej przy pomocy przeciwciał monoklonalnych i cytofluorometrii przepływową. Komputerowym zestawem badano czynność płuc ze sterowanym oddychaniem. W diagnostyce alergologicznej wprowadzono nowe testy nieswoistej prowokacji oskrzeli i badań cytologicznych i immunologicznych indukowanej płwociny. Stosowano najnowszej generacji sprzęt do nebulizacji (PARI).

Pracownia Aerozoloterapii i Badań Czynnościowych Płuc, wówczas jako jedyna tego rodzaju placówka w kraju zajmowała się badaniami inhalacyjnego leku pochodzenia roślinnego. W Pracowni tej opracowano i wyprodukowano oryginalny, aktywny i stabilny lek

inhalacyjny o działaniu przeciwrzybiczym z *Alium sativum* oraz olejku z drzewa herbacianego. Tu swoją siedzibę miała Polska Grupa Robocza Międzynarodowego Towarzystwa „Aerozole w medycynie”. Koordynowała ona prace naukowo-badawcze z dziedziny aerozoloterapii, m. in. wpływu energii ultradźwiękowej na strukturę chemiczną niektórych leków stosowanych w aerozoloterapii.

Instytut Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu rozwiązano w 2003 r. [7,8,9].

W owym czasie Uzdrowisko Kołobrzeg S.A. prowadziło leczenie uzdrowskie w formie szpitali uzdrowskich dla dorosłych i dzieci, sanatoriów, leczenia ambulatoryjnego. Główne profile lecznicze dla osób dorosłych obejmowały choroby układu oddechowego, układu krążenia, układu wydzielania wewnętrznego i przemiany materii (głównie cukrzyce, choroby tarczycy). Leczenie pediatryczne - przede wszystkim schorzenia górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym dychawicę oskrzelową, ale także choroby układu wydzielania wewnętrznego, zaburzeń odżywiania i przemiany materii (głównie cukrzyce, choroby tarczycy, otyłość) oraz alergiczne schorzenia skóry.

W drugiej dekadzie XXI stulecia Uzdrowisko Kołobrzeg S.A. prowadziło działalność terapeutyczną m. in. w następujących jednostkach: Szpitalu Uzdrowskim „Mewa”, Szpitalu Uzdrowskim „Muszelka”, Dziecięcym Szpitalu Uzdrowskim „Słoneczko”, Sanatorium Uzdrowskim „Kombatant”, Zakładzie Przyrodolecznym nr 1, Zakładzie Przyrodolecznym nr 2 oraz Przychodni Uzdrowskiej.

Ośrodek Naukowo - Badawczy Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu

Za twórcę Ośrodka Naukowo-Badawczego Sanatoriów Dziecięcych w Kołobrzegu i Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Poznaniu uważać trzeba prof. Teodora Rafińskiego. Już w lutym 1957 r. został on konsultantem sanatoriów dziecięcych w Kołobrzegu, podejmując się w trudnych warunkach nie tylko leczniczej, ale także i naukowej opieki nad leczonymi dziećmi [10,11]. Ośrodek Naukowo-Badawczy Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu Kliniki Pediatrii Aka-

demii Medycznej w Poznaniu założono w 1962 r. [12]. Trudno dokładnie ustalić, kiedy ONB zakończył swoją działalność; ośrodek istniał jeszcze w początkach XXI stulecia, przypuszczalnie do ok. 2004 r. Formalnie nie został on zlikwidowany, bowiem o likwidację nie wystąpiła ani Akademia Medyczna w Poznaniu ani Uzdrawisko Kołobrzeg [13].

Warty przypomnienia jest fakt, że dzięki postępowi nauki w medycynie fizykalnej i balneoklimatologii, dopiero właśnie w owym 1962 r. wprowadzono nową formę leczenia w postaci rehabilitacji poszpitalnej i specjalistycznej. Powstały wówczas szpitale uzdrowskowe, w których prowadzono rehabilitację pacjentów bezpośrednio lub w niedługim czasie po pobycie w szpitalu. Takie postępowanie powodowało szybszy powrót pacjentów do zdrowia. Działalność ośrodków naukowo – badawczych sprawiła, iż w ramach lecznictwa uzdrowskowego stosowano także działania profilaktyczne zapobiegające powstawaniu i rozwojowi wielu chorób. Nastąpił wówczas rozwój lecznictwa ambulatoryjnego w formie m. in. zorganizowanych wczasów leczniczych, profilaktycznych lub wyjazdów indywidualnych do uzdrowsk [14].

Pod koniec lat 70. XX stulecia w Kołobrzegu działały:

1. Ośrodek Naukowo-Badawczy Chorób Dróg Oddechowych Dzieci – kierownik dr med. Halina Chobot-Maciejewska – Instytut Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu
2. Ośrodek Naukowo-Badawczy Cukrzycy i Endokrynologii Dziecięcej – kierownik prof. dr hab. Mieczysław Walczak - Akademia Medyczna w Poznaniu
3. Ośrodek Naukowo-Badawczy Schorzeń Alergicznych Skóry – kierownik doc. dr hab. Jerzy Bowszyc - Akademia Medyczna w Poznaniu
4. Ośrodek Naukowo-Badawczy Cukrzycowy – kierownik doc. dr January Ławecki - III Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie
5. Ośrodek Naukowo-Badawczy Pulmonolo-

giczny – kierownik doc. dr hab. Antoni Koziowski - Instytut Gruźlicy w Warszawie

6. Ośrodek Naukowo-Badawczy Choroby Wibracyjnej – kierownik prof. dr hab. Janusz Bielski - Akademia Medyczna w Poznaniu.

Ponadto prowadzono oddziały specjalistyczne:

- w Dźwirzynie w Ośrodku Sanatoryjno-Wczasowym „Włókniarz” – oddział ginekologiczny – konsultantem był dr med. Lech Sokolniki, ordynator Oddziału Ginekologicznego Położniczego Szpitala Rejonowego w Kołobrzegu

- w Kołobrzegu w Szpitalu uzdrowskowym „Mewa” istniał oddział kardiologiczny, którego konsultantem został doc. dr hab. Bogusław Jazienicki z Akademii Medycznej w Poznaniu [15]. Konsultantem otorynolaryngologicznym w początkowym okresie działania ONB, jak wyżej wspomniano, był Roman Rafiński, laryngolog, profesor Akademii Medycznej w Poznaniu, bratprof. Teodora Rafińskiego. Często kwalifikował on dzieci do zabiegów otorynolaryngologicznych [16]. Danuta Adamska-Czeczynska, dr n. med., b. lekarz naczelny Uzdrawiska Kołobrzeg, przewodnicząca Komisji Uzdrawiskowej Rady Miasta Kołobrzeg przypomina, że konsultacje otorynolaryngologiczne w „Słoneczku” w różnym czasie przeprowadzali m. in. lekarze: Tadeusz Kunysz, Halina Piwnicka, Jerzy Rojszyk [17]. Pediatrycznych konsultacji profesorskich w czasie działania tej jednostki terapeutycznej udzielali: Teodor Rafiński, Urszula Radwańska (w krótkim okresie) oraz Jerzy Alkiewicz [18].

W uzupełnieniu podać trzeba, że w drugiej połowie zeszłego stulecia oprócz Ośrodka Badawczo-Naukowego Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu istniały jeszcze inne tego typu ośrodki dla chorych otorynolaryngologicznych dorosłych w uzdrowskach krajowych: Akademii Medycznej w Krakowie – w Szczawnicy, Akademii Medycznej z Warszawy – w Ciechoćniku, Akademii Medycznej w Lublinie – w Iwonniczu-Zdroju, Akademii Medycznej we Wrocławiu – w Szczawnie-Zdroju.

Poznańscy i warszawscy konsultanci w ośrodku kołobrzeskim organizowali konferencje naukowe i sympozja, przekazywali wyniki swoich

badań bezpośrednio do wykorzystania na terenie sanatorium. Dzięki temu pracownicy uzdrowisk podwyższali swoje kwalifikacje zawodowe i doskonalili metody diagnostyczne i terapeutyczne [19].

Na szczególną uwagę zasługuje Dziecięcy Szpital Uzdrowiskowy „Słoneczko”, z działalnością leczniczą u dzieci w wieku 3 - 16 lat ze schorzeniami dróg oddechowych, z chorobami wydzielenia wewnętrznego, przemiany materii, z alergicznymi schorzeniami skóry. Kompleks „Słoneczka” składał się z pięciu połączonych ze sobą pawilonów, które mogły przyjąć maksymalnie 233 osoby. Większość za-

biegów z medycyny fizykalnej oraz balneologii wykonywało się na terenie ośrodka, pozostałe w oddalonym o 50 m. Zakładzie Przyrodolecznym nr 1. Młodzi kuracjusze przebywali pod stałą opieką lekarską, pielęgniarską i pedagogiczną. Przez cały okres leczenia pobierali nauki w przy-sanatoryjnej szkole podstawowej i gimnazjum. Wykwalifikowani wychowawcy organizowali zajęcia dające możliwość aktywnego spędzania czasu - wycieczki, różnego typu zabawy sportowo-rekreacyjne, które były elementami wzmacniającymi rehabilitację i pozwalającymi zachować dobrą kondycję psychofizyczną.



Rysunek 1. Szpital Uzdrowiskowy „Słoneczko” im. Profesora Teodora Rafińskiego w Kołobrzegu.(foto: R. Heider)

Ośrodek Naukowo – Badawczy Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu na przestrzeni lat zmieniał swoją nazwę. Dla historycznej ścisłości podać należy, że w latach siedemdziesiątych XX w. był nazywany Ośrodkiem Naukowo – Badawczym I Kliniki Chorób Dzieci AM w Uzdrowisku Kołobrzeg oraz Ośrodkiem Naukowo – Badawczym Sanatoriów Dziecięcych P.P. Uzdrowiska Kołobrzeg [20]. W latach dziewięćdziesiątych stosowano nazwy: Ośrodek Badawczo – Konsultacyjny P.P. Uzdrowiska Kołobrzeg oraz Ośrodek Badawczo – Konsultacyjny Chorób Układu Oddechowego u Dzieci P.P. Uzdrowiska Kołobrzeg [21]. Udało się ustalić, że dyrektorami Dziecięcego Sanatorium Uzdrowskiego „Słoneczko” byli: lek. Lucyna Szemis-Poradowska (od 1965 r.), lek. Alicja Grabowska, lek. Krystyna Andron, lek. Jarosław Dmitriew (do 1982 r.), lek. Lucyna Szemis-Poradowska (do 1998 r.), a po okresie przekształcenia w spółkę akcyjną kierownikami tej jednostki byli: lek. Zenon Podstawski, lek. Katarzyna Krystosik-Łasecka, mgr Helena Sempruch [22,23].

Dokonania szczególnie zasłużonych dla Ośrodka Naukowo Badawczego w „Słoneczku” - jego kierowników profesorów Teodora Rafińskiego oraz Jerzego Alkiewicza autorzy zanalizowali w osobnej publikacji [24]. Kierownikiem ONB po prof. Rafińskim byli dr Halina Chobot-Maciejewska oraz prof. Jerzy Alkiewicz. W uznaniu za zasługi prof. Rafińskiego dla lecznictwa uzdrowskiego w Kołobrzegu decyzją Rady Miejskiej w Kołobrzegu z dn. 2 sierpnia 1993 ul. M. Nowotki przemianowana została na ul. T. Rafińskiego.

Streszczenie

Na wstępie przedstawiono istotę ośrodków naukowo badawczych w polskich uzdrowiskach, placówek unikatowych w skali światowej. Ukazano strukturę pediatrii klinicznej w Akademii Medycznej w Poznaniu od początków lat siedemdziesiątych dwudziestego stulecia. Szeroko zanalizowano działalność Ośrodka Naukowo Badawczego Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu Kliniki Pediatrii

Akademii Medycznej w Poznaniu, działającego ponad czterdzieści lat. Uwypuklono szczególnie jego działalność usługową i naukową. Wspomniano o roli profesorów Teodora Rafińskiego i Jerzego Alkiewicza w rozwoju tego Ośrodka.

Piśmiennictwo

1. Krawczyński, M.; 20-lecie (1972-1992) Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Nowiny Lekarskie, 1993, XI, 1, 6-15
2. Straburzyński, G., Ramlau, D.; Dorobek polskich ośrodków naukowo-badawczych w latach 1974 – 1976, Problemy Uzdrowskowe, 1979,12 (146), 181
3. Dobrzyński, J.; Uzdrowska państwowe w r. 1951. Balneologia Polska, 1953, IV, 3, 124
4. Kierzek, A. Heider, R., Paprocka-Borowicz, M., Kuciel-Lewandowska, J., Laber W.; Ośrodki naukowo-badawcze polskich uzdrowisk – ośrodki niewykorzystanych szans, Acta Medicorum Polonorum, 2017, 7, 2, 38-43
5. Dz. Urz. MZiOS Nr 15/69, poz. 46
6. Wachowiak, J., Radwańska, U.; Historia i osiągnięcia I Kliniki Chorób Dzieci, a następnie Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej I Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Akademii Medycznej w Poznaniu 1972 – 2006. Medycyna Wieku Rozwojowego, 2006, X, 3, cz. I suppl. I, 67
7. Krawczyński, M.; 30 lat Instytutu Pediatrii A. M. im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (1972-2002). Pediatra Praktyczna, 2002, X, 1, 9
8. Bręborowicz, A.; Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Alergologia Info” 2008, t. III, nr 1, s. 32-33
9. Krawczyński, M.; Prof. dr hab. Olech Szczepski (1914-1980): lekarz – pediatra, etyk i humanista, wspomnienie w 20-rocznicę śmierci. Nowiny Lekarskie, 2000, LXIX, 6, 547-555
10. Hasik, J., Meissner, R.K.; Szkice do portretów przedstawicieli medycyny poznańskiej 1945-1985. Poznań 1991, 259
11. Rafiński Teodor (1907-1978). Polski Słownik

- Biograficzny Wrocław –Łódź 1987, t. XXX, z.3, s.447-449
12. Ziomber, J.; Uzdrowisko i kąpielisko w Kołobrzegu. (w) Dzieje Kołobrzegu (X-XX wiek), pod red. H. Lesińskiego. Poznań 1965, 203-205
 13. Krystosik-Łasecka K.: relacja pisemna z 9 stycznia 2012
 14. Małecka, B., Marcinkowski, J.T.: Rys historyczny rozwoju lecznictwa uzdrowiskowego, "Problemy Higieny i Epidemiologii". 2007, LXXXVIII, 2, 139-142
 15. Krawczyk, L.; Rozwój Lecznictwa Uzdrowiskowego w Kołobrzegu w latach 1949-1979, Kołobrzeg 1979, 18-19
 16. Rafiński A.: relacja ustna z 14 czerwca 2011
 17. Adamska-Czepczyńska D.: relacja ustna z 2 czerwca 2011
 18. Rafiński A: l. cit.
 19. Bojar-Fijałkowska, A., Siedlak, J.; Przedsiębiorstwo Państwowe Uzdrowisko Kołobrzeg (rys historyczny i terażniejszość), Kołobrzeg 1991, 32-33, 45-46
 20. Rafiński, T., Chobot-Maciejewska, H., Mrozikiewicz, D., Dmitriew, J.; Ocena wyników leczenia solankowymi kąpielami dzieci z astmą oskrzelową, przebywających w Uzdrowisku Nadmorskim Kołobrzeg. Balneologia Polska, 1977, XXII, 3-4, 189
 21. Alkiewicz, J., Kędzia, B., Zawadzka, D., Han, S., Postawski, Z., Hołderna-Kędzia, E., Makowska, M., Bugaj, U., Krzyżaniak, M.; Badania aktywności mikrobiologicznej olejku z drzew herbacianego i prób jego zastosowania w terapii inhalacyjnej. Postępy Aerosoloterapii, 1998, VI, 2, 115-123
 22. Szemis-Poradowska, L.; relacja ustna z 10 lipca 2010
 23. Krystosik- Łasecka, K.; relacja pisemna z 9 stycznia 2012
 24. Heider, R., Kierzek, A., Paprocka-Borowicz, M., Kuciel-Lewandowska, J., Laber, W.; Zaslugi Teodora Rafińskiego oraz Jerzego Alkiewicza dla Ośrodka Naukowo-Badawczego Chorób Układu Oddechowego u Dzieci w Kołobrzegu Kliniki Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu. Współczesne Pielęgniarstwo i Ochrona Zdrowia 2017, VI, 4, 140-142

EU Mandated Anti-Smoking Warnings in Belgium: Language Issues and Moving Beyond a "one size fits all"

O DOHERTY Diane¹, HOUGHTON Frank¹ MC INNERNEY Derek¹, HOUGHTON Sharon¹,
DUNCAN Bruce²

¹Limerick Institute of Technology, Moylish, Limerick, Ireland

²Gisborne, New Zealand

Article submitted: 13.07.2018; accepted: 10.01.2019

Abstract

Combined health warnings on tobacco packaging are commonplace amongst EU countries in 2018. This letter briefly describes some of the challenges that bi- and tri-lingual countries, such as Belgium, may face in the years to come.

Keywords: tobacco control, anti-smoking warnings, language, EU

"The greatest propaganda in the world is our mother tongue, that is what we learn as children, and which we learn unconsciously. That shapes our perceptions for life. That is propaganda at its most extreme form." [1]

The fatal impact of tobacco related disease [2] is such that it has been termed the "golden holocaust" [3], with an estimated global death toll of approximately 7 million annually [4]. The European Union (EU) has responded to this threat through various measures including the EU's Tobacco Products Directive [5]. Under this directive EU States are required to implement legislation that introduces combined graphical and text warnings. These combined warnings are based around 14 themes and include three sets of warnings to be used sequentially [5].

The importance of the text elements of such combined warnings should not be underestimated. Recent research suggests that text-warnings can be as effective as graphic warnings [6-7], or even potentially more effective [8]. Indirect evidence in support of the potential impact of such warnings may be seen in how

vociferously 'Big Tobacco' have fought both the inclusion of such warnings on packets and their content. The best example of this is the USA where the tobacco industry first opposed the introduction of such warnings in the 1960s on the basis of freedom of speech. However, after conceding a losing battle the industry managed to reduce the strength of the warning, as well as having it relegated to the side panel [9]. It should be remembered that the contemporary EU warnings feature boldly on both the front and pack of cigarette packets and, assuming a person smokes an average of 20 cigarettes a day, may be viewed 7,200 times per year [10-11].

In line with EU legislation these combined warnings in Belgium are given in three languages reflecting the officially trilingual nature of state (see Figure 1). The issue of language in Belgium is highly contested and divisive [12, 13] with the constitution explicitly addressing the language issue. The constitution discusses the federal and regional structure of the country, while article 2 states 'Belgium comprises three Communities: the Flemish Community, the French Community and the German-speaking Community'.

*Corresponding Author: Diane O Doherty; e-mail: diane.odoherty@lit.ie



Figure 1: One of the 42 EU mandated anti-smoking combined warnings used in Belgium

Article 4 of the Belgium Constitution clearly outlines the different linguistic zones within the country:

“Belgium comprises four linguistic regions: the Dutch-speaking region, the French speaking region, the bilingual region of Brussels-Capital and the German-speaking region. Each municipality of the Kingdom forms part of one of these linguistic regions. The boundaries of the four linguistic regions can only be changed or corrected by a law passed by a majority of the votes cast in each linguistic group in each House...”

The linguistic divisions in Belgium are so strong that there is acknowledged resistance to ‘Dutch’- French/ French – ‘Dutch’ bilingualism within the state [12, 14].

It is widely accepted that effective health messaging, like advertising, requires brevity and almost instantaneous message interpretability. The question must be asked therefore

why the different linguistic regions of Belgium are all required to utilise health warnings which are uniformly given first in French, then in ‘Dutch’ and finally in German. This particular format is appropriate for the Walloon French speaking region and probably also for the Brussels bilingual region. However, in the Flemish region changing the language order to ‘Dutch’ then French, then German would appear advantageous. Similarly, in the German speaking region it would make sense to have such health warnings given first in German, then French, and finally in ‘Dutch’.

The logistics and costs of such an initiative should not be a barrier as these will be borne by the tobacco companies. It should also be noted that although the German speaking minority is extremely small, constituting just 0.5% of the total population, the ‘Dutch’ speaking population constitutes 56% of the population of 11 million [15]. Given that EU legislation already requires country specific combi-

ned anti-smoking warnings for relatively small bilingual countries such as Malta (population approximately 420,000) and Luxembourg (population approximately 600,000), numbers would not appear to be a barrier.

Resumo

Kombinitaj sanavertoj sur tabakpakaĵoj estas kurtimaj en EU-landoj je 2018. Tiu ĉi letero mallonge priskribas kelkajn defiojn, kiuj eble devos esti solvitaj en du- kaj trilingvaj landoj, kiel ekzemple Belgio, dum la estontaj jaroj.

Conflicts of Interest

Authors declare no conflicts of interest.

Funding

This research was funded by the Graduate and Research Office at Limerick Institute of Technology under the provision PhD student bursary.

References

1. McLuhan, M. The Medium is the Message Media in America cited in Cage J. I-VI (Statistics for Industry & Technology). 1st ed. Wesleyan, 1997.
2. GBD 2015 Tobacco Collaborators., et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017, 389 (10082), 1885-1906.
3. Proctor R. Golden Holocaust. Berkeley: University of California Press, 2012.
4. Tobacco Factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
5. European Commission. Tobacco Products Directive (2014/40/EU). https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf.
6. Pepper, J.K., Cameron, L.D., Reiter, P.L., McRee, A-L., Brewer, N.T. (2013) Non-Smoking Male Adolescents' Reactions to Cigarette Warnings. *PLOS One* DOI: 10.1371/journal.pone.0065533.
7. Sabbane L.I., Lowrey, T.M., Chebat, J. The effectiveness of cigarette warning label threats on nonsmoking adolescents. *Journal of Consumer Affairs*. 2009, 43(2), 332-345.
8. Evans, AT, Peters, F, Shoben, AB et al. Cigarette graphic warning labels are not created equal: They can increase or decrease smokers' quit intentions relative to text-only warnings. *Nicotine & Tobacco Research*. 2017, 19(10), 1155-1162.
9. White, LC. Merchants of Death: The American Tobacco Industry. New York: Random House Value Publishing, 1991.
10. Hammond, D., Fong, G.T., Borland, R., Cummings, M., McNeill, A., Driezen, P. Text and Graphic Warnings on Cigarette Packages: Findings from the International Tobacco Country Four Country Study. *American Journal of Preventive Medicine*. 2007, 32(3), 202-209.
11. Noar SM, Hall MG, Francis DB, et al. Pictorial cigarette pack warnings: a meta-analysis of experimental studies. *Tobacco Control*. 2016, 25, 341-354.
12. Bollen, K; Baten, K. Bilingual Education in Flanders: Policy and Press Debate (1999-2006). *The Modern Language Journal*. 2010, 94 (iii), 412-433
13. ter Hoeven PJA. The social bases of Flemish nationalism. *International Journal of the Sociology of Language*. 1978, 15, 21-32.
14. O'Donnell, P; Toebosch, A. Multilingualism in Brussels: 'T'd Rather Speak English' *Journal of Multilingual and Multicultural Development*. 2008, 29 (2),154-169.
15. Van der Linden, N; Roets, A. Insights into the Belgian Linguistic Conflict from a (Social) Psychological Perspective: Introduction to the Special Issue. *Psychologica Belgica*. 2017, 57(3), 1-12.

Ethical standards

MIR's ethical standards are in accordance with the 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals', published by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/recommendations>).

Ethics approval is needed from an institution such as an Institutional Review Board (IRB) or Independent Ethics Committee (IEC), where such exist to review research projects. All work involving research on human subjects must comply with the Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>).

There should also be a declaration of the very fact that the work was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki in the published papers concerning research involving human beings.

Conflict of Interest

A conflict of interest arises when the scientific judgement relevant for the published research issue may be not in accordance with financial profit, personal preferences or professional rivalry on the side of the authors, reviewers or editors. Therefore for publication in MIR a declaration of conflicts of interest, which will be published in the case that the submitted paper is accepted, is compulsory for the authors.

FOR AUTHORS

SUBMISSION

Manuscripts in English, Esperanto, Spanish, Italian, Polish (or any other conference language), can be submitted via electronic mail or Open Journal System (OJS). Each article has to have an abstract in English or Esperanto if only one version is submitted, the second will be translated by the editors (free of charge).

FILE FORMAT

Manuscripts should be saved in native format, offered by text processing software (preferably .docx, .doc, .odt). All figures (apart from being embed in text, or marked) should be saved and submitted in native separate files (.jpeg, .cdr, .cpt, .svg, .tiff) with resolution suitable for printing typically 300 dpi (or greater) for color photographs and at least 400 dpi (or greater) for black-white and gray scale drawings.

TEXT

Layout of the manuscript should be left as simple as it is possible. Text has to be in single column format. Use Times New Roman 12 with 1.5 interline throughout the manuscript and avoid unnecessary formatting. Paragraphs have to be clearly separated from each other. Italic and bold face fonts can be used just as subscripts and superscripts etc. Options in word-processing software for text justification and word hyphenation must not be used.

Mathematical formula should be written in single line format (e.g. $(2+2)^2 / [(2*2)-2] = 2/x^{-2}$) or written in LaTeX®. Chemical formulas should be provided in a chemical drawing software format (rarely a high resolution .tif or .jpeg can be accepted but at the redaction discretion).

During publication, most of the formatting codes will be deleted and/or replaced by our editors to fit the manuscript into journal layout. All lines of text should be numbered. The maximum number of characters depends on the type of article:

Letter to the editorial board: 1000

Short article: 3000

Original publication: 6000

Review publication: 7000

TITLE

Should not be exceedingly long and should state the main research goal and methodology.

ABSTRACT

The abstract should be written in English and Esperanto, left short and state briefly research goal, results, and the most important conclusions. As *Medicina Internacia Revuo* is readily willing to accept papers from authors who speak neither Eng-

lish or Esperanto, this task might be fulfilled by the editorial board on these special occasions. References in the abstract should be avoided. Abstract should be prepared in a way allowing its presentation as a stand-alone note. The maximum number of characters is 250.

KEYWORDS

Up to six keywords can be defined, and should allow others to find the article in search forms.

REFERENCES STYLE

Vancouver, example:

Smith M, Kowalski A, Johanson MK. Medicinal activity of *Bacopa monnieri*. *Med Int Rev.* 2013; 1(2): 54-62.

INSTRUCTIONS FOR CITATIONS OF REFERENCES IN THE JOURNAL

In the text, sequential numbers of citations should be in order of appearance **(NOT ALPHABETICALLY)** in parentheses.

TABLE OF CONTENTS / ENHAVO

DERMATOSCOPY – A DIAGNOSTIC METHOD IN THE COSMETOLOGIST'S CABINET SZYMIK-KANTOROWICZ Sabina, WARZECHA Izabela, WESOŁOWSKA Anna.....	118
INFLUENCES OF THE PHARMACEUTICAL AND DEVICE INDUSTRIES ON HEALTH STUDENTS: COULD THEY BE CONTROLLED BY INSTITUTIONAL POLICY? A SYSTEMATIC REVIEW DARBOIS Nelly, GUILLAUD Albin, PINSAULT Nicolas.....	129
GANODERMA APPLANATUM – ŹRÓDŁO CENNYCH SUBSTANCJI PROZDROWOTNYCH SUŁKOWSKA-ZIAJA Katarzyna, BALIK Monika, MUSZYŃSKA Bożena.....	147
ACTIVITY OF SCIENTIFIC RESEARCH CENTER FOR THE DISEASES OF THE CHILDREN'S RESPIRATORY SYSTEM IN KOŁOBRZEG OF PEDIATRIC CLINIC OF MEDICAL ACADEMY IN POZNAŃ HEIDER Roman, KIERZEK Andrzej, PAPROCKA-BOROWICZ Małgorzata, KUCIEL-WANDOWSKA Jadwiga, LABER Wojciech, JÓZEFOWSKI Piotr.....	156
EU MANDATED ANTI-SMOKING WARNINGS IN BELGIUM: LANGUAGESUES AND MOVING BEYOND A "ONE SIZE FITS ALL" O DOHERTY Diane, HOUGHTON Frank MC INNERNEY Derek, HOUGHTON Sharon, DUNCAN Bruce.....	163
FOR AUTHORS.....	167