

Spoštovane kolegice in kolegi,

Veseli me, da vas lahko povabim na 152. redno letno skupščino SZD. Že več kot 150 let se zbirajo slovenski zdravniki (ce) in zobozdravniki (ce) na rednem letnem srečanju. To srečanje je namenjeno predstavnikom prav vseh medicinskih in zobozdravstvenih področij. Namen je tesnejše povezovanje kolegov različnih področij, izmenjava izkušenj, prepoznavanje stanovskih problemov na različnih področjih in oblikovanju enotnega slovenskega zdravniškega in zobozdravniškega telesa. Poleg tega pa je vsakoletni strokovni program namenjen obravnavi strokovnih problemov, ki so skupni vsem medicinskim vejam. Tudi letošnje strokovno srečanje bo izrazito interdisciplinarno, saj bo namenjeno etiki, ki je eno od temeljnih izhodišč delovanja slehernega zdravstvenega delavca. Prepričani smo, da je potrebno, da o tem spregovorimo, saj se v zadnjem času neredko postavljajo pod vprašaj temeljna etična načela, kot je ohranjanje življenja, svoboda in neodvisnost zdravnikovega (zobozdravnikovega) delovanja in poslanstvo medicinske stroke.

Stanovski del letošnje skupščine pa bo posvečen »begu možganov« in odhajanju naših kolegov, zlasti mladih zdravnikov v tujino. Glede na to, da odgovorni nič ne ukrenejo, da bi mlade kolege (ce) odvrnili od razmišljanja o odhodu v tujino, bomo poskušali ugotoviti kaj lahko stroka sama stori pri razreševanju tega problema in opozorili vse odgovorne inštitucije, na ta pereč problem našega zdravstva.

Lepo vabljeni, da se nam pridružite na skupščini SZD v Moravcih in da z vašim prispevkom pripomorete k razreševanju nezavidljivega stanja v našem zdravstvu in k preseganju nezavidljivih pogojev delovanja slovenskih zdravstvenih delavcev.

*prof. dr. Pavel Poredoš*

*predsednik SZD*

---

# KAZALO/CONTENTS

---

## Kakovost in varnost/Quality and safety

- Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte . . . . . 583**  
*Guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysm*  
Matija Kozak, Beno Polanec, Mladen Gasparini, Barbara Kregel,  
Tomaž Ključevšek, Vojko Flis, Nikola Lakič, Aleš Blinc

## Izvirni članek/Original article

- Pregled najpogostejših nepravilnosti v izvidu krvne slike  
v urgentnih ambulantah in prepoznavna urgentnih stanj . . . . . 591**  
*Overview of the most frequent abnormalities in complete blood count results  
in emergency settings and the recognition of emergency conditions*  
Gaja Cvejić Vidali, Samo Zver, Helena Podgornik
- Pogostost zračne embolije in zapleti po operaciji  
pri nevrokirurških posegih v sedečem položaju . . . . . 599**  
*Incidence of venous air embolism and postoperative  
complications in neurosurgery in sitting position*  
Alenka Spindler Vesel, Nina Pirc, Božidar Visočnik, Jasmina Markovič–Božič

## Pregledni članek/Review

- Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda . . . . . 609**  
*Progesterone for preterm birth prevention*  
Miha Lučovnik, Tanja Premru Sršen
- Genetski dejavniki v povezavi z amiotrofično lateralno sklerozo . . . . . 617**  
*Genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis*  
Katarina Vrabc, Metka Ravnik–Glavač
- Presaditev trebušne slinavke . . . . . 628**  
*Pancreas transplantation*  
Damjan Kovač, Aleš Tomažič, Marjeta Tomažič

---

# KAZALO/CONTENTS

---

## **Klinični primer**/Case report

**Endoskopsko zdravljenje skafocefalije.  
Prikaz primera in nove operacijske tehnike . . . . . 642**

*Endoscope-assisted treatment of scaphocephaly:  
report of a case and new surgical technique*

*Domagoj Jugović, Peter Spazzapan*

**Ruptura sprednje kite golenske mišice – pregled literature  
in prikaz kliničnega primera rekonstrukcije s kito semitendinozne mišice  
pri bolniku s sladkorno boleznijo in polinevropatijo . . . . . 649**

*Rupture of the anterior tibialis tendon: A review of the literature  
and a case study of reconstruction with semitendinosus tendon  
in a patient with diabetes mellitus and polyneuropathy*

*Igor Frangež, Matevž Krašna, Tea Nizič-Kos, Dragica Maja Smrke*

**Obvestila . . . . . D-151**



Slovenian **Medical Journal**  
Journal of  
Slovenian Medical Association,  
Ljubljana, Slovenia

## Odgovorna urednica / Editor-in-Chief:

K. Geršak

## Uredniki / Editors:

T. Albrecht, B. Beovič, S. Markovič, D. Miklavčič, M. Pohar, N. Turk

## Izdajatelj / Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo (SZD) / Slovenian medical society (SZD)

## Uredniški odbor / Editorial board:

V. Antolič – Ljubljana, A. Banič – Bern, A. Bren – Ljubljana, M. Classen – München, I. Čabrian – Ljubljana, B. Čerček – Los Angeles, P. Dolenc – Ljubljana, V. Dolenc – Ljubljana, Z. Fras – Ljubljana, B. Geršak – Ljubljana, I. Gregorič – Huston, N. Klazinga – Amsterdam, M. Košnik – Golnik, M. Koželj – Ljubljana, J. R. Lake – Minneapolis, H. Meden-Vrtovec – Ljubljana, A. Mrhar – Ljubljana, D. Pavčnik – Portland, M. Peterlin – San Francisco, P. Poredoš – Ljubljana, P. Rožman – Ljubljana, C. Tirribelli – Trst, A. Trampuž – Lausanne, Z. Turk – Maribor, G. Tytgat – Amsterdam, G. Voga – Celje, B. Vrtovec – Ljubljana.

## Vodja uredništva / Head of the editorial office:

I. Perne, E-mail: vestnik@szd.si

## Lektor za slovenščino / Reader for Slovenian:

J. Faganel

## Lektor za angleščino / Reader for English:

O. Shrestha

## Naslov uredništva in uprave / Address of the editorial office and administration:

1001 Ljubljana, Dunajska 162, tel. +386 1 434 25 82, E-mail: vestnik@szd.si

## Elektronska izdaja / Electronic version:

ISSN 1581-0224, <http://vestnik.szd.si>

UDK 61 +614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

## Predsednik SZD / President of the SZD:

P. Poredoš

## Predsednik glavnega strokovnega sveta SZD/President of the main council of experts of the SZD

M. F. Kenda

## Podpredsednika SZD / Vicepresidents of the SZD

M. Bigec, L. Herman

## Generalni in izvršni sekretar SZD/General and executive secretary of the SZD

R. Komadina, M. Cevc

**Zdravniški Vestnik** je pri Ministrstvu za kulturo RS vpisan v razvid medijev pod zaporedno številko 549.

**Zdravniški Vestnik** je uvrščen v seznam časopisov, ki upoštevajo enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah.

**Zdravniški Vestnik** indeksirajo in/ali abstrahirajo:

CAB Abstracts, Scopus, Embase, DLib.si (Digitalna knjižnica Slovenije), COBISS, Ulrich's Periodical Directory.

**Zdravniški Vestnik** izhaja mesečno, razen dvomesečne številke julij/avgust.

Naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko financira:

Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

Slovenian **Medical Journal** follows the Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals and is added on its Journal List.

Issue frequency: Monthly, except bimonthly in July/August.

Slovenian **Medical Journal** is the official publication of the Slovenian medical society.

Tisk/Print Tiskarna Povše, Ljubljana  
Naklada/Circulation 4350.

## Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte

Guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysm

Matija Kozak,<sup>1</sup> Beno Polanec,<sup>2</sup> Mladen Gasparini,<sup>3</sup> Barbara Kregel,<sup>1</sup> Tomaž Ključevšek,<sup>4</sup> Vojko Flis,<sup>5</sup> Nikola Lakič,<sup>6</sup> Aleš Blinc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Radiološki oddelek

<sup>3</sup> Splošna bolnišnica Izola

<sup>4</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo

<sup>5</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za žilno kirurgijo

<sup>6</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja

### Korespondenca/ Correspondence:

Matija Kozak  
e: matija.kozak@kclj.si

**Ključne besede:**  
anevrizma trebušne aorte; smernice

**Key words:**  
abdominal aortic aneurysm; guidelines

**Citirajte kot/Cite as:**  
Zdrav Vestn 2015;  
84: 583–90

### Opredelitev

Anevrizma trebušne aorte (AAA) je segmentna razširitev aorte, ki zajema celotno žilno steno in za več kot 50 % presega normalni premer žile. Normalni premer aorte je sicer odvisen od spola, starosti in telesne konstitucije, vendar pa premer infrarenalnega dela trebušne aorte običajno ne presega 2 cm, tako da lahko pri večini bolnikov o anevrizmi (A) infrarenalnega dela trebušne aorte govorimo pri razširitvi aorte na > 3 cm,<sup>1</sup> sicer pa govorimo o ektatično spremenjeni aorti.<sup>2</sup> Steno A morajo sestavljati vse tri plasti (intima, medija, adventicija). Pri nastanku A je udeleženih več procesov: proteolitična razgradnja veziva arterijske stene, vnetje in imunski odgovor ter neustrezne biomehanečne razmere in moteno delovanje različnih regulacijskih mehanizmov ali dejavnikov zaradi genetskih nepravilnosti. Njihovo delovanje se pogosto prepleta in je medsebojno odvisno.<sup>3</sup> Nastanek AAA je redko povezan s poškodbami, vnetnimi boleznimi arterij ali cistično degeneracijo medije. Anevrizme trebušne aorte po obliki delimo na pogostejše vretenaste (fuziformne) in redkejšje vrečaste (sakularne). Kadar izbočenje zajema le zunanji sloj žilne stene (adventicijo), pa govorimo o lažni A

(psevdoanevrizmi), ki je običajno posledica poškodbe z raztrganjem intime in medije.

### Epidemiologija

Ocenjena pojavnost AAA velikosti 2,9–4,8 cm je pri moških med 45–54. letom okoli 1,3 %, pri starih 75–84 let pa 12,5 %, <sup>4</sup> pri ženskah enake starosti pa je kar štiri- do petkrat redkejša.<sup>5</sup> V zadnjem času nekatere študije opažajo zmanjševanje števila bolnikov z AAA, kar večina avtorjev pripisuje uspešnemu preprečevanju kajenja.<sup>6</sup>

### Dejavniki tveganja

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek AAA je moški spol. Dejavnika tveganja za nastanek, razpočenje in večanje A sta tudi starost in povečan krvni tlak.<sup>7</sup> Tveganje povečajo sočasne aterosklerotične spremembe ne glede na lokacijo<sup>8</sup> in prisotnost AAA pri bližnjih sorodnikih.<sup>9</sup> Med odstranljivimi dejavniki pa je tako za nastanek kot tudi za večanje AAA najpomembnejše kajenje.<sup>10</sup>

Prispelo: 17. jun. 2015,  
Sprejeto: 11. jul. 2015

Smernice je sprejelo  
Združenje za žilne bolezni  
pri SZD dne  
12. 4. 2014, odobril pa jih  
je glavni strokovni odbor  
SZD jeseni 2014.

**Tabela 1:** Ocenjeno letno tveganje spontanega raztrganja AAA glede na premer (prirejeno po 11, 16, 17).

Premer AAA v cm	Letno tveganje raztrganja v %
< 4	0
4–4,9	1
5–5,9	1–11
6–6,9	10–22
7–7,9	30–33

## Tveganje za raztrganje AAA

Premer AAA je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za njeno raztrganje. Tveganje za raztrganje se pomembno poveča, ko premer preseže 5,5 cm (Tabela 1). Važna pa je tudi oblika A, saj so sile na žilno steno v vrečasti in ekscentrični A na določenih delih precej večje kot pri vretenasti A, zato se take A pogosteje razpočijo.<sup>11</sup>

Neodvisno na nastanek raztrganja vpliva tudi ženski spol (3-kratno povečanje), večji premer ob odkritju, prisotnost in stopnja kronične obstruktivne pljučne bolezni, arterijski tlak, oblika AAA, AAA v družini in hitrejša rast AAA.<sup>11</sup> Pomen hitrejši rasti ni bil nikoli izmerjen, a obstaja soglasje, da je večanje pomembno oziroma, da je treba ukrepati, ko se AAA poveča za več kot 7 mm v pol leta ali več kot 1 cm na leto.<sup>12</sup>

## Diagnosticiranje

### Klinični pregled

Večino bolnikov z AAA odkrijemo naključno, saj pri AAA dolgo časa ni simptomov. Večje anevrizme lahko zaradi pritiska na okolne strukture povzročajo neznačilne simptome, kot so prebavne težave, parestezije v spodnjih udih ali medenici, včasih pa tudi simptome zaradi pritiska na sečevode, ledvično žilje ali žolčevode.<sup>12</sup> Če pride do distalne embolizacije delcev muralnega tromba, ki se razvije ob steni anevrizme, ali delcev aterosklerotičnih plakov, se lahko pojavijo tudi znaki ishemije v nogah. Ob nenadni zapori AAA so lahko znaki ishemije distalnih organov zelo izraziti. Bolečine ob simptomatski AAA so najpogosteje v trebu-

hu, včasih pa tudi v hrbtu, ledvenem predelu ali medenici s širjenjem v dimlje ali stegna in so neodvisne od spreminjanja lege ali premikanja. Spremljajo jih lahko slabost, sinkopa, omedlevice ali pareza spodnjih udov. Večje AAA ob primernih anatomskih razmerah lahko zatipamo. Če gre za novonastalo pulzirajočo rezistenco, ki je lahko na dotik boleča, gre lahko za nevarnost razpočenja.

## Ultrazvočni pregled

Ultrazvočni pregled (UZ) trebušne aorte je preiskava, s katero odkrijemo večino (asimptomatskih) AAA, ki jih tudi aktivno iščemo (Priporočilo 1). Najkoristnejše je presejanje moških, starih 65–79 let.<sup>13</sup> UZ se je izkazal kot natančna in z referenčno metodo (računalniško tomografijo) primerljiva preiskavna metoda.<sup>14</sup> Občutljivost in specifičnost preiskave dosežeta 87,4 % oziroma 99,9 %.<sup>14</sup> Pomanjkljivost metode je predvsem v njeni odvisnosti od preiskovalca. Ultrazvočno izmerjeni največji premer aorte je sicer praviloma manjši kot premer, izmerjen s računalniškotomografsko angiografijo (CTA). Meritve opravimo v obeh ravninah (sagitalni in koronarni). Za premer aorte štejemo zunanji premer (adventicija-adventicija), čeprav so opisane tudi druge možnosti.<sup>15</sup> Kot merilo za oceno največjega premera aorte upoštevamo največjo izmerjeno vrednost v kateri koli ravnini. Pravilni prečni presek aorte je tisti, pri katerem je videz pretoka pri barvnem dopplerskem UZ najbolj podoben krogu. Na podlagi rezultatov meritev tudi načrtujemo nadaljnje ukrepe (priporočilo).<sup>16,17,18</sup>

### Priporočilo:

Presejalni ultrazvočni pregled trebušne aorte svetujemo naslednjim skupinam:

- moškim med 60. in 85. letom,
- vsem osebam, starejšim od 50 let, ki imajo pozitivno družinsko anamnezo AAA.

(Stopnja priporočila: IIa A)

### Priporočilo:

Pri osebah, ki so opravile presejalni UZ trebušne aorte, svetujemo naslednje postopke:

- pri premeru aorte < 3 cm nadaljnji ukrepi niso potrebni oz. se svetuje kontrola čez 5 let;
- pri AAA s premerom 3–4 cm svetujemo UZ-kontrolo čez 2 leti;
- pri AAA s premerom 4,1–4,5 cm svetujemo UZ-kontrolo čez 12 mesecev;
- pri AAA s premerom > 4,5 cm svetujemo napotitev k specialistu za žilne bolezni (žilnemu kirurgu ali angiologu) zaradi odločitve o nadaljnjem spremljanju ali invazivnem zdravljenju.

(Stopnja priporočila: I B)

Presejalni program pri nas kot tudi v večini držav ni organiziran, zato v takem primeru priporočajo oportunistično presejanje, kar pomeni, da svetujejo pregled trebušne aorte pri prej navedenih skupinah, ko se izvaja ultrazvočna preiskava srca.<sup>19</sup>

### Nadrejene slikovne preiskave

Kadar se odločamo o invazivnem (kirurškem ali znotrajžilnem) zdravljenju, moramo opraviti eno od natančnejših slikovnih preiskav. Računalniškotomografska angiografija (CTA) nam omogoča natančno izmero dolžine in premera anevrizme, prisotnost obstenskega tromba in širino ter anguliranost vratu anevrizme in njen odnos do okoliških struktur. Pomembna je prisotnost krvi oziroma zatekanje kontrastnega sredstva v obstenski tromb (t. i. »crescent« znak), ki je kazalnik grozečega razpočenja.<sup>20</sup> Meritve vedno opravimo v sagitalni in koronarni ravnini.

Magnetnoresonančna angiografija (MRA) je na mestu pri mlajših bolnikih in pri bolnikih, pri katerih pričakujemo ponavljajoče se preiskave. Pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo pride v poštev preiskava brez uporabe kontrastnega sredstva.

Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) je ob tehničnem razvoju CTA in MRA skoraj popolnoma izgubila mesto pri diagnostični obravnavi aorte in njenih velikih vej. Njena vloga se omejuje na poseg postavitve endoproteze.

## Zdravljenje

### Konzervativno zdravljenje

Bolnike z majhnimi AAA spremljamo in zdravimo konzervativno. Vplivamo na dejavnike tveganja. Z opustitvijo kajenja se tveganje za razpočenje zmanjša za 2,5-krat.<sup>11</sup> Pomembno je, da je krvni tlak urejen. Rezultati raziskav o najprimernejšem zdravlilu si nasprotujejo. Verjetno je ključna dobra urejenost krvnega tlaka. Priporočajo zdravljenje s statini in običajno tudi antiagregacijsko zdravljenje z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline, predvsem v sklopu učinkovitega preprečevanja srčno-žilnih zapletov. Po mnenju nekaterih pa naj bi majhen odmerek acetilsalicilne kisline upočasnil povečevanje srednje velikih AAA,<sup>21</sup> medtem ko učinek antibiotičnega zdravljenja z doksiciklinom ali roksitromicinom še ni potrjen.<sup>22</sup>

V zadnjem času dokazujejo ugoden učinek redne telesne dejavnosti na preživetje bolnikov z AAA,<sup>23</sup> odsvetujemo pa tekmovalne telesne dejavnosti in predvsem večje statične obremenitve.<sup>19</sup>

### Invazivno zdravljenje

Za invazivno zdravljenje se odločimo, ko je razmerje med tveganjem za razpočenje AAA in tveganje za zaplete ob posegu ugodno. Pri tem poleg stanja AAA in tveganosti posega upoštevamo tudi pričakovano življenjsko dobo in želje posameznika, velja pa, da moramo vsakega bolnika, ki ima AAA premera > 5,5 cm (oziroma 5,2 cm pri ženskah), takoj napotiti k žilnemu specialistu zaradi slikovne diagnostike in presoje glede invazivnega zdravljenja.<sup>24</sup> Obstaja več točkvalnikov, s katerimi lahko ocenimo tveganost tako znotrajžilnega kot tudi kirurškega posega, ki pa se v praksi ne uporabljajo pogosto. Med njimi ni prepričljivo najboljšega.<sup>25</sup>

### Tveganost elektivnega odprtega posega – operacije

Na zaplete vplivajo pridružene bolezni, starost (Tabela 2),<sup>26</sup> značilnosti AAA in izurjenost operaterja, kar je treba pred operacijo oceniti in upoštevati.

Tveganje je večje, kadar gre za obsežne ateromaste spremembe aorte s kalcinacijami, kadar anevrizma sega proksimalno do ledvičnih arterij ali nad njih, kadar gre za vneto anevrizmo z adhezijami na sosednje strukture ali kadar gre za pridružene anomalije ven. Glede na oceno tveganja lahko govorimo o majhnem (smrtnost 1–3 %), zmernem (3–7 %) in velikem tveganju (> 7 %).<sup>11</sup>

### Tveganost elektivnega znotrajžilnega posega

Znotrajžilne posege spremlja okoli 3-krat manjša umrljivost kot pri odprti operaciji in je pod 5 %. Tudi pri znotrajžilnem posegu je tveganje povečano pri bolnikih s pridruženimi boleznimi. Tveganje za 30-dnevno smrtnost lahko izračunamo z glasgowskim točkovalnikom GAS: tveganje = starost (leta) + srčna bolezen (7 točk) + možganskožilna prizadetost (10 točk) + ledvična bolezen (16 točk). Pri GAS, >74,4, je smrtnost 1,1 %, pri 74,4–84,6 je 2,1 %, pri > 84,6 pa je smrtnost 30 dni po posegu 5,1 %.<sup>27</sup>

### Pričakovana življenjska doba prizadetega bolnika

Ker je AAA bolezen starejših, moramo ob presojanju možnosti upoštevati tudi pričakovano življenjsko dobo bolnika. Znano je, da povprečna pričakovana življenjska doba bolnika po uspešno opravljeni operaciji AAA znaša le 60–65 % dobe enako starega posameznika brez AAA.<sup>11</sup> Pri bolnikih, ki imajo pričakovano življenjsko dobo krajšo od treh let, ni dokazov, da bi operacija

pripomogla k zmanjšanju umrljivosti zaradi raztrganja AAA.<sup>26</sup>

### Bolnikove želje

Kadar je bolnik z AAA kandidat za invazivno (kirurško – odprto ali znotrajžilno) zdravljenje AAA, mu moramo razložiti naravo, potek in tveganje za vsako od metod ter pri odločitvi za vrsto posega upoštevati tudi njegovo mnenje.

Pri odločanju o posegu moramo upoštevati vse omenjene vidike in tudi lokalne možnosti.

#### Priporočilo:

Pri večini bolnikov je smiselno zdravljenje AAA, ko premer anevrizme doseže 5,5 cm.

(Stopnja priporočila: Ila B)

#### Priporočilo:

Pri ženskah gre za večje tveganje za raztrganje AAA, zato je pri njih priporočljivo invazivno zdravljenje že pri premeru anevrizme > 5,2 cm.

(Stopnja priporočila: Iib C)

#### Priporočilo:

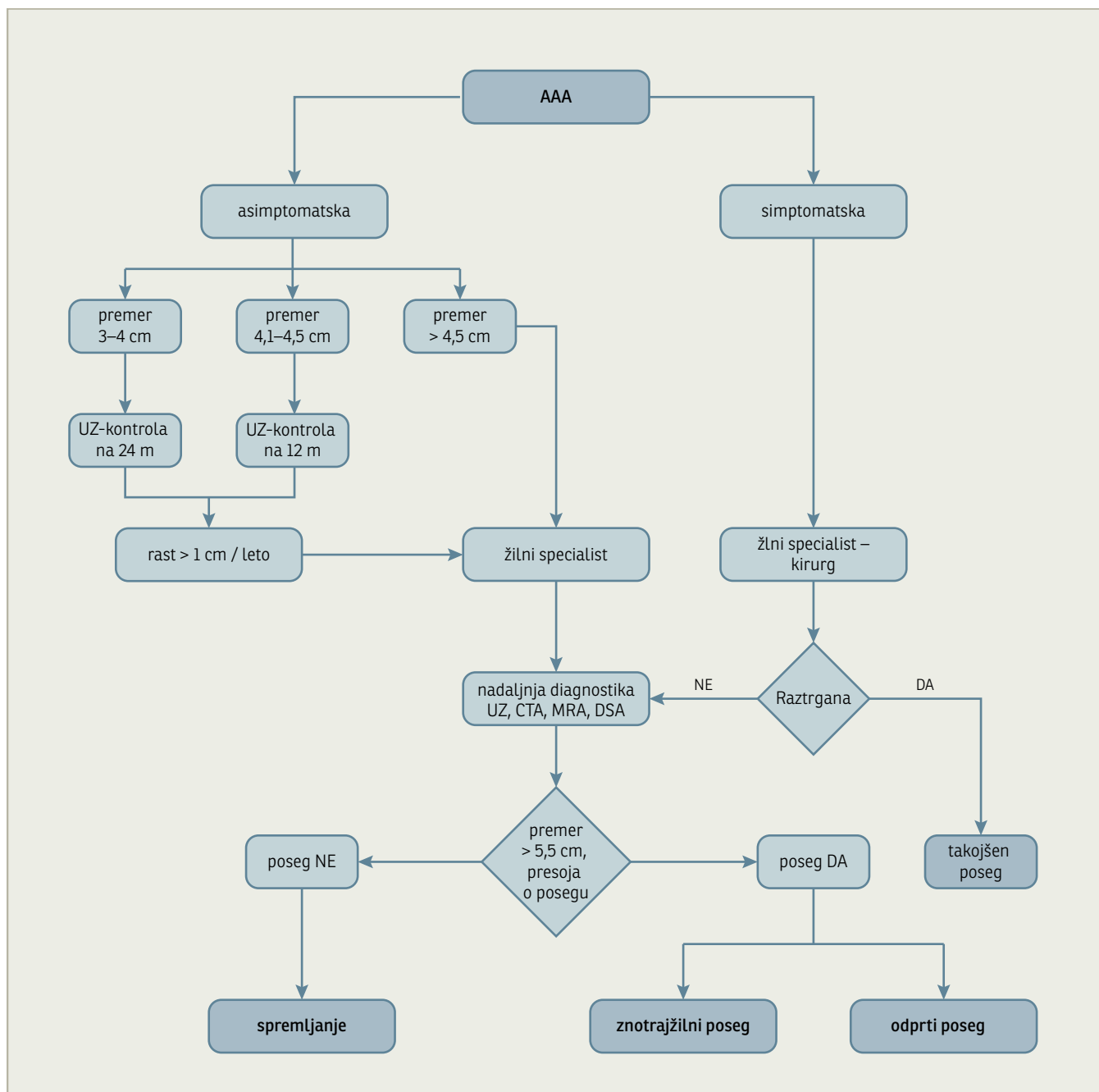
Kadar za bolnika s spremljajočimi boleznimi invazivni poseg predstavlja veliko tveganje, je smiselno poseg odložiti, zlasti če ni možnosti za znotrajžilni poseg.

(Stopnja priporočila: Iib C)

**Tabela 2:** Dejavniki tveganja za smrtnost po elektivni operaciji AAA.<sup>26</sup>

Pridružene bolezni, starost in spol, ki predstavljajo neodvisne dejavnike tveganja za smrtnost po elektivni operaciji AAA.		
Dejavnik tveganja	Razmerje obetov	95-odstotni interval zaupanja
Serumski kreatinin $\geq$ 160 mmol/l	3,3	1,5–7,5
Kongestivno srčno popuščanje	2,3	1,1–5,2
Ishemija v EKG	2,2	1,0–5,1
Pljučna bolezen	1,9	1,0–3,8
Starost (za desetletje)	1,5	1,2–1,8
Ženski spol	1,5	0,7–3,0





**Slika 1:** Diagnostični in terapevtski algoritem obravnave bolnika z anevrizmo trebušne aorte.

## Izbira načina zdravljenja AAA brez simptomov

Najbolj preizkušeno je kirurško zdravljenje. Kirurg izključi anevrizmo iz obtoka in na njeno mesto vstije žilno protezo, nato pa ponovno zašije anevrizemsko spremenjeno žilno steno okoli vsite proteze. Tehnika je endoanevrizmorafija, ki lahko poteka na več načinov: s klasično laparatomijo, minilaparatomijo, retroperitonealnim pristopom ali z laparoskopsko tehniko.

Pri vsakem bolniku, ne glede na to, ali je sposoben za odprti poseg ali ne, moramo proučiti možnost znotrajžilnega zdravljenja AAA. Bolnikom v dobri kondiciji, ki so se sami odločili za odprto operacijo ali nimajo anatomskih pogojev za znotrajžilno zdravljenje ali niso pripravljeni na redno spremljanje po znotrajžilnem posegu, ponudimo kirurški poseg.<sup>26</sup>

Pri znotrajžilnem zdravljenju, ki je v zadnjem času najbolj uporabljani način zdravljenja, radiolog prek obojestranskega femoralnega uvajala postavi znotrajžilno

opornico (endoprotezo), ki se prilega zdravemu delu aorte nad AAA in zdravemu delu iliakalnih arterij. S tem AAA izključi iz obtoka. Za ta način zdravljenja morajo biti izpolnjeni anatomske pogoji, predvsem ustrezno dolg vrat anevrizme (del zdrave aorte med ledvičnima arterijama in začetnim delom anevrizme) in primerno distalno žilje ter potek AAA.<sup>28</sup> Industrija je v zadnjem času razvila pomagala, s pomočjo katerih je možno veliko teh zadržkov uspešno razrešiti.<sup>29</sup> Prednost znotrajžilnega postopka je v njegovi bistveno manjši invazivnosti v primerjavi s kirurškim zdravljenjem, kar pomeni tudi krajšo bolnišnično obravnavo in hitrejšo okrevanje. 30-dnevna smrtnost je po podatkih velikega registra posegov (EUROSTAR) 1,3 % in je pomembno manjša v primerjavi s kirurškim načinom, pri katerem 4,7 % (razmerje oboj 0,36 ob 95-odstotnem intervalu zaupanja 0,21–0,61). Ta razlika izgine po dveh letih po posegu (14,3 % proti 15,2 %; razmerje oboj 0,87 ob 95-odstotnem intervalu zaupanja 0,72–1,06) in se ne spremeni tudi po štirih letih. Bolniki po znotrajžilnem posegu pa potrebujejo več ponovnih posegov in več jih doživi raztrganje AAA.<sup>30</sup>

Glavni zaplet znotrajžilnega zdravljenja je puščanje proteze (*endoleak*), ki se pojavi v 10–20 % primerov.<sup>11</sup> Najpogostejše puščanje je puščanje tipa 2, kjer se anevrizemska vreča retrogradno polni polni prek arterij, ki izhajajo iz vreče. Ta tip puščanja le redko zahteva dodatne ukrepe, saj redko povzroča zaplete. Ukrepiti je treba le, če se anevrizemska vreča večja. Puščanje tipa 1, ko kri vdira v AAA ob zgornjem ali spodnjem robu proteze, in puščanje tipa 3, ko se to dogaja na stiku obeh krakov, ter puščanje tipa 4, kjer gre za tok krvi prek okvarjene tkanine, so povezani z nadaljnjim širjenjem AAA in povečano nevarnostjo raztrganja. Pri puščanju tipa 5 (endotenzija) se anevrizemska vreča povečuje, prepričljivega zatekanja kontrastnega sredstva pa ne prikažemo. Pri puščanju tipov 1, 3, 4 in 5 je potreben ponovni poseg. Slabost znotrajžilnega posega v primerjavi s kirurškim je tudi nadzor po posegu. Medtem ko je po kirurškem zdravljenju AAA priporočen prvi slikovni nadzor z ultrazvokom po 5 letih, je priporočeno sledenje po znotrajžilnem posegu s CT po 1, 6 in 12 mesecih ter

nato enkrat na leto.<sup>28</sup> Zaradi obremenitve ledvic z jodnim kontrastnim sredstvom in organov s sevanjem ter tudi zaradi velikih stroškov takšnega sledenja priporočajo tudi druge načine. Izkazalo se je, da je morda dovolj, če opravimo CT-preiskavo po 1, 6 in 12 mesecih in nato, če puščanja ne ugotovimo, le z ultrazvokom.<sup>28</sup> Za oceno morebitne migracije ali deformacije nitinolskega ogrodja pa je treba ob ultrazvočni kontroli vedno opraviti tudi rentgenogram ledvene hrbtenice v dveh projekcijah.<sup>24</sup> Če ob vstavitvi ne zaznamo puščanja, lahko v nekaterih primerih izpustimo eno kontrolo. Običajno takrat opravimo CTA čez 3 in 12 mesecev. Pri nitinolskih endoprotezah je možen tudi nadzor z MRA. Nadzor z ultrazvokom z uporabo kontrastnih sredstev je manj zanesljiv, zato se v prvem letu ne priporoča.<sup>28</sup>

Zaenkrat velja, da znotrajžilno zdravljenje ni boljše kot kirurško, a je pričakovati, da se bo z novimi tehničnimi izboljšavami to spremenilo.<sup>31</sup>

#### Priporočilo:

Bolniki po znotrajžilnem posegu potrebujejo dolgotrajno sledenje zaradi odkrivanja morebitnega puščanja ali drugih zapletov v zvezi z žilno protezo.

(Stopnja priporočila: IIb B)

#### Priporočilo:

Bolniki, ki so primerni za kirurški poseg in ne želijo opravljati rednih kontrol, so primernejši za kirurško zdravljenje.

(Stopnja priporočila: IIb C)

#### Priporočilo:

Pri bolnikih, ki imajo zaradi pridruženih bolezni zelo veliko tveganje za zaplete in smrt po invazivnem posegu, je treba pretehtati smiselnost takega posega.

(Stopnja priporočila: IIb C)

## AAA s simptomi in raztrgana AAA

O AAA s simptomi govorimo, kadar ima bolnik bolečine, ki so povezane z AAA, vendar ni znakov za očitno raztrganje žilne stene. Pri takšnih bolnikih je treba opraviti ustrezne preiskave za oceno stanja AAA in nato izbrati način zdravljenja. Bolnik naj bo oskrbljen v 48 urah.<sup>24</sup> Raztrgana anevrizma je urgentno stanje, ki ga spremlja do 80-odstotna bolnišnična smrtnost.<sup>24</sup> Klinični znaki se lahko ne razlikujejo bistveno od tistih pri AAA s simptomi. Seveda pa je klinična

slika, pri kateri izstopajo izrazita prizadetost, zmanjšan krvni tlak in huda bolečina, značilna za raztrgane AAA z večjimi zgubami krvi v okolni prostor. Ukrepati je treba takoj. Pred posegom vzdržujemo najmanjši tlak (med 50 in 100 mmHg), pri katerem je bolnik še pri zavesti in urinira (t. i. permissivna hipotenzija). Čeprav se v zadnjem času pojavljajo poročila o uspešnem znotrajžilnem ukrepanju z do približno 50-odstotno smrtnostjo, še vedno velja, da je priporočeni poseg kirurški.<sup>24</sup> Toda ob ugodnih pogojih za znotrajžilno zdravljenje je treba razmisliti tudi o tej možnosti.<sup>28</sup>

## Literatura

1. Wanhainen A. How to define an abdominal aortic aneurysm—influence on epidemiology and clinical practice. *Scand J Surg* 2008; 97:105–9.
2. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003; 38: 584–8.
3. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Loftus IM, Thompson MM. Review of Current Theories for Abdominal Aortic Aneurysm Pathogenesis. *Vascular* 2009; 17: 253–63.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *JACC* 2006; 47: 1239–312.
5. Mohler ER. Epidemiology, risk factors, pathogenesis and natural history of abdominal aortic aneurysm. Dosegljivo s spletne strani: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-pathogenesis-and-natural-history-of-abdominal-aortic-aneurysm>.
6. Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation* 2011; 124: 1097.
7. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87: 195–200.
8. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic Aortic Aneurysm Clinically Pertinent Controversies and Uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 841–57.
9. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham W, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: S1e–S58.
10. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003; 38: 329–34.
11. Brewster DC, Cronenwet JL, Hallett JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms: report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1106–17.
12. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. The care of patients with na abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2009; 50: S2.
13. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD002945.
14. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, et al. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 472–5.
15. Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJ. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2011; 98: 1517–25.
16. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg* 2003; 37: 280–4.
17. Scott RA, Tisi PV, Ashton HA, Allen DR. Abdominal aortic aneurysm rupture rates: a 7-year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. *J Vasc Surg* 1998; 28: 124–8.
18. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of

- small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–118.
19. Arita T, Matsunaga N, Takano K, Nagaoka S, Nakamura H, Katayama S, et al. Abdominal aortic aneurysm: rupture associated with the high-attenuating crescent sign. *Radiology* 1997; 204: 765–8.
  20. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873–926.
  21. Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, Thomsen HF, Henneberg EW. Low-dose Aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42: 329–34.
  22. Baxter TB, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008; 117: 1883–9.
  23. Myers J, Powell A, Smith K, Fonda H, Dalman RL; Stanford AAA SCCOR Investigators. Cardiopulmonary exercise testing in small abdominal aortic aneurysm: profile, safety, and mortality estimates. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18: 459–66.
  24. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: S1–S58.
  25. Grant SW, Hickey GL, Carlson ED, McCollum CN. Comparison of three contemporary risk scores for mortality following elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014; 48: 38–44.
  26. Steyerberg EW, Kievit J, de Mol Van Otterloo JCA, van Bockel JH, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Perioperative mortality of elective aortic aneurysm surgery: a clinical prediction rule based on literature and individual patient data. *Arch Int Med* 1995; 155: 1998–2004.
  27. Biancari F, Hobo R, Juvonen T. Glasgow Aneurysm Score predicts survival after endovascular stenting of abdominal aortic aneurysm in patients from the EUROSTAR registry. *Br J Surg* 2006; 93: 191–4.
  28. Walker TG, Kalva SP, Yeddula K, Wicky S, Kundu S, Drescher P, d'Othee BJ, Rose SC, Cardella JF; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee; Interventional Radiological Society of Europe; Canadian Interventional Radiology Association. Clinical practice guidelines for endovascular abdominal aortic aneurysm repair: written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1632–55.
  29. Cambria RP. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: no cause for alarm. *Circulation* 2011; 123: 2782–3.
  30. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A Review of Current Reporting of Abdominal Aortic Aneurysm Mortality and Prevalence in the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; S1078–5884: 00704–1.
  31. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR, et al.; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012; 367: 1988–97.
  32. Lederle FA. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Ann Intern Med* 2003; 139: 516–22.

## Pregled najpogostejših nepravilnosti v izvidu krvne slike v urgentnih ambulantah in prepoznava urgentnih stanj

Overview of the most frequent abnormalities in complete blood count results in emergency settings and the recognition of emergency conditions

Gaja Cvejić Vidali, Samo Zver, Helena Podgornik

*Klinični oddelek  
za hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana*

### Korespondenca/ Correspondence:

Gaja Cvejić Vidali  
e: gaja.vidali@gmail.com

### Ključne besede:

krvna slika; nepravilnosti v krvnih slikah; urgentna ambulanta; rdeča celična vrsta; bela celična vrsta; trombocitna krvna slika

### Key words:

complete blood count; complete blood count abnormalities; emergency setting; red cell line; white cell line; thrombocyte cell count

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 591–8

Prispelo: 2. nov. 2014,  
Sprejeto: 27. mar. 2015

### Izvelek

**Izhodišča:** Krvna slika je osnovna preiskava v medicini. Iz nje pridobimo informacije, ki so koristne za diagnosticiranje in zdravljenje akutno obolelega. Ocenili smo najpogostejše vzroke za nepravilnosti v rdeči, beli in trombocitni celični vrsti bolnikov v urgentni ambulanti in opozorili na stanja, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje ali napotitev v hematološko ambulanto.

**Metode:** Analizirali smo nepravilnosti v izvidih 1.297 krvnih slik bolnikov, ki so od 1. 1. 2014 do 31. 1. 2014 poiskali pomoč na Splošni nujni medicinski pomoči v Ljubljani.

**Rezultati:** Vsak četrty bolnik, obravnavan v urgentni ambulanti, je imel nepravilnosti v krvni sliki. Najpogostejša nepravilnost je bila levkocitoza, sledile so normocitna anemija in morfološke ter številčne nepravilnosti eritrocitov brez laboratorijskih znakov anemije. Vsak desety bolnik je imel nepravilnosti v dveh ali treh celičnih vrstah.

**Zaključki:** Krvna slika je verjetno najbolj osnovna preiskava v medicini. Iz izvida je moč posumiti na različne bolezni. Kolikor iz nje razberemo nepravilnosti, nam je v veliko pomoč dodatni pregled diferencialne krvne slike. Branju in vrednotenju nepravilnosti v krvni sliki bi se morali posvetiti v enaki meri, kot se posvečamo branju elektrokardiograma.

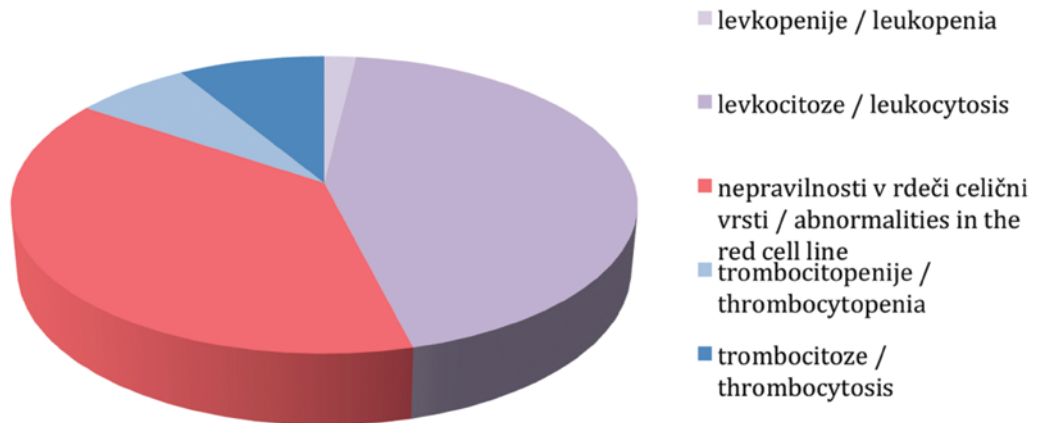
### Abstract

**Background:** Complete blood count is a basic investigation in medicine. It gives us necessary information for acutely sick patient's diagnosis and treatment. We describe the most frequent etiology of red-, white- and thrombocyte-cell-line abnormalities and pointed out conditions that require immediate measures or referral to a hematology clinic.

**Methods:** We analyzed 1297 complete blood count results of patients who sought medical help in the emergency settings of the Community Helath Centre Ljubljana from 1 January 2014 to 31 January 2014.

**Results:** Every fourth patient treated in the emergency setting had abnormalities in complete blood count. The most frequent finding was leukocytosis, followed by normocytic anemia and erythrocyte morphological abnormalities without laboratory signs of anemia. Every tenth patient had abnormalities in two or three cell lines.

**Conclusions:** Complete blood count is probably the most basic investigation in medicine. From the results we can suspect on many different pathologies. Differential blood count should be ordered if we find abnormalities in complete blood count. Physicians should read and evaluate complete blood count findings with the same dedication as we read electrocardiograms.

**Slika 1:** Nepravilnosti v krvnih slikah.

## Uvod

Krvna slika so izsledki preiskav celic v periferni krvi.<sup>1</sup> Je najpogosteje naročena preiskava v urgentnih ambulantah vseh kliničnih strok. Iz krvne slike pridobimo o bolniku ogromno informacij, zato je poznavanje osnovnih nepravilnosti in pravilno vrednotenje krvne slike nujno za pravilno obravnavo bolnika v ambulantah primarnega zdravstva.<sup>2</sup> V krvni sliki se razkrijejo nepravilnosti v rdeči, beli in trombocitni celični vrsti. V njej najdemo odgovore na vprašanja, ki si jih pogosto zastavimo ob bolniku: Ali so bolnikove težave posledica anemije? Ali ima neznan kronično bolezen? Morda bolnik oboleva za pogostimi okužbami? Ali ima bolnik okrnjeno primarno hemostazo? Preiskava krvne slike ne predstavlja velikega stroška za zdravstvene ustanove. V Zdravstvenem domu Ljubljana so stroški krvne slike 1,32 €. <sup>3</sup> Na bolnišničnih oddelkih in internistični prvi pomoči v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani je cena podobna, a z možnostjo donarčiti pregled razmaza periferne krvi pod kontrolo očesa, ki ga opravi izurjen laboratorijski tehnik. Strošek slednjega je 4 €. <sup>4</sup> Bistvene informacije o našem bolniku tako pridobimo s preiskavo, ki je enostavna in tudi kot strošek zelo ugodna.

## Metode

Opravili smo analizo vseh 1.297 slik krvi, odvzete na Splošni nujni medicinski pomoči v Ljubljani (v nadaljevanju SNMP) od 1.1. 2014 do 31.1. 2014. Opredelili smo vzroke za ugotovljene nepravilnosti. Poudarili

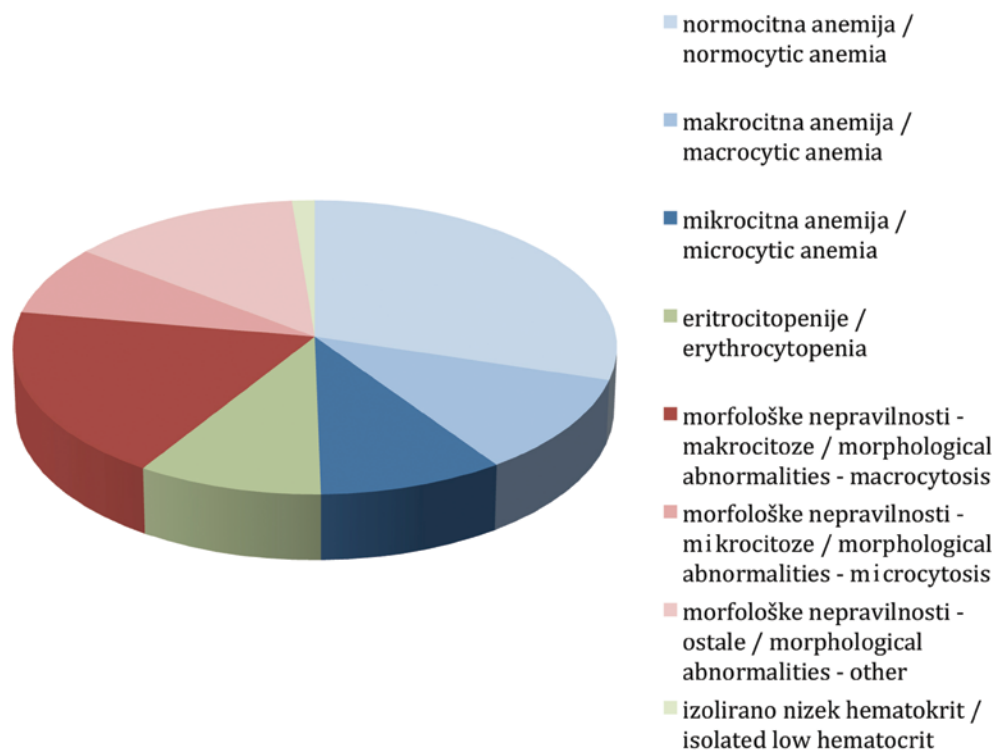
smo tiste nepravilnosti, pri katerih mora biti zdravnik v urgentnih ambulantah različnih medicinskih strok še posebej pozoren, in tiste, pri katerih je napotitev na sekundarno bolnišnično raven nujna. Diferencialne krvne slike (DKS) nismo vključili v analizo, saj so preiskavo naročili le izjemoma.

Delež bolnikov z nepravilnostmi v različnih celičnih vrstah smo izračunali iz celokupnega števila krvnih slik.

Kot referenčno vrednost anemije smo vzeli hemoglobin, manjši od 120 g/L pri ženskah in manjši od 130 g/L pri moških. Kot referenčno vrednost normocitne anemije smo vzeli povprečni volumen eritrocitov (PVE, *angl.* mean corpuscular volume, MCV) med 81 in 94 fL, makrocitne anemije PVE večji od 94 fL in mikrocitne anemije PVE manjši od 81 fL. Kot referenčno vrednost zmanjšane hematokrita smo vzeli vrednost, manjšo od 0,36, za eritrocitopenijo pa vrednost eritrocitov, manjšo od  $4,2 \times 10^9/L$  pri ženskah in manjšo od  $4,5 \times 10^9/L$  pri moških. Kot referenčno vrednost levkocitoze smo vzeli vrednost levkocitov, večjo od  $10 \times 10^9/L$ , levkopenije pa vrednost levkocitov, manjšo od  $4 \times 10^9/L$ . Kot referenčno vrednost trombocitoze smo vzeli vrednost trombocitov, večjo od  $450 \times 10^9/L$ , za trombocitopenijo pa vrednost trombocitov manjšo od  $140 \times 10^9/L$ .

Povprečni volumen eritrocitov smo uporabili kot parameter za določitev vrste anemij. Povprečno količino hemoglobina v eritrocitih (PHE, *angl.* mean corpuscular hemoglobin, MCH) pa kot odsev mase hemoglobina in s tem ocene hemoglobinske sinteze. Povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih (PKHE, *angl.* mean corpu-

**Slika 2:** Nepravilnosti v rdeči celični vrsti.



scular hemoglobin concentration, MCHC) nam ni dodala bistvenih informacij v obravnavi anemij.

## Rezultati

Na SNMP Ljubljana je bilo od 1. 1. 2014 do 31. 1. 2014 ambulantno pregledanih 3.025 bolnikov. 1.297 (42,9 %) bolnikom je bila zaradi različnih vzrokov odvzeta venska kri za analizo krvne slike. Pri 770 (25,4 %) bolnikih smo v krvni sliki beležili nepravilnosti. To pomeni, da je imel v tem obdobju vsak četrta od pregledanih bolnikov nepravilnosti v krvni sliki.

Pri 30 % bolnikov smo beležili nepravilnosti v rdeči celični vrsti. Od tega so bile pri 17,8 % bolnikov ugotovljene nepravilnosti v številčnih citarnih vrednostih, pri 11,9 % bolnikov pa morfološke nepravilnosti, kot so makrocitoza, mikrocitoza in spremembe v nekaterih eritrocitnih parametrih, kot je na primer PKHE. Makrocitoza se je razkrila pri 5,6 % bolnikov. Nekaj (0,4 %) jih je imelo izolirano nizek hematokrit, manjši od 0,36.

V 15 % primerov smo beležili anemijo po jasnih laboratorijskih merilih. Od teh je imelo normocitno anemijo 59 %, makro-

citno anemijo 21 % in mikrocitno anemijo 19 % bolnikov.

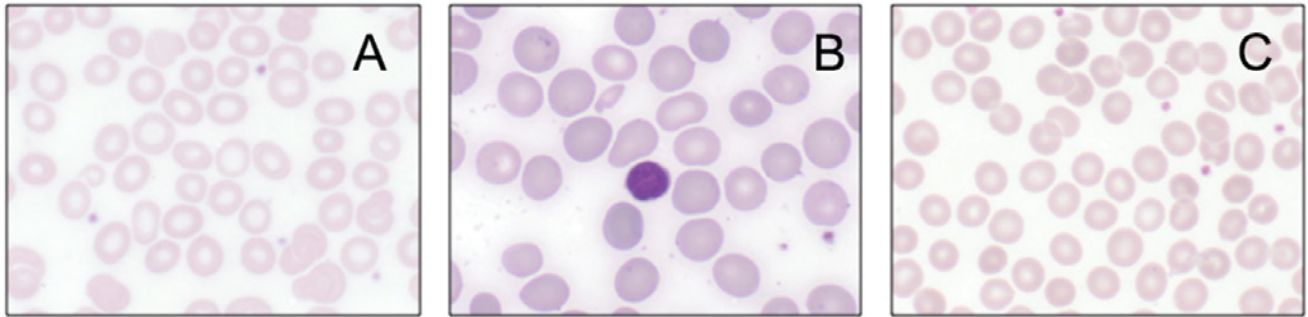
V 2,8 % primerov smo ugotavljali zmanjšano število eritrocitov brez meril za anemijo Svetovne zdravstvene organizacije (ne-noseče ženske: hemoglobin manjši od 120 g/L, moški: hemoglobin manjši od 130 g/L).<sup>5</sup>

Pri 36 % primerov bolnikov smo beležili nepravilnosti v beli celični vrsti. Največ je bilo levkocitoz, in sicer 34,5 %, levkopenij pa je bilo 1,5 %.

Najpogostejši vzrok levkocitoze je bilo vnetje. Jasni znaki vnetja so bili prisotni pri 53 % bolnikov z levkocitozo. V posameznih primerih levkocitoz ni bilo moč opredeliti, za kakšno okužbo je šlo. V 1 % primerov levkocitoz je bil vzrok že znana hematološka bolezen. Pri ostalih 43 % bolnikov z levkocitozo vzroka nismo opredeljevali.

V 1,5 % primerov smo beležili levkopenijo. Pri 55 % bolnikov z levkopenijo je bil vzrok vnetje. Pri enem bolniku smo ugotavljali levkopenijo ob mikrocitni hipokromni anemiji. Pri ostalih vzroka ni bilo moč opredeliti.

Nepravilnosti v trombocitni krvni sliki je imelo 12,3 % bolnikov.



**Slika 3:** Primerjava eritrocitov pri A) sideropenični in B) megaloplastni anemiji z C) normalnimi eritrociti.

Trombocitozo smo zabeležili pri 1,2 % bolnikov. Kot izbrano presečno (*angl.* 'cut off') vrednost trombocitose smo vzeli vrednost, večjo od  $450.000 \times 10^6/L$ . Vrednost smo izbrali zato, ker predstavlja mejno vrednost za ločitev klonalne in reaktivne trombocitose. Ob vnetju smo jo beležili v 13 % primerov (od 1,2 %). Sočasno ob mikrocitni anemiji smo beležili trombocitozo v 33 % primerov (od 1,2 %). Pri ostalih bolnikih vzroka trombocitose nismo opredeljevali.

5,6 % bolnikov je imelo mejno povišano vrednost trombocitov med  $350.000$  in  $450.000 \times 10^6/L$ . Trombocitopenijo smo zabeležili pri 5,4 % bolnikov. Pri 4 bolnikih smo ugotavljali vrednost trombocitov, manjšo od  $20 \times 10^9/L$ .

Nepravilnosti v *dveh celičnih vrstah*, tako v zmanjšanih kot povečanih vrednostih, so pogosto znak hematološke bolezni. Ugotavljali smo jih pri 10,3 % bolnikov. Najpogostejša je bila kombinacija levkocitoze s trombocitozo, ki smo ju ugotavljali pri 2,9 % bolnikov. Sledi ji kombinacija levkocitoze z normocitno anemijo pri 2,8 % bolnikov. Ostale kombinacije so bile redkejše. Pri 1,9 % bolnikov smo ugotavljali bicitopenijo. Najpogostejša bicitopenična sprememba je bila kombinacija levkopenije s trombocitopenijo, ki smo jo beležili v 0,7 % primerov.

Nepravilnosti v *vseh treh celičnih vrstah* smo ugotavljali pri 1,5 % bolnikov. Najpogostejša nepravilnost je bila kombinacija levkocitoze, normocitna anemija in trombocitopenija. Ugotavljali smo jo pri 0,7 % bolnikih. Ostale kombinacije so bile redkejše. Popolno pancitopenijo smo beležili pri eni bolnici, ki je imela znan mielodisplastični sindrom.

## Razpravljanje

### Rdeča celična vrsta

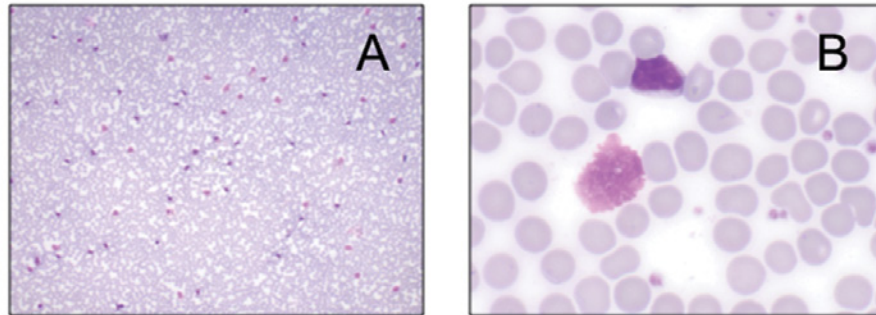
V osnovni krvni sliki pridobljeni iz laboratorija primarnih zdravstvenih ustanov pridobimo naslednje informacije o rdeči krvni sliki: volumen stisnjenih eritrocitov (hematokrit), število eritrocitov, koncentracijo hemoglobina, eritrocitne indekse in občasno število retikulocitov.<sup>2</sup>

Najpogosteje ugotovljena nepravilnost v rdeči celični vrsti je bila *normocitna anemija*. Ta se najpogosteje pojavlja v sklopu anemije kroničnega vnetja.<sup>6,7</sup> Velja opraviti anamnezo in klinični pregled v smeri iskanja pridruženih bolezni. V urgentni ambulanti moramo biti pozorni na normocitno anemijo, saj je lahko vedno tudi posledica akutne krvavitve.<sup>8</sup> Potrebna je usmerjena anamneza in dodatni pregled v smeri iskanja akutne izgube krvi. Vedno je potrebno opraviti rektalni pregled in pregled blata na prikrito krvavitev, hematest. Vrednost retikulocitov je lahko dodaten koristen podatek. Ta je zvišana v kolikor krvavitev traja več kot 1 dan.

Po pogostosti je sledila *makrocitna anemija*. Vzroki zanjo so pomanjkanje folatov in vitamina B12, jetrne bolezni vključujoč alkoholizem, bolezni ščitnice (hipotiroidizem) in mielodisplastični sindrom.<sup>7</sup> V okviru urgentne ambulante je potrebno pomisliti na megaloplastno anemijo. Ta se lahko razkrije s pancitopenijo v krvni sliki, povišano vrednostjo laktatne dehidrogenaze (LDH) in povišano vrednostjo indirektnega bilirubina. Ob pomanjkanju vitamina B12 lahko klinično poleg simptomov ob anemiji ugotovljamo osebne spremembe in periferno nevropatijo. Pri starostnikih je najpogostejši vzrok za makrocitno anemijo začetni mielodisplastični sindrom.<sup>9</sup>



**Slika 4:** Krvni razmaz pri kronični limfatični levkemiji. A) Levkocitoza, 100-kratna povečava. B) Zreli limfocit in mehansko poškodovani limfocit.



*Mikrocitna anemija* se v večini primerov pojavi ob kroničnem pomanjkanju železa.<sup>6,7</sup> Diferencialno diagnostično prihaja v naši regiji v poštev talasemija minor.<sup>1,6,7</sup> Mikrocitno anemijo zaradi pomanjkanja železa izjemoma zdravimo s transfuzijami krvi. Za to vrsto zdravljenja se odločimo pri starejših, simptomatskih bolnikih. To so bolniki po izgubah zavesti, tisti z napredovalim srčnim popuščanjem, s pojavi ortostatizma, bolniki s težko sapo. Ostale asimptomatske bolnike nadalje obravnava izbrani zdravnik, pri njih zadostuje zdravljenje z dodatkom peroralnega železa. Zdravimo do zapolnitve zaloga. Bolnikov brez simptomov z ravniyo hemoglobina, ki je manjša od 70 g/L, ne zdravimo s transfuzijami krvi.

Na območju Slovenije je kronični vnos alkohola pomemben dejavnik za razvoj makrocitose eritrocitov.<sup>1</sup> Moteno zorenje jedra zaradi pomanjkanja folatov povzroča predvsem žgana pijača, medtem ko je pivo s folatom sorazmerno bogato.<sup>10</sup>

Ugotovljen je bil zgolj znižani hematokrit brez hkratnega znižanja vrednosti hemoglobina (izolirani hematokrit). Hematokrit oz. volumen stisnjenih eritrocitov je razmerje med dolžino eritrocitnega stolpca in volumnom celotne krvi v pred tem centrifugiranjem in antikoaguliranjem vzorcu krvi.<sup>1</sup> Izolirano znižan hematokrit je kazalec sorazmerno večjega porasta volumna plazme.<sup>11</sup> Ta se poveča ob akutni hemodiluciji oz. čezmernem vnosu tekočin. Izolirano nizek hematokrit ni klinično pomemben poatek.

Distribucija anemij je v urgentnih ambulantah drugačna kot navaja literatura. Mikrocitna anemija zaradi pomanjkanja železa je namreč najpogostejša anemija v svetu.<sup>1</sup> Po naši analizi pa je bila najpogostejša anemija

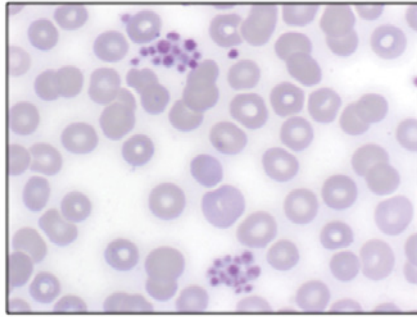
normocitna, sledila ji je makrocitna anemija in šele nato mikrocitna anemija. Razlog je v drugačni strukturi bolnikov, ki iščejo pomoč v urgentnih ambulantah. Anemija ob pomanjkanju železa je kronična bolezen, bolniki s to vrsto anemije vodijo izbrani zdravniki. Anemija pa največkrat zaradi simptomov privede bolnika v urgentno ambulanto v kontekstu normocitne anemije ob akutni krvavitvi, še posebej na račun krvavitve v prebavila.

### Bela celična vrsta

Najpogosteje ugotovljena nepravilnost v beli celični vrsti je bila *levkocitoza*. V urgentnih ambulantah jo najpogosteje ugotovimo v sklopu vnetnih procesov.<sup>6,7</sup> Levkocitoza je prav tako prisotna ob levkemiji, ob kateri pa je ponavadi visoka in presega vrednosti, večje od  $20 \times 10^9/L$ . Pri bolnikih z novo odkrito akutno levkemijo ponavadi spremlja levkocitozo še anemija hujše stopnje in trombocitopenija. Pri kroničnih levkemijah, kot sta kronična mieloična levkemija (KML) in kronična limfatična levkemija (KLL), pa levkocitozo ponavadi spremlja normalna ali blago znižana raven hemoglobina, vrednost trombocitov pa je lahko celo povišana. Te bolezni se pogosto odkrijejo naključno. Če visoko vrednost levkocitov odkrijemo v bolnišničnem okolju, je koristno opraviti diferencialno krvno sliko v specializiranem hematološkem laboratoriju. V večini primerov lahko postavimo diagnozo KML in KLL s pomočjo diferencialne krvne slike. Za postavitev čvrste diagnoze akutne levkemije zadošča opravljena diferencialna krvna slika, če so v izvidu prisotne blastne celice.

Pogost vzrok levkocitoze je tudi akutni stres.<sup>8</sup> Pri stresu pride do aktiviranja kateholuminov in glukokortikoidov, kar sproži pre-

**Slika 5:** Agregati trombocitov pri lažni trombocitopeniji, povzročeni z antikoagulantom EDTA.



mik nevtrofilnih granulocitov iz obodnega v centralni tok krvi. Pogosto se pojavi tudi pri zdravljenju s steroidi in z beta androgeničnimi agonisti.<sup>9</sup> Blaga levkocitoza pri bolniku brez simptomov je lahko povezana s kajenjem ali blagim vnetnim procesom.<sup>8</sup> Kadilci imajo lahko vrednosti levkocitov med  $10 \times 10^9/L$  in  $20 \times 10^9/L$ . Potrebno je izključiti druge vzroke, preden levkocitozo opredelimo kot kadilski sopojav.

Najpogostejši vzrok za levkopenijo je nevtropenija.<sup>6,7</sup> Najpogostejši vzroki so virusne okužbe in jemanje zdravil. V 10 % reaktivna levkopenija spremlja pomanjkanje železa.<sup>12</sup> Mehanizem levkopenije ob pomanjkanju železa ni jasan. Bakterijske okužbe v večini povzročajo nevtrofilijo.<sup>9</sup> Izjeme, ki se kažejo z nevtropenijo, so okužba s *Salmonelo typhi*, brucelozo, rikecijami (anaplazmoza ob ugrizu klopa), diseminirana tuberkuloza. Sepsa z levkopenijo se pojavi pogosteje pri dojenčkih, ostarelih in kroničnih etilskih (alkoholičnih). V sklopu urgentne ambulante opozarjamo na okužbo z virusom HIV, pri kateri je lahko levkopenija prvi znak okužbe.<sup>8</sup>

### Trombocitna celična vrsta

*Trombocitozo* najpogosteje ugotavljamo v sklopu reaktivnih kliničnih stanj, najpogosteje okužb.<sup>6,7</sup> Okvirno spremlja 10 % bolnikov, ki imajo pridruženo pomanjkanje železa.<sup>10</sup> Verjetni vzrok je v zvišanju eritropoetina ob sideropenični anemiji.<sup>9</sup> Eritropoetin namreč stimulira tudi povečano tvorbo trombocitov.

Če sumimo, da je trombocitoza klonska in kot taka vzrok za krvno bolezen, se ta opredeli kot vrednost, večja od  $450.000 \times 10^6/L$ , merjena dvakrat v časovnem intervalu vsaj enega meseca.<sup>9</sup> Takemu bolniku bi bilo smiselno kontrolirati vrednost trombocitov pri

izbranem zdravniku. Vrednost trombocitov, večja od  $450.000 \times 10^6/L$ , ni vedno vzrok klonskosti. Reaktivna trombocitoza pogosto poteka s številčnimi vrednostmi trombocitov, večjimi od  $450.000 \times 10^6/L$ , občasno pa se vrednost trombocitov dvigne tudi do  $1.000.000 \times 10^6/L$ . Če v urgentni ambulanti ocenimo, da je trombocitoza reaktivna, tak bolnik ne potrebuje terapijskega ukrepa. Reaktivna trombocitoza ne poveča tveganja za nastanek tromboemboličnega dogodka.<sup>13</sup>

Vzroki *trombocitopenije* so najpogosteje virusne okužbe.<sup>6,7</sup> V slovenskem okolju je pomembna etiologija tudi alkohol.<sup>1</sup> Pogosto se pojavi ob alkoholni jetrni cirozi, zato je poleg anamneze uživanja alkohola pomembno tudi usmerjeno iskanje pajkastih nevusov, hepatomegalije, povišanih jetrnih encimov.

Spontane krvavitve ob izolirani trombocitopeniji se pričnejo pojavljati pri vrednosti trombocitov manjši kot  $20 \times 10^9/L$ .<sup>14</sup> Varnostni razpon trombocitopenije je precej velik. Kot urgentno stanje v sklopu trombocitopenij je pomembno prepoznati imunsko trombocitopenijo (ITP). Vrednost trombocitov pri nujnih pregledih v urgentnih ambulantah je pri tej bolezni pogosto manjša od  $10 \times 10^9/L$ , saj imajo bolniki takrat klinične težave, kot so krvavitve. Bolniki imajo vedno klinično sliko okvare primarne hemostaze, ki se kaže kot petehije, ekhimoze, krvavitve sluznic. V primerjavi s telangiektazijami, petehije in ekhimoze ne zbledijo pod pritiskom.<sup>1</sup> Krvavitve iz sluznic ustne in nosne votline (mokra purpura) so znak hude trombocitopenije. Bolniki lahko zakrvavijo tudi v prebavila in centralni živčni sistem. Če obstaja sum na ITP s klinično sliko mokre purpure, je potrebna takojšna napotitev v hematološko ambulanto.

Pri enem od 1.000 odvzemov je lahko število trombocitov lažno zmanjšano in celo manjše od  $10 \times 10^9/L$ . Izključiti velja lažno trombocitopenijo.<sup>8</sup> Ti bolniki z razliko od bolnikov z ITP nimajo znakov okvare primarne hemostaze. V tovrstnem primeru odvzeta venska kri v epruvetah z antikoagulantom EDTA tvori trombocitne agregate, ki jih avtomatični števci namesto kot trombocite zaznajo kot levkocite. V krvni sliki takega bolnika ugotovimo hudo paradokso trom-

bocitopenijo in levkocitozo. V tem primeru odvezamo kri v epruvete z drugim anti-koagulantom (citrata, heparin). Stanje nima kliničnega pomena.

Štirim bolnikom je bila ugotovljena trombocitopenija, manjša od  $20 \times 10^9/L$ . Vsi štirje so imeli znano krvno bolezen in niso akutno krvaveli. Trije so bili napoteni na sekundarno raven, ena bolnica pa je bila po posvetu s dežurnim hematologom napotena v hematološko ambulanto naslednji dan.

*Številčne nepravilnosti v dveh ali treh celičnih vrstah* smo ugotavljali pri vsakem desetem bolniku. Te ne predstavljajo vedno potrebe za napotitev v urgentno hematološko ambulanto. Kot smo že omenili, ima krvna slika mnogih bolnikov s pomanjkanjem železa poleg mikrocitne anemije lahko prisotno tako levkopenijo kot tudi trombocitozo.<sup>6</sup> Bolniki z anemijo kroničnega vnetja imajo ob normocitni anemiji lahko prisotno levkocitozo in trombocitozo, ki sta reaktivni.<sup>15</sup> Reaktivna levkocitoza nam je v pomoč pri ločevanju sideropenične anemije od anemije kroničnega vnetja. Ta se pojavi ob anemiji kroničnega vnetja, ob pomanjkanju železa pa ne. Pri sistemskih boleznih veziva sočasno z normocitno anemijo pogosto ugotavljamo levkopenijo. Pri sistemskem eritematoznem lupusu (SLE) je levkopenija celo diagnostično merilo.<sup>16</sup> Pojav pa je lahko tudi posledica zdravljenja z zaviralci imunske odzivnosti (npr. azatioprin).<sup>17</sup> Bolniki s pomanjkanjem folne kisline in vitamina B12 pa imajo lahko v krvni sliki poleg makrocitne anemije obe ostali celični vrsti znižani (pancitopenija).<sup>6</sup> Nepravilnosti izzvenijo po nadomestnem zdravljenju.

Po izključitvi teh najpogostejših vzrokov nenormalnostih v dveh ali treh celičnih vrstah se vedno ravnamo glede na klinično sliko pri bolniku. Če nima težav, ga napotimo

k izbranemu zdravniku, ki bo s primerjavo starih krvnih slik ugotovil, ali ima bolnik novoodkrite nepravilnosti ali pa gre za zna- ne spremembe.

To ne velja za bolnike s bicitopenijo, ki jo odkrijemo ob nenadnem pojavu slabega počutja, nočnega potenja, subfebrilne telesne temperature, anamneze telesnega propadanja, hujšanja in zmanjšane teka.<sup>18</sup> Potrebna je usmerjena anamneza in klinični pregled. Pozorni smo na limfadenopatijo v področju vratu, pazduh in dimelj ter hepatosplenomegalijo. Takega bolnika nemudoma napotimo na sekundarno bolnišnično raven.

Po naši analizi je bila krvna slika v urgentni ambulanti SNMP naročena pri okvirno 40 % bolnikov. Razlog, zakaj pri ostalih 60 % bolnikov niso naročili te osnovne krvne preiskave, je v heterogenosti bolnikov, ki obiskujejo urgentne ambulante. Heterogenost se kaže v benignosti nekaterih težav pri pregledanih bolnikih, veliko je tudi psihiatričnih motenj, ki zahtevajo drugačen pristop k diagnostiki, precejšnje število pa je akutno hudo obolelih. Taki bolniki nadaljujejo svojo pot na bolnišnični ravni (npr. internistična prva pomoč, urgentna ginekološka ambulanta, služba za urgentno nevrologijo), zato bi bila preiskava krvne slike zamudna.

## Zaključek

Krvna slika, vključujoč periferno kri in pregled le-te pod mikroskopom, je verjetno najosnovnejša preiskava v medicini. Cenovna dostopnost govori v prid temu, da se ne sme zapostaviti. Na podlagi izvida je moč posumiti na različne nepravilnosti. Kadar sumimo na rakavo krvno bolezen, pa moramo vedno opraviti diferencialno krvno sliko. Prav bi bilo, da bi se krvni sliki posvetili v enaki meri, kot se npr. posvečamo branju elektrokardiograma.

## Literatura

- Andoljšek D, et al. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P, eds. Interna medicina. 3rd ed. Ljubljana: Littera picta, 2011: 1243–393.
- Fraser T, Tyliard M. Complete blood count in primary care. Bpac, 2006. Dosegljivo s spletne strani: [http://www.bpac.org.nz/resources/campaign/cbc/bpac\\_cbc\\_in\\_primary\\_care.pdf](http://www.bpac.org.nz/resources/campaign/cbc/bpac_cbc_in_primary_care.pdf).
- Zdravstveni dom Ljubljana. Dosegljivo junija 2014 s spletne strani: <http://www.zd-lj.si>.
- Dosegljivo junija 2014 s spletne strani: <http://www.lab.biarti.si>.
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. Dose-

- gljivo oktobra 2014 s spletne strani: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
6. Rodgers GP, Young NS. The Bethesda handbook of Clinical hematology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2013.
  7. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential haematology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.
  8. Bunn FH, Atser JC. Pathophysiology of blood disorders. New York: A Lange medical book, 2011.
  9. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. Wintrobe's clinical hematology. 13th ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2013.
  10. Hoffbrand VA. Megaloblastic anemias. In: Longo LD, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principals of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012: 862–71.
  11. Iselin BM, Willimann PFX, Seifert B. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87: 246–9.
  12. Skopec B, Zver S. Reaktivne spremembe krvne slike in osnove zdravljenja anemije zaradi pomanjkanja železa. *Zdrav Vest* 2008; 77: 1–161–5.
  13. Buss DH, Cashell AW, O'Conner ML. Occurrence, ethiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: A study of 280 cases. *Am J Med* 1994; 96: 247.
  14. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. Evidence-based approaches to cytopenias (internet). American society of hamatology, 2012. Dosegljivo oktobra 2014 s spletne strani: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>.
  15. Koury JM, Rhodes M. How to approach chronic anemia. Evidence-based approaches to cytopenias (internet). American society of hamatology, 2012. Dosegljivo oktobra 2014 s spletne strani: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>.
  16. Longmore M, Wilkinson I, Turmezei T. Oxford handbook of clinical medicine. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2008. p. 541.
  17. Regueiro M, Mardini H. Determination of thio-purine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 240–4.
  18. Longo DL, Faucy A, Kaspar DL. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. p. 907.

# Pogostost zračne embolije in zapleti po operaciji pri nevrokirurških posegih v sedečem položaju

Incidence of venous air embolism and postoperative complications in neurosurgery in sitting position

Alenka Spindler Vesel, Nina Pirc, Božidar Visočnik, Jasmina Markovič–Božič

KO za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Jasmina Markovič - Božič  
e: jasmina.markovic1@kclj.si

## Ključne besede:

zračna embolija; sedeči položaj; nevrokirurški poseg; pogostost zračne embolije; zapleti zračne embolije

## Key words:

air embolism; sitting position; neurosurgical procedure; incidence of VAE; complications of VAE

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 599–608

Prispelo: 2. okt. 2014,  
Sprejeto: 7. maj. 2015

## Izvleček

**Izhodišče:** Pri posegih v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici v sedečem položaju obstaja tveganje za nastanek venske zračne embolije (VZE). Večinoma so zračni emboli majhni in ne povzročajo simptomov, vendar pa vdor večje količine zraka v krvni obtok povzroča simptome in je lahko smrten. Za zaznavo zraka v srcu je najbolj občutljiva metoda transezofagealni ehokardiogram, sledijo ji prekordialni dopplerski ultrazvok, spremljanje ogljikovega dioksida na koncu izdiha (etCO<sub>2</sub>) in druge metode.

**Metode:** V štirinajstletni retrospektivni raziskavi smo ocenili pojavnost VZE in pogostnost pooperativnih zapletov pri bolnikih, operiranih v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici v sedečem položaju. VZE smo prepoznali s prekordialno doplersko sondo in/ali z nenadnim padcem etCO<sub>2</sub>. Ob pojavu VZE smo aspirirali zrak po centralnem venskem katetru iz zgornje votle vene z namenom preprečiti oz. zmanjšati pojav pljučne embolije, kirurga pa smo opozorili na dogodek. VZE smo zdravili podporno.

**Rezultati:** VZE je bila prepoznana pri 74 bolnikih. Dva bolnika po operaciji glave in štirje bolniki po operaciji vratne hrbtenice so po operaciji potrebovali zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo in kontrolirano mehansko predihavanje. Pri šestih bolnikih po operaciji glave in pri štirih po operaciji vratne hrbtenice so bili po posegu prisotni novi nevrološki izpadi. Dva bolnika po operaciji glave sta umrla zaradi zapletov, povezanih z obsežno VZE.

**Zaključki:** VZE je redek, a lahko hud zaplet nevrokirurških operacij v sedečem položaju. Preventiva, zgodnja prepoznavna VZE, podporno zdravljenje in zdravljenje srčno-žilnih zapletov so ključni za preživetje bolnikov z VZE.

## Abstract

**Background:** Posterior fossa surgery and cervical spine surgery are associated with risk for venous air embolism (VAE) occurrence. Mostly air emboli are small and asymptomatic, but invasion of a large quantity of air in the circulation is symptomatic and potentially lethal. Transesophageal echocardiography is the most sensitive method for the detection of air emboli in the heart, followed by the precordial Doppler probe, end tidal carbon dioxide monitoring (etCO<sub>2</sub>) and others.

**Methods:** In our 14-year retrospective review we evaluated the incidence of VAE and postoperative complications in patients with posterior fossa surgery or cervical spine surgery. VAE was recognized by using Doppler probe and/or drop of etCO<sub>2</sub>. If VAE occurred, aspiration of air through the central venous catheter was used to prevent or to minimize VAE occurrence, and the surgeon was warned about the incident. VAE treatment was supportive.

**Results:** VAE was recognized in 74 patients. Two patients after head surgery and four patients after neck surgery needed postoperative treatment in an intensive care unit and controlled mechanical ventilation. Six patients after head surgery and four patients after neck surgery presented with new neurological symptoms. Two patients after head surgery died due to complications of massive VAE.

**Conclusions:** VAE is a rare though serious complication of neurosurgery in sitting position. Preventive treatment, early detection of VAE, supportive treatment and treatment of cardiovascular complications are necessary for the survival of patients with VAE.

## Uvod

Posegi v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici v sedečem položaju so za bolnika tvegani zaradi možnosti nastanka venske zračne embolije (VZE).<sup>1,2</sup> Do VZE lahko pride, kadar koli je mesto kirurškega posega vsaj 5 centimetrov nad višino desnega preddvora. Takrat je venski krvni tlak v glavi negativen glede na atmosferski tlak in zrak lahko vdre v odprte vene. Ob klinično pomembni VZE poraste krvni tlak v pljučni arteriji, ogljikov dioksid na koncu izdiha (etCO<sub>2</sub>) pade, zmanjša se srčni iztis, poraste centralni venski tlak in pade krvni tlak.<sup>3</sup> Glede na vrsto nadzora med operacijo je pri nevrokirurških posegih v sedečem položaju pogostost VZE lahko tudi do 76 %, če uporabimo transezofagealni ehokardiogram (TEE).<sup>4</sup> Po nekaterih raziskavah pa je pojavnost VZE skoraj 100 %.<sup>5</sup> Za zaznavo zraka v srcu je najbolj občutljiva metoda TEE, sledijo ji prekordialni dopplerski ultrazvok (UZ), spremljanje etCO<sub>2</sub> in druge metode.<sup>3</sup> Neposredni dokaz za VZE je aspiriranje zraka ali spenjene krvi iz centralnega venskega kanala (CVK).<sup>6</sup> Zdravljenje VZE je samo podporno, vendar mora biti hitro. Kirurško zdravljenje zajema kavterizacijo, lepljenje krvnih žil in nanos voska na kost. Večinoma so zračni emboli majhni in ne povzročajo simptomov, vendar pa vdor večje količine zraka v krvni obtok sproži simptome in je lahko smrten.

V zadnjih 20 letih so bili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana bolniki operirani v sedečem položaju pri posegih v četrtem ventriklu, v vermisu, na kraniocervikalnem prehodu ali na vratni hrbtenici; ostali posegi v zadnji lobanjski kotanji so bili izvedeni v bočnem ali v trebušnem položaju.

V naši retrospektivni raziskavi, ki je zajela štirinajstletno obdobje, smo želeli oceniti pojavnost VZE in pogostost zapletov po operaciji pri bolnikih, operiranih v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici v sedečem položaju.

## Metode

Za štirinajstletno obdobje (od leta 1999 do 2013) smo retrospektivno pregledali dokumentacijo bolnikov, ki so bili operirani v sedečem položaju v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici. Beležili smo starost bolnikov, telesno težo, fizikalni status bolnikov, ki je bil ocenjen po lestvici ameriškega združenja za anestezijo (American Society of Anaesthesiologists physical status score, ASA), vrsto anestezije, pred operacijo opravljen TEE za izključitev odprtega ovalnega okenca oz. medprekatne pregrade. Ocenili smo pojavnost VZE (zabeleženo na anestezijskem listu oz. v popisu ali če je nanjo kazal znaten padec zasičenosti krvi s kisikom (SpO<sub>2</sub>) in etCO<sub>2</sub> (> 4 mmHg oz. > 0,7 kPa), lahko tudi padec tlaka).<sup>7,8</sup> Beležili smo še slikanje glave z računalniško tomografijo (CT) po operaciji, čas bivanja v enoti za intenzivno terapijo (CIT) oz. nego (EIN) in čas bivanja v bolnišnici ter zaplete VZE (respiracijske, nevrološke, smrt).

Vsem bolnikom smo vstavili centralni venski kanal (CVK) v zgornjo votlo veno na oddelku ali pred operacijo. Zelena lega konice katetra na vhodu v desni preddvor je bila potrjena z rentgenskim slikanjem prsnega koša. Po prihodu v operacijsko dvorano smo bolnikom nastavili vensko pot na roko in jih pomirili z midazolamom. Za uvod v anestezijo smo uporabili anestetik (propofol, etomidat, tiopental), analgetik (remifentanil, fentanil) in mišični relaksant (vekuronij, rokuronij). Po intubiranju smo bolnikom nastavili dodatno vensko pot na nogo, urinski kateter in arterijski kateter za neprekinjeno merjenje krvnega tlaka ter jemanje vzorcev krvi. Med operacijo smo uporabljali razširjen anesteziološki nadzor bolnika: srčni utrip, invazivno merjenje krvnega tlaka, elektrokardiogram v enem odvodu, merjenje centralnega venskega tlaka, SpO<sub>2</sub> in etCO<sub>2</sub>, in urne diureze. Nekaterim bolnikom smo nastavili dopplersko sondo, položeno parasternalno v drugem do četrtem medrebrnem prostoru ob prsnici desno. Pravilno lego sonde nad desnim preddvodom smo preverili s hitrim vbrizgavanjem 10 ml hladne fiziološke raztopine preko CVK. Turbulenca krvi zaradi mešanja po

temperaturi različnih tekočin lahko povzroči brbotajoči zvok, enak kot pri mešanju zraka in vode. Anestezijo smo vzdrževali bodisi samo intravensko (propofol in remifentanil) ali inhalacijsko (sevofluran, izofluran, fentanil). Dodatna mišična relaksacija običajno ni bila potrebna. Med posegom smo vzdrževali normokapnijo oz. blago hipokapnijo.

Morebitno VZE smo prepoznali z doplersko sondo z značilnim zvokom mlinskega kolesa in/ali z nenadnim padcem  $etCO_2$ . Ob pojavu VZE smo s pomočjo 10 ml brizge vlekli zrak iz CVK iz zgornje votle vene, da bi preprečili oz. zmanjšali obseg pljučne zračne embolije, kirurga pa mo opozorili na dogodek. VZE smo zdravili podporno, hipotenzijo s tekočinami in z vazoaktivnimi zdravili.

Bolniki, ki so utrpeli VZE brez zapletov ali le z blagimi zapleti, so po operaciji ostali v zbujevalnici, nato so bili sprejeti v EIN na nevrokirurškem oddelku. Pri zelo hudih zapletih, če so bolniki potrebovali po operaciji podporo dihanja in/ali vazoaktivno podporo, se je zdravljenje nadaljevalo v enoti CIT. Pri vsakem bolniku se je dnevno preverjal nevrološki status, po potrebi so ponovili računalniško tomografijo (CT).

Podatke smo statistično obdelali s programom Excell for Windows.

## Rezultati

V obdobju od 1999 do 2013 je bilo na nevrokirurškem oddelku v UKC Ljubljana operiranih 16.332 bolnikov (8.656 operacij glave in 7.676 vratne hrbtenice), od tega je bilo 389 posegov (2,4 %) v sedečem položaju (269 (3 %) operacij glave in 120 (1,6 %) operacij vratne hrbtenice).

Demografski podatki bolnikov in podatki glede operacije so prikazani v Tabelah 1 in 2.

V obdobju od 1999 do 2013 je bila VZE prepoznana pri 74 od 390 bolnikov, operiranih v sedečem položaju (19 %). Od tega se je VZE pojavila pri 58 bolnikih, operiranih v zadnji lobanjski kotanji, in pri 16 bolnikih, operiranih na vratni hrbtenici. Noben od teh bolnikov ni pred operacijo opravil ultrazvoka srca oz. ni bilo iz anamneze poznano, da imajo odprto ovalno okence ali medpredvorno pregrado.

V Tabeli 3 so prikazani dnevi hospitalizacije in intenzivnega zdravljenja pri bolnikih z VZE ter število bolnikov z zapleti po operaciji (potreba po kontroliranem mehanskem predihavanju z zdravljenjem v enoti CIT, novi nevrološki izpadi, smrt bolnika).

## Razpravljanje

V zadnjih 15 letih je bilo v UKCL 2,4 % nevrokirurških bolnikov s posegi v zadnji lobanjski kotanji ali na vratni hrbtenici operiranih v sedečem položaju. Najbolj je bila uporaba tehnike sedečega položaja popularna v 60. in 70. letih minulega stoletja, kasneje je v številnih nevrokirurških centrih število operacij v sedečem položaju upadalo.<sup>9-14</sup>

## Sedeči položaj in zapleti

V nevrokirurgiji se lega bolnika v sedečem položaju uporablja pri operacijah v zadnji lobanjski kotanji ali pri operacijah na vratni hrbtenici. V tem položaju je preglednost operacijskega polja boljše, učinkovito je dreniranje cerebrospinalnega likvorja in krvi, zato je otekanje možganov manjše,

**Tabela 1:** Demografski podatki. Podatki so prikazani kot mediana oz. kot odstotek (%).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
spol (% M)	54	61	52	52	50	63	69	46	64	59	43	48	72	50	40
starost (leta)	36	49	48	56	49	48	52	50	46	45	49	61	53	56	66
telesna masa (kg)	66	78	77	75	75	70	73	72	71	74	71	74	76	64	70
ASA	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3

ASA – fizikalni status bolnikov, ocenjen po lestvici ameriškega združenja za anestezijo (American Society of Anaesthesiologists physical status score, ASA)

zmanjša se tudi znotrajlobanjski tlak, izboljša se predihavanje bolnika, dostop do dihalne poti je boljši kot pri položaju na trebuhu, tudi izguba krvi je verjetno manjša. Kirurg lahko hitreje in bolj učinkovito odgovori na vdor zraka v venski sistem. S tem položajem so povezani tudi zapleti, kot so VZE z možnostjo nastanka masivne pljučne embolije (PE) ali paradokсне zračne embolije ob odprtem ovalnem okencu, cirkulacijska nestabilnost, pnevmocefalus, kompresijske poškodbe perifernih živcev, kvadriplegija in ostale.<sup>1,15,16</sup> Pojav VZE ni omejen le na sedeči položaj, ampak se lahko pojavi tudi v bočnem, trebušnem in hrbtnem položaju bolnika.<sup>16,17</sup> Vendar prvi poveča tveganje za nastanek VZE za 25-krat v primerjavi z ostalimi položaji.<sup>18</sup> Vdor zraka v venski sistem omogočajo odprte vene v operativnem polju, gravitacijski učinek nizkega centralnega

venskega tlaka in relativno negativni venski tlak glede na atmosferski tlak. Tudi določena stanja oz. bolezni povečujejo tveganje za nastanek zapletov pri operacijah v sedečem položaju ter ob morebitni VZE. Tako je absolutna kontraindikacija za kraniotomijo v sedečem položaju prisotnost odprtega ovalnega okenca ali odprte medpreddvorne pregrade. Pri bolnikih, ki so že preboleli možgansko ishemijo zaradi srčnožilnih ali možganskožilnih bolezni, je povečano tveganje, da zaradi anestezije in sedečega položaja možganska prekrvitev ne bo zadostna. Relativne kontraindikacije so tudi zelo visoka starost, neurejen krvni tlak in kronična obstruktivna pljučna bolezen.<sup>1</sup>

Poleg VZE je nezadostna prekrvitev možganov pri bolniku v sedečem položaju znan dejavnik tveganja za nastanek ishemije možganov med operacijo. Možganski krvni

**Tabela 2:** Anestezije in operacije. Podatki so prikazani kot mediana, odstotek (%) oz. kot število.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Vrsta anestezije - TIVA (%)	62	75	69	97	92	97	86	82	85	100	90	86	94	100	100
Vrsta anestezije - inhalacijska (%)	38	25	31	3	8	3	14	18	15	0	10	14	6	0	0
Uporaba dopplerja (%)	39	22	10	3	3	3	0	0	0	14	20	5	33	0	40
Čas operacije (min)	178	168	160	148	151	156	156	153	116	138	128	119	160	173	215
Število vseh operacij	939	976	940	945	1001	1122	1010	1262	1165	1201	1185	1180	1194	1168	1044
Število operacij v sedečem položaju	26	36	29	29	38	30	29	39	33	22	30	21	18	5	5
Delež operacij v sedečem položaju (%)	2,8	3,7	3,1	3,1	3,8	2,7	2,9	3,1	2,8	1,8	2,5	1,8	1,5	0,43	0,5
Število VZE	8	6	5	6	6	5	6	8	5	5	6	3	5	0	0
Delež VZE pri operacijah v sedečem položaju (%)	31	17	17	21	16	17	21	21	15	23	20	14	28	0	0

TIVA – totalna intravenska anestezija

VZE – venska zračna embolija



pretok se v območju srednjega arterijskega tlaka od 50 do 150 mmHg vzdržuje z avto-regulacijo, tj. je s spreminjanjem upornosti žilja. Nad in pod tega vrednostma postane možganski krvni pretok linearno odvisen od možganskega perfuzijskega tlaka. Spremembe v metabolizmu možganov (*angl.* cerebral metabolic rate for oxygen,  $CMR_{O_2}$ ), delni tlak kisika in ogljikovega dioksida v arterijski krvi vplivajo na možganski krvni pretok. Ob odprtju dure znotrajlobanjski tlak pade na nič in srednji arterijski tlak postane glavna determinanta možganskega perfuzijskega tlaka. Kirurški dražljaj lahko lokalno poveča znotrajlobanjski tlak. Zaradi znižanja arterijskega tlaka lahko tako nastane možganska ishemija. Ker je pri sedečem položaju višina glave nad višino srca, se zaradi gravitacije zmanjšata tako arterijski kot venski tlak. Arterijski tlak se zmanjša za 0,77 mmHg za vsak centimeter nad višino srca. Simptomi in znaki ishemije možganov se pojavijo pri zmanjšanju možganskega krvnega pretoka za 42 %. Splošna anestezija in inducirana hipokapnija zmanjšata možganski pretok za 34 %; sedeči položaj ga zmanjša še za 14 %. Zato se lahko zmanjša  $CMR_{O_2}$ , zniža se prag za ishemijo v povezavi s splošno anestezijo. Kirurški dražljaj še dodatno prispeva k zmanjšanemu pretoku krvi v možganih in v notranji karotidni arteriji.<sup>1</sup>

Pri vdoru zraka v epiduralni ali duralni prostor lahko nastane tenzijski pnevmocelalus. Bolniki so po operaciji najpogosteje letargični, zmedeni, imajo glavobol, krče, nevrološke izpade oz. motnje zavesti. Pri vdoru večje količine zraka lahko pride do smrti

zaradi herniacije možganov.<sup>1,19</sup> Incidenca pnevmocelalusa med operacijo je visoka, vendar se večina zraka absorbira spontano.<sup>19,20</sup> Hervias poroča le o 3 % klinično pomembnih pnevmocelalusov.<sup>21</sup>

### Nadzor bolnika med anestezijo v sedečem položaju in zaznavanje VZE

Pojavnost VZE med operacijami v sedečem položaju je med 7–50 % pri odraslih in 9 % pri otrocih, če se za zaznavo VZE uporabi prekordialni dopplerski UZ, oz. 15–35 %, če se spremlja  $etCO_2$ .<sup>15,22–24</sup> Večji delež zaznanih VZE so imeli v raziskavah, pri katerih so so uporabljali TEE, saj so lahko zaznali že 0,02 ml/kg TT v veno vbrizganega zraka.

TEE v kombinaciji s  $etCO_2$  pa je dokazano najbolj občutljiv kazalec VZE.<sup>15,19,22,25</sup>

Prekordialni dopplerski UZ je bolj občutljiv kot  $etCO_2$ , a ga lahko preglasijo ostale naprave v operacijski sobi.<sup>15,25</sup> Zaznava odboje ultrazvočnega signala (zvok frekvence 2 do 5 mHz) premikajočih se struktur v prsnem košu (stene prsnega koša in srčnih zaklopk). Je neinvazivna metoda in pri pravilni namestitvi omogoča zaznavo od 0.25 do 1 ml zraka, ki vstopi v desni preddvor. Zaznava VZE je pri tem nadzoru subjektivna, saj je količino zraka, ki je vdrl v venski sistem, nemogoče izmeriti. Če je vdor zraka v venski sistem počasen, lahko naprava ne bo oddala zvočnega signala.<sup>17,25</sup>

S spremljanjem  $etCO_2$  (sprememba za 2 mmHg) zaznamo zmerno pa tudi manjšo količino zraka ob VZE.<sup>15,25</sup> Do pomembnega padca  $etCO_2$  pride pri hitrem vdoru vsaj

**Tabela 3:** Hospitalizacija, intenzivno zdravljenje in zapleti pri bolnikih z vensko zračno embolijo. Podatki so prikazani kot mediana oz. kot število.

	Operacije glave	Operacije vratne hrbtenice
Hospitalizacija (dnevi)	10	7
Intenzivno zdravljenje (dnevi)	4	2
Nevrološki izpadi	6	4
Respiratorni zapleti	2	4
Smrt	2	0

15 do 25 ml zraka v pljučni obtok, ker se predihavajo neprekrvljeni deli pljuč in se poveča fiziološki mrtvi prostor. V primerjavi s prekordialnim dopplerskim UZ s to metodo težje določimo začetek in konec VZE. EtCO<sub>2</sub> se ne normalizira, dokler se zrak ne izloči iz pljučnega obtoka, kar je običajno v 15 do 20 minutah. Metoda ni zelo specifična in postane nezanesljiva ob nizkem sistemskem tlaku in obstrukciji zgornjih dihal.<sup>17,25</sup> Zato se priporoča sočasna uporaba obeh načinov nadzora.<sup>15</sup>

Koncentracija dušika v izdihanem zraku (ET<sub>N<sub>2</sub></sub>) je sicer najbolj občutljiva metoda za zaznavo VZE, vendar ni del rutinskega nadzora med anestezijo. Porast ET<sub>N<sub>2</sub></sub> za 0,04 % pomeni prisotnost VZE, spremembe v ET<sub>N<sub>2</sub></sub> pa se pojavijo že 30–90 sekund pred spremembami v ET<sub>CO<sub>2</sub></sub>. Za zaznavo paradokсне zračne embolije (PZE) je najbolj zanesljiva metoda TEE.<sup>1</sup> Slabo specifični metodi za zaznavo VZE sta ezofagealni stetoskop in spremembe v EKG (spremembe ST spojnice, nadprekatne in prekatne tahiaritmije).<sup>25</sup>

Hervias s sodelavci je prospektivno spremljal 136 operacij v sedečem položaju s sočasno uporabo prekordialnega dopplerskega UZ in etCO<sub>2</sub>. V 16,2 % je bila diagnosticirana VZE, v večjem odstotku pri kraniotomijah kot pri posegih na vratni hrbtenici.<sup>21</sup> V 16-letni retrospektivni študiji Ganslandta pri 600 bolnikih je bila skupna incidenca VZE ob uporabi prekordialnega dopplerskega UZ, etCO<sub>2</sub> ali TEE 19 %, vendar so se hujši zapleti (padec pO<sub>2</sub> ali krvnega tlaka) pojavili le v 3,3 %.<sup>7</sup> Pri naših bolnikih je bil delež zaznanih VZE podoben (17 %). Za nadzor smo največkrat uporabljali etCO<sub>2</sub>, uporaba prekordialnega dopplerskega UZ je variirala po posameznih letih (od 0 do 50 % bolnikov na leto).

### Patološka fiziologija nastanka VZE in paradokсне zračne embolije (PZE)

Odprto ovalno okence in transpulmonalni obvod lahko predstavljata pot za prehod zraka iz venskega v arterijski sistem ter nastanek PZE.<sup>15,26</sup> V patofiziologiji PZE je ključna tlačna razlika med preddvoroma. Stanja, ki relativno povečajo tlačno razliko

med desnim in levim preddvorom, povečajo tveganje za nastanek PZE ob nastanku VZE.

Med anestezijo se v sedečem položaju pomembno zmanjša pljučni kapilarni zagozditveni tlak. Tlak v desnem preddvoru se ob tem ne spremeni in lahko preseže pljučni kapilarni zagozditveni tlak. V tem primeru se lahko že prisotna tlačna razlika med levim in desnim preddvorom obrne. Tudi nastavitev predihavanja s pozitivnim tlakom na koncu izdiha lahko poveča tlak v desnem preddvoru, da ta preseže pljučni kapilarni zagozditveni tlak.<sup>1</sup>

Zračni mehurčki pa lahko vstopijo v levo srce tudi, če ni znotrarsrčnega prehoda. Tako nastane paradokсна zračna embolija ob prehodu večje količine zraka preko pljučnega obtoka v sistemskega, ker zraka pljuča kot fiziološki filter ne zmorejo odstraniti v celoti.<sup>15,26,27</sup> To se zgodi pri količini zraka, ki vdre hitreje kot 0,35 oz. 0,4 ml/kg/min.<sup>17,25</sup> V tem primeru lahko, kot pri odprtem ovalnem okencu, zračni emboli pridejo v venčno in možgansko žilje.<sup>15</sup>

### Sistemiški vnetni odziv ob VZE

Na živalskih modelih je bilo dokazano, da se ob VZE sproži sistemiški vnetni odziv (SIRS), ki lahko vodi do povečane prepustnosti kapilar. Embolizacija desnega prekata vodi v nastanek pljučne hipertenzije in sproščanja endotelina-1 iz pljučnega žilja. Pri PZE venski zrak vstopi v sistemiški obtok, nastanejo mikroskopsko majhni zračni mehurčki, ki ovirajo pretok v mikrocirkulaciji, kar vodi v agregacijo trombocitov in sproščanje plazminogen-aktivator-inhibitorja. Ta mehanizem verjetno sproži citokinsko kaskado in nastanek SIRS-a.<sup>25,28,29</sup>

### Klinična slika VZE

Do padca etCO<sub>2</sub> pride ob vsaki epizodi pomembne VZE. Zrak znotraj pljučnega obtoka zmanjša pljučno prekrvavitev, zaradi česar se poveča fiziološki mrtvi prostor. Zmanjša se zasičenost arterijske krvi s kisikom in pride do padca saturacije krvi. Padec krvnega tlaka ob padcu etCO<sub>2</sub> kaže na vdor večje količine zraka.<sup>22,25</sup> Za klinično pomembnost VZE je pomembna količina zraka in hitrost, s katero ta vstopi v venski sistem. Zrak, ujet znotraj žil, se izloča preko stika med pljučnimi kapilarami in površino

alveolov. Počasen vdor zraka (manj kot 0,1 do 0,15 ml/kg/min) bolniki dobro prenašajo, saj pljuča lahko izločijo ves zrak iz pljučnih kapilar. Zgodnji klinični znaki (hipotenzija) lahko nastanejo pri hitrem vstopu približno 1 ml/kg zraka (50–60 ml zraka). Večji vdor zraka 3 do 5 ml/kg (200–300 ml) oz. hitrejši kot 1.8 ml/kg/min pa je smrten, saj pride zaradi obstrukcije in nezmožnosti iztisa krvi iz desnega prekata do akutne desnostranske odpovedi srca in srčnožilnega kolapsa.<sup>17,25</sup>

Klinično se spremembe v srčnožilnem sistemu kažejo pozno s padcem krvnega tlaka, porastom centralnega venskega tlaka zaradi desnostranske odpovedi srca in s spremembami v elektrokardiogramu (tahiaritmije, obremenitev desnega prekata, spremembe ST spojnice, ishemija miokarda). VZE ob nadzorovanem predihavanju lahko povzroči vazokonstrikcijo pljučnega žilja, pride do sproščanja vnetnih mediatorjev, porasta tlaka v dihalih zaradi bronhokonstrikcije, poveča se ventilacijsko-perfuzijsko nesorazmerje in zmanjša se pljučna complianca. Zapora koronarne ali možganske arterije vodi v srčno in možgansko ishemijo.<sup>1,25</sup> Količina in hitrost vdora zraka v arterijski sistem ne napovesta nevroloških posledic po operaciji. Do neposredne zračne embolije v možganih pride pri vstopu zraka v arterijski sistem (npr. preko odprtega ovalnega okenca). Do poškodbe možganov lahko pride tudi zaradi nezadostne prekrvitve možganov ob zmanjšanem utripnem volumnu srca. To se v blagi obliki kaže s spremenjenim mentalnim statusom, lahko pa zaradi hipertenzije možganov in edema nastanejo fokalni deficiti, tudi koma.<sup>15,25</sup> Zato je pomembno, da po operaciji čimprej ocenimo nevrološki status bolnika. Pri hitrem zbujanju bolnikov ima intravenska anestezija prednost pred inhalacijsko. V zadnjih letih se pri nas uporablja pretežno intravenska anestezija.

Umrljivost zaradi zračne embolije pri operacijah v sedečem položaju ni velika, je pa povezana z nastankom akutnega respiratornega distresnega sindroma oz. je posledica hudih nevroloških okvar zaradi paradoksnih zračnih embolij.<sup>30</sup> Od 58 naših bolnikov, ki so utrpeli VZE, sta dva (2,7 %) umrla zaradi zapletov povezanih z masivno VZE. Šest bolnikov (8 %) je po operaciji po-

trebovalo kontrolirano mehansko predihavanje, pri desetih bolnikih (13,5 %) se je po posegu pojavil nov nevrološki izpad.

#### Ukrepi ob VZE

Pred nevrokirurškimi posegi v sedečem položaju je priporočljivo opraviti TEE za izključitev odprtega ovalnega okenca ali desno-leve medpreddvorne odprtine. Pri bolnikih s pozitivnim TEE se nevrokirurški poseg v sedečem položaju odsvetuje oz. se neposredno pred posegom opravi perkutano zaprtje odprtega ovalnega okenca ali desno-leve medpreddvorne odprtine.<sup>17,26,31–33</sup> Kar pri 25 % populacije je ovalno okence stalno odprto. Do ponovnega odprtja ovalnega okenca pa lahko pride ob povečanem tlaku v desnem prekату, npr. pri obsežni VZE.<sup>19,32</sup> Perioperativni TEE za izključitev odprtega ovalnega okenca ali desno-leve medpreddvorne odprtine ni rutinski postopek v vseh nevrokirurških centrih.<sup>15</sup> Tudi pri nas se TEE ni opravljal pred posegi v sedečem položaju.

Prisotnost odprtega ovalnega okenca lahko pred operacijo izključimo tudi s transkranialnim dopplerskim ultrazvokom.<sup>25</sup>

Ko se pojavi VZE, je glavni cilj zmanjšati dodatno vdiranje zraka v venski sistem, zmanjšati volumen zraka, ki je že vstopil v obtok in zagotoviti hemodinamsko podporo. Ob dogodku takoj opozorimo kirurga, da pokrije kirurško mesto z mokrimi zloženci ter skuša najti mesto vdora zraka. Bolnika predihavamo s 100-odstotnim kisikom, zrak aspiriramo iz centralnega venskega katetra (CVK).<sup>15,25</sup> Pri približno 60 % zaznanih VZE je zrak mogoče aspirirati iz CVK.<sup>21</sup> Z dvigom nog lahko skušamo zmanjšati negativni gradient tlaka med odprtimi venami in tlakom v desnem preddvoru.<sup>25</sup> Obojestranski pritisk na jugularno veno poveča tlak v možganskih venah in olajša odkriti mesto vdora zraka v odprtih duralnih sinusih, poveča pa tudi distalni venski tlak, kar zmanjša vdor zraka v prsno votlino in desni preddvor. Posledica tega manevra je zvišan znotrajlobanjski tlak in zmanjšana perfuzija možganov. Sočasno lahko pretisnemo karotidno arterijo in tako zmanjšamo možganski pretok, lahko pride do premika morebitnega ateromastega plaka, nastanka možganskega

edema zaradi venske staze in hude bradikardije ob stimuliranju karotidnega sinusa.

Ne glede na ukrepanje se VZE lahko med operacijo ponavlja.<sup>15,25</sup> Včasih je potrebno poseg zaključiti zaradi neobvladljive VZE.<sup>7</sup>

Tudi kirurška tehnika vpliva na hitrost in količino vdiranja zraka. Najpogosteje pride do VZE ob začetni izpostavitvi zadnje lobanjske kotanje atmosferskemu zraku, ko zrak vdre preko diploičnih in emisarnih ven, sinusov dure. Robove kosti je potrebno povoskati, saj so lahko mesto vdora zraka, poškodovane sinuse pa zašiti oz zapreti z želatinsko peno ter prekriti z mišicami ali fascijo.<sup>1,19</sup> Pri bolnikih, pri katerih je med posegom prišlo do VZE, se ta lahko ponovi ob znižanju pozitivnega tlaka na koncu izdiha (PEEP) ali ob spremembi položaja iz sedečega v vodoravni ob koncu operacije, verjetno zaradi mobilizacije prej ujetega zraka v možganskih venah in v venah prsnega koša.<sup>31,34</sup>

Zdravljenje VZE je možno tudi z uporabo hiperbarične komore, posebno ob prisotnosti zračnih embolusov v možganskih arterijah. Porast pritiska v komori za več kot 1 atm povzroči zmanjšanje zračnih mehurčkov zaradi pospešene resorpcije dušika in povečane vsebnosti kisika v krvi.<sup>25</sup>

#### Preprečevanje VZE

Dobra hidracija zmanjša tveganje za nastanek VZE, saj nizek centralni venski tlak poveča negativni tlačni gradient v rani glede na desni atrij (DA). Optimalno je vzdrževanje tlaka v DA med 10 in 15 cm H<sub>2</sub>O. Uporaba antišokovnih hlač poveča tlak v DA (tlak v hlačah 50 cm H<sub>2</sub>O zagotovi tlak, večji od atmosferskega tlaka v DA). Vendar lahko uporaba antišokovnih hlač zmanjša vitalno kapaciteto pljuč, povzroči nezadostno perfuzijo trebušnih organov; razvije se lahko utesnitveni sindrom. Uporaba pozitivnega tlaka na koncu izdiha se ne priporoča, ker poveča tveganje za VZE in PZE. Prav tako se ne priporoča uporaba dušikovega oksida, ker je 34-krat bolj topen v krvi kot dušik in

lahko dramatično poveča volumen zraka, ki je vdrl v venski sistem.<sup>25</sup> Jadik s sodelavci je opisal zmanjšanje pojava VZE na 0,5 % vseh operacij v sedečem položaju ob doslednem upoštevanju protokola njihove klinike (uporaba TEE pred in med operacijo za izključitev odprtega ovalnega okenca, izogibanje hiperventilaciji, tekočinska optimizacija bolnika in položaj bolnika z nogami, dvignjenimi do višine transverzalnega sinusa, za zagotavljanje pozitivnega venskega tlaka v transverzalnem in sigmoidnem sinusu, medoperativni nadzor somatosenzornih in motoričnih evociranih potencialov, rutinsko voskanje robov kosti ob kraniotomiji, intermitentni tlak na jugularno veno, opozorilo anesteziologa ob krvavitvi iz emisarnih ven ali sinusa).<sup>19</sup>

V UKC Ljubljana za preprečevanje VZE med anestezijo ne uporabljamo dušikovega oksidula in PEEP-a. Kirurg med posegom poliva polje operacije s fiziološko raztopino. V zadnjem letu bolnikom, pri katerih je načrtovan nevrokirurški poseg v sedečem položaju, naredimo predoperativni ultrazvok srca za izključitev odprtega ovalnega okenca ali desno-leve medpredvorne odprtine.

#### Zaključki

Pri posegih v zadnji lobanjski kotanji in na vratni hrbtenici v sedečem položaju se poveča tveganje za nastanek VZE in PZE. VZE lahko zaznamo z nadzorom etCO<sub>2</sub>. Uporaba prekordialnega dopplerskega UZ je priporočljiva pri povečanem tveganju za nastanek VZE, bodisi s strani bolnika ali zaradi samega posega. Uporaba bolj invazivnega nadzora (TEE in CVK) se priporoča pri bolnikih s spremljajočimi boleznimi.

Poleg dobrega nadzora in zgodnjega prepoznavanja VZE pa so za izid po nastanku VZE pomembni tudi preventiva (hidracija, položaj), podporno zdravljenje (tekočinsko, pozitivna inotropna zdravila) ter zdravljenje srčno-žilnih zapletov.

## Literatura

- Porter JM, Pidgeon C, Cunningham AJ. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal. *Br J Anaesth* 1999; 82: 117–28.
- Aleksić V, Radulović D, Milaković B, Nagulić M, Vucović D, Antunović V, Djordjević M. A retrospective analysis of anesthesiologic complications in pediatric neurosurgery. *Pediatr Anaesth* 2009; 19: 879–86.
- Adhikary GS, Massey SR. Massive air embolism: A case report. *J Clin Anesth* 1998; 10: 70–2.
- Papadopoulos G, Kuhly P, Brock M, et al. Venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position: detection by transesophageal echocardiography. *Acta Neurochir* 1994; 126: 140–3.
- Faberowski LW, Black S, Mickle JP. Incidence of venous air embolism during craniotomy for craniostomosis repair. *Anesthesiology* 2000; 92: 20–3.
- Ely EW, Wite RD, Baker AM, Johnson MM. Venous air embolism from central venous catheterisation: A need for increased physician awareness? *Crit Care Med* 1999; 27: 2113–7.
- Ganslandt O, Merkel A, Schmitt H, Tzabazis A, Buchfelder M, Eyupoglu I, Muenster T. The sitting position in neurosurgery: indications, complications and results a single institution experience of 600 cases. *Acta Neurochir* 2013; 155: 1887–93.
- Dilmen OK, Akcil EF, Tureci E, Tunali Y, Bahar M, Tanriverdi T, Aydin S, Yentur E. Neurosurgery in the sitting position: retrospective analysis of 692 adult and pediatric cases. *Turk Neurosurg* 2011; 21: 634–40.
- Black S, Ockert DB, Oliver WC, Cucchiara RK. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology* 1988; 69: 49–56.
- Campkin TV. Posture and ventilation during posterior fossa and cervical operations. *Br J Anaesth* 1981; 53: 881–3.
- Elton RJ, Howell SC. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of British practice in 1991. *Br J Anaesth* 1994; 73: 247–8.
- Martin JT. Neuroanesthetic adjuncts for surgery in the sitting position: I. Introduction and basic equipment. *Anesth Analg* 1970; 49: 588.
- Martin TJ. Neuroanesthetic adjuncts for surgery in the sitting position: III. Intravascular electrocardiography. *Anesth Analg* 1970; 49: 793–808.
- Martin JT. Neuroanesthetic adjuncts for surgery in the sitting position: II. The antigravity suit. *Anesth Analg* 1979; 49: 588–93.
- Mammoto T, Hayashi Y, Ohnishi Y, Kuro M. Incidence of venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position: Detection by transesophageal echocardiography. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 643–7.
- Rath GP, Bithal PK, Chaturvedi A, Dash HH. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 520–5.
- Capan LM, Miller SM. Monitoring for suspected pulmonary embolism. *Anesthesiology Clinics of North America* 2001; 19: 673–703.
- Israelian LA, Shimanskiĭ VN, Otamanov DA, Poshataev VK, Lubnin Alu. Patient positioning on the operating table in neurosurgery: sitting or lying. *Anesteziol Reanimatol* 2013; 4: 18–26.
- Jadik S, Wissing H, Friedrich K, Beck J, Seifert V, Raabe A. A standardized protocol for the prevention of clinically relevant venous air embolism during neurosurgical interventions in the semisitting position. *Neurosurgery* 2009; 64: 533–9.
- Di Lorenzo N, Caruso R, Floris R, Guerrisi V, Bozza L, Fortuna A. Pneumocephalus and tension pneumocephalus after posterior fossa surgery in the sitting position: a prospective study. *Acta Neurochir* 1986; 83: 112–5.
- Hervías A, Valero R, Hurtado P, Gracia I, Perelló L, Tercero FJ, González JJ, Fàbregas N. Detection of venous air embolism and patent foramen ovale in neurosurgery patients in sitting position. *Neurocirurgia* 2014; 25: 108–15.
- Harrison EA, Mackersie A, McEwan A, Facer E. The sitting position for neurosurgery in children: a review of 16 years, experience. *Br J Anaesth* 2002; 88: 12–7.
- Chang EF, Cheng JS, Richardson RM, Lee C, Starr PA, Larson PS. Incidence and management of venous air embolisms during awake deep brain stimulation surgery in a large clinical series. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 76–82.
- Dilmen OK, Akcil EF, Tureci E, Tunali Y, Bahar M, Tanriverdi T, Aydin S, Yentur E. Neurosurgery in the sitting position: retrospective analysis of 692 adult and pediatric cases. *Turk Neurosurg* 2011; 21: 634–40.
- Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJK. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007; 106: 164–77.
- Tommasino C, Rizzardi R, Baretta L, Venturino M, Piccoli S. Cerebral ischemia after venous air embolism in the absence of intracardiac septal defects. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 30–4.
- Bedell EA, Berge KH, Losasso TJ. Paradoxical air embolism during venous air embolism: transesophageal echocardiographic evidence of transpulmonary air passage. *Anesthesiology* 1994; 80: 947–50.
- Tarun K, Guillermo G. Air embolism as a cause of the systemic inflammatory response syndrome: A case report. *Crit Care* 2003; 7: 98–100.
- Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left-atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva manoeuvre contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478–80.
- VonGosselfn HH, Samii M, Suhr D, Bini W. The lounging position for posterior fossa surgery: anesthesiological considerations regarding air embolism. *Childs Nerv Syst* 1991; 7: 368–74.
- Schmitt HJ, Hemmerling TM. Venous air emboli occur during release of positive end-expiratory pressure and repositioning after sitting position surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 400–3.
- Fritz GA. Hair splitting, air embolism, and transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 2007; 107: 852.

33. Laban JT, Rasul FT, Brecker SJ, Marsh HT, Martin AJ. Patent foramen ovale closure prior to surgery in the sitting position. *Br J Neurosurg* 2014; 28: 421–2.
34. Schlundt J, Tzanova I, Werner C. A case of intrapulmonary transmission of air while transitioning a patient from a sitting to a supine position after venous air embolism during a craniotomy. *Can J Anaesth* 2012; 59: 478–82.

## Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda

Progesterone for preterm birth prevention

Miha Lučovnik, Tanja Premru Sršen

KO za perinatologijo,  
Ginekološka klinika,  
Univerzitetni Klinični  
Center Ljubljana,  
Štajmerjeva 3

### Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Miha Lučovnik,  
dr. med.,  
e: mihalucovnik@yahoo.  
com

### Ključne besede:

progesteron; gestageni;  
prezgodnji porod;  
nosečnost; maternični  
vrat

### Key words:

progesterone; gestagens;  
preterm birth; pregnancy;  
uterine cervix

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 609–16

Prispelo: 30. sept. 2014,  
Sprejeto: 23. maj 2015

### Izvleček

**Izhodišče:** Progesteron je pomemben za vzdrževanje nosečnosti. Z dodajanjem progesterona lahko v določenih skupinah nosečnic zmanjšamo tveganje za prezgodnji porod. Namen članka je predstaviti slovenska priporočila za uporabo progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda in sistematični pregled literature, na katerem priporočila temeljijo.

**Metode:** Pregledali smo zbirko Medline s ključnimi besedami: progesteron, nosečnost, prezgodnji porod, randomizirana raziskava in randomizirana kontrolirana raziskava. Vključili smo raziskave, v katerih so mikronizirani progesteron pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih dali vaginalno z namenom preprečiti prezgodnji porod. Izključili pa smo raziskave, v katerih so uporabili 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat.

**Rezultati:** Predstavljamo glavne značilnosti dvanajstih randomiziranih raziskav, objavljenih v letih 2003–2014. Raziskave se razlikujejo po vključitvenih merilih, odmerku progesterona, pripravku progesterona in trajanju zdravljenja. Dve raziskavi sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom, dve s prezgodnjim porodom pred to nosečnostjo, tri s simptomi prezgodnjega poroda, tri s dvojčki in dve z različnimi dejavniki tveganja (med katerimi je bil najpogostejši prezgodnji porod v prejšnjih nosečnostih). Šest od dvanajstih raziskav je pokazalo značilno znižanje tveganja za prezgodnji porod s progesteronskim zdravljenjem.

**Zaključki:** Na podlagi trenutno dostopnih podatkov se priporoča uporaba 200 mg mikroniziranega progesterona dnevno vaginalno pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom ( $\leq 25$  mm) z začetkom v 19–24. tednu in nadaljevanjem zdravljenja do 37. tedna.

### Abstract

**Background:** Progesterone is important in maintaining pregnancy. Progesterone supplementation may reduce risk of preterm birth in certain populations of pregnant women. The objective of this review was to develop evidence-based clinical recommendations for progesterone treatment in the prevention of preterm birth.

**Methods:** A search in the Medline database was performed using keywords: progesterone, pregnancy, preterm birth, preterm labour, preterm delivery, randomized trial, and randomized controlled trial. We only included studies of vaginal progesterone treatments for the prevention of preterm birth and excluded studies on 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate.

**Results:** We report findings from twelve randomized trials conducted since 2003 till 2014. These trials differ regarding inclusion criteria, progesterone dose, vehicle used, and treatment duration. Inclusion criteria were: short uterine cervix (two trials), history of previous preterm birth (two trials), signs and symptoms of preterm labour (three trials), twin pregnancies (three trials), and multiple risk factors (among these history of previous preterm birth was the

most common) (two trials). Six of these twelve trials showed a significant reduction in preterm birth in the progesterone groups.

**Conclusions:** Based on the current evidence, we recommend treatment with 200 mg of micron-

ized progesterone daily, administered vaginally, in pregnant women found to have a short cervix ( $\leq 25$  mm) at 19–24 weeks. The treatment should be continued until 37 weeks.

## Uvod

Prezgodnji porod (PP) ostaja eden najpomembnejših nerešenih problemov v perinatologiji. Neonatalna umrljivost in obolevnost zaradi nedonošenosti sta se v zadnjih desetletjih sicer bistveno zmanjšali, vendar predvsem zaradi boljše oskrbe prezgodaj rojenih otrok, ne pa znižanja pojavnosti PP.<sup>1–3</sup> V Sloveniji se še vedno 7 do 8 % otrok rodi prezgodaj, tj. pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (t.n.) (Nacionalni Perinatalni Informacijski Sistem). Številni poskusi preprečevanja ali zdravljenja PP se niso dovolj izkazali. Počitek, ki so ga nekoč splošno zagovarjali, ne prepreči PP.<sup>4</sup> Cerklaža, antibiotiki in tokolitiki pa so učinkoviti le v določenih primerih.<sup>4–6</sup>

Pred več kot 80 leti so Corner, Allen in Csapo dokazali, da progesteron odgovarja za ohranjanje nosečnosti.<sup>7,8</sup> Veliko raziskav na živalih in na človeških tkivih je njihove ugotovitve potrdilo. Progesteron zavira krčljivost miometrija, upočasni proces zorenja materničnega vratu in deluje protivnetno.<sup>9–12</sup> Dodajanje progesterona ali njegovih sintetičnih analogov bi torej lahko, vsaj na podlagi bazičnih raziskav, preprečilo PP. Podpora uporabi progesterona za preprečevanje PP prihaja tudi iz vse številčnejših kliničnih raziskav.

Le naravni progesteron in 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat (sintetični ester naravnega 17-hidroksiprogesterona) (17 OHP) veljata za dovolj varna gestagena za uporabo v nosečnosti.<sup>13</sup> 17 OHP se v številnih državah uporablja v obliki tedenskih injekcij v mišico zaradi daljše razpolovne dobe od naravnega progesterona.<sup>14,15</sup> V Sloveniji ta ni na voljo in ga ne uporabljamo. Naravni progesteron, imenovan tudi mikronizirani ali bioidentični progesteron, pridobivajo v laboratorijih iz rastlin (npr. soje). Po svoji kemični strukturi je enak progesteronu, ki ga tvorita rumeno telesce in posteljica.

Zaradi kratke razpolovne dobe dajemo naravni progesteron najpogosteje apliciramo dnevno ali dvakrat dnevno, peroralno ali vaginalno. Peroralno jemanje ni priporočljivo zaradi spremenljive absorpcije in prvega prehoda skozi jetra.<sup>16</sup> Poleg tega so stranski učinki, npr. glavobol in holestaza, pogostejši ob peroralnem jemanju.<sup>16</sup> Priporočila obravnavajo le uporabo naravnega progesterona, ki se daje vaginalno.

## Metode

Pregledali smo bibliografsko zbirko MEDLINE z iskalnim sistemom PubMed. Iskali smo randomizirane klinične raziskave, ki so proučevale učinkovitost progesterona za preprečevanje PP. Za iskanje smo uporabili ključne besede: progesteron (»progesterone«), nosečnost (»pregnancy«), prezgodnji porod (»preterm birth«, »preterm labor«, »preterm delivery«), randomizirana raziskava (»randomized trial«) in randomizirana kontrolirana raziskava (»randomized controlled trial«). Po pregledu seznamov citatov v tako dobljenih člankih smo nato iskali še dodatne raziskave, ki bi lahko ustrezale našim vključitvenim merilom.

Vključili smo raziskave, v katerih so uporabljali mikronizirani (naravni) progesteron za preprečevanje PP (začetek zdravljenja v drugem trimesečju) pri nosečnicah brez simptomov ali tistih z znaki oz. s simptomi PP. Vključili smo raziskave, v katerih je bil progesteron dan vaginalno, in sicer pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih. Izključili smo raziskave, v katerih so uporabili 17 OHP.

Pregledali smo tudi bazi registriranih kliničnih raziskav [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) in [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) ter poiskali že zaključene in še potekajoče raziskave, ki ustrezajo našim vključitvenim merilom.



## Rezultati

Tabela 1 prikazuje značilnosti dvanajstih randomiziranih raziskav, ki ustrezajo vključitvenim merilom našega sistematičnega pregleda literature. Indikacije za uvedbo

progesteronskega zdravljenja so bile različne: najpomembnejše so predhodni PP, kratak maternični vrat, nosečnost z dvojčki in znaki oz. simptomi PP.

**Tabela 1:** Glavne značilnosti randomiziranih kliničnih raziskav o uporabi vaginalnega progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda.

Avtor, leto objave	Vključitvena merila	N	Trajanje zdravljenja	Odmerek	Izid	OR (95 % CI)
Fonseca, 2003 (17)	»Povišano tveganje« (predhodni PP, cerklaža, anomalija uterusa)	142	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov	OR 0,40 (0,17–0,94)*
Fonseca, 2007 (21)	MV ≤ 15 mm Cervix ≤ 15 mm	250	24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 0,56 (0,36–0,86)*
O'Brien, 2007 (20)	Predhodni PP	659	18/23–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 32 tednov	OR 1,08 (0,76–1,52) OR 0,90 (0,52–1,56)
Borna, 2008 (32)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	70	24–37 tednov (weeks)	400 mg dnevno	PT < 2500 g BW < 2500 g	RR 0,52 (0,28–0,98)*
Norman, 2009 (25)	Dvojčki	500	24–34 tednov	90 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 1,36 (0,98–2,09)
Majhni, 2009 (19)	Predhodni PP	100	20/24–36 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 34 tednov	RR 0,32 (0,14–0,72)* RR 0,67 (0,12–3,82)
Sharami, 2010 (33)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	173	28–36 tednov	200 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov	OR 0,59 (0,32–1,10) OR 0,91 (0,33–2,50)
Cetingoz, 2011 (18)	»Povišano tveganje« (predhodni PP, dvojčki, anomalija uterusa)	150	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov	OR 0,50 (0,26–0,96)* OR 0,30 (0,12–0,77)*
Hassan, 2011 (22)	MV 10–20 mm Cervix 10–20 mm	458	19/24–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 35 tednov PP < 33 tednov PP < 28 tednov	RR 0,62 (0,42–0,92)* RR 0,55 (0,33–0,92)* RR 0,50 (0,25–0,97)*
Rode, 2011 (26)	Dvojčki	677	20/24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 0,8 (0,5–1,2)
Serra, 2013 (27)	Dvojčki	289	20–34 tednov	200 mg ali 400 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov PP < 32 tednov PP < 28 tednov	OR 0,94 (0,58–1,53) OR 0,82 (0,39–1,70) OR 0,78 (0,27–2,21) OR 1,92 (0,21–17,39)
Martinez de Tejada, 2014 (34)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	385	24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov PP < 32 tednov	RR 1,20 (0,93–1,50) RR 1,50 (0,90–2,40) RR 1,3 (0,7–2,5)

N število preiskovank; PP prezgodnji porod; MV maternični vrat; PT porodna teža; OR razmerje obetov; RR razmerje tveganj; CI interval zaupanja; \* predstavlja statistično značilnost

## Predhodni prezgodnji porod

Fonseca in sod. so leta 2003 izvedli raziskavo, v katero so vključevali nosečnice z različnimi dejavniki tveganja: predhodni spontani PP pred 37. tednom, profilaktična cerklaža ali razvojne nepravilnosti maternice.<sup>17</sup> Podobno so opredelili skupino nosečnic z visokim tveganjem tudi Cetingoz in sod., ki pa so vključevali tudi nosečnice z dvojčki.<sup>18</sup> V obeh raziskavah je bil najpogostejši dejavnik tveganja predhodni PP. V obeh raziskavah je bila pojavnost PP nižja v skupini, zdravljeni s progesteronom, v primerjavi s skupino s placebom. Majhni in sod. so prav tako dokazali učinkovitost vaginalnega progesterona pri preprečevanju poznega PP (med 34. in 37. t. n.) v skupini nosečnic s predhodnim PP.<sup>19</sup> V nasprotju s temi rezultati O'Brien in sod. niso dokazali razlike med skupino s placebom in skupino s progesteronom za preprečevanje PP pri nosečnicah s predhodnim PP.<sup>20</sup> To je bila do danes največja objavljena raziskava na tem področju sploh. Zato ostaja odprto vprašanje, ali je zdravljenje s progesteronom na mestu pri nosečnicah, ki so že rodile prezgodaj. Potrebno bo počakati na objavo izsledkov dveh velikih, že zaključenih raziskav. Obe sta primerjali skupini z vaginalnim progesteronom s skupino s placebom pri nosečnicah s predhodnim PP. V prvo je bilo v ZDA vključenih 636 nosečnic, v drugo pa 984 avstralskih nosečnic.

## Kratek maternični vrat

Raziskavi, ki so jih objavili Fonseca in sod. leta 2007 in Hassan in sod. leta 2011, sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom (izmerjenim z vaginalnim ultrazvokom med 19. in 24. tednom nosečnosti).<sup>21,22</sup> Prva je pod sponzorstvom Fetal Medicine Foundation vključevala nosečnice z materničnim vratom  $\leq 15$  mm, druga pa pod sponzorstvom National Institute of Health nosečnice z materničnim vratom, dolgim 10–20 mm. V obeh raziskavah je bila pojavnost PP pred 34. oz. 33. t. n. v skupinah, v katerih sta prejemale progesteron, za približno 45 % nižja. Koristnost progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom dodatno potrjuje sekundarna analiza že omenjenih rezultatov O'Briena in sodelavcev.<sup>23</sup> Dokazali so nižjo pojavnost PP v skupini, zdravljeni s progesteronom v podskupini nosečnic z materničnim vratom, krajšim od 28 mm. Romero in sod. so objavili metaanalizo petih randomiziranih raziskav (v tem članku citati 18, 20, 21, 22 in 26) s sekundarno analizo individualnih podatkov o vključenih nosečnicah in novorojenčkih.<sup>24</sup> Ugotovili so, da progesteronsko zdravljenje nosečnic zmanjša tveganje za prezgodnji porod, če je maternični vrat v drugem trimesečju dolg  $\leq 25$  mm. Dolžina materničnega vratu, pri kateri priporočamo progesteronsko zdravljenje, je zato danes 25 mm ali manj.

**Tabela 2:** Priporočila za uporabo progesterona v preprečevanju prezgodnjega poroda.

<b>Indikacije</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progesteronsko zdravljenje je indicirano pri nosečnostih, pri katerih ugotovimo kratek maternični vrat (<math>\leq 25</math> mm, izmerjen z vaginalno ultrazvočno sondo med 19. in 24. tednom nosečnosti).</li> <li>• Koristnost progesteronskega zdravljenja nosečnic s predhodnim prezgodnjim porodom, simptomi oz. znaki prezgodnjega poroda, anomalijami uterusa in večplodnimi nosečnostmi ter materničnim vratom <math>&gt; 25</math> mm ni dokazana.</li> </ul>
<b>Trajanje zdravljenja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicirano je zdravljenje od 19./24. tedna (ko izmerimo kratek maternični vrat) do dopolnjenega 37. tedna nosečnosti.</li> </ul>
<b>Pot uporabe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priporočena je vaginalna pot uporabe.</li> </ul>
<b>Odmerek</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priporočeni odmerek progesterona je 200 mg enkrat dnevno.</li> </ul>

## Dvojčki

Cetingoz in sod. so dokazali učinkovitost progesterona v skupini 150 nosečnic, med katerimi je bilo 67 nosečih z dvojčki.<sup>18</sup> Norman in sod. v veliko večji raziskavi, v katero so vključili 500 dvoplodnih nosečnosti, niso ugotovili razlike v pojavnosti PP med skupinama, ki sta prejemale progesteron in placebo.<sup>25</sup> Te rezultate je dodatno potrdila raziskava PREDICT, v katero je bilo vključenih 677 dvoplodnih nosečnosti.<sup>26</sup> Tudi višji odmerki progesterona (400 mg dnevno) niso bili učinkoviti za preprečevanje PP pri dvojčkih.<sup>27</sup> Sklep, da progesteron ni učinkovit za preprečevanje PP pri vseh dvoplodnih nosečnostih, dodatno podkrepijo ugotovitve Rousa in sod., ki niso dokazali učinka zdravljenja s 17 OHP pri dvojčkih.<sup>28</sup>

Vprašanje, ali je progesteronsko zdravljenje lahko koristno za preprečevanje PP v podskupini dvoplodnih nosečnosti s kratkim materničnim vratom, ostaja odprto. Romero in sod. so v že omenjeni metaanalizi ugotovili, da progesteronsko zdravljenje nosečnic z dvojčki in materničnim vratom, krajšim od 25 mm, ni statistično pomembno zmanjšalo tveganja za PP pred 33. tednom (razmerje tveganj (RR) 0,70; 95-odstotni interval zaupanja (CI) 0,34–1,44), neonatalna umrljivost in obolevnost pa sta bili pomembno manjši v progesteronski skupini (RR 0,52; 95 % CI 0,29–0,93).<sup>24</sup> Na podlagi teh podatkov ob odsotnosti randomiziranih raziskav, ki bi primarno primerjale progesteronsko zdravljenje s placebom v populaciji dvoplodnih nosečnic s kratkim materničnim vratom, svetujemo uporabo 200 mg vaginalnega progesterona dnevno tudi pri dvoplodnih nosečnicah, pri katerih je maternični vrat skrajšan ( $\leq 25$  mm).

## Znaki oz. simptomi prezgodnjega poroda

Koristnost progesterona za podaljševanje nosečnosti pri nosečnicah z znaki oz. simptomi grozečega prezgodnjega poroda je še slabo raziskana. Med letoma 1960 in 1991 so tri raziskave pokazale, da peroralno jemanje progesterona ni učinkovita tokoliza in ne prepreči prezgodnjega poroda, ko je ta že v teku.<sup>29–31</sup> Leta 2008 so Borna in sod. objavili

rezultate, ki kažejo, da bi lahko bil vaginalni progesteron koristen po epizodi grozečega prezgodnjega poroda.<sup>32</sup> Dve leti kasneje je bil v raziskavi Sharamijeve in sod. interval od epizode grozečega prezgodnjega poroda do poroda daljši v skupini nosečnic, ki so prejemale 200 mg progesterona dnevno vaginalno, vendar med progesteronsko skupino in skupino s placebom ni bilo pomembne razlike v pojavnosti prezgodnjega poroda pred 37. in pred 34. tednom.<sup>33</sup> Martinez de Tejada in sod. so leta 2014 objavili prve rezultate t.i. raziskave 4P, ki kažejo na to, da 200 mg progesterona dnevno po epizodi grozečega prezgodnjega poroda ni zmanjšalo tveganja za prezgodnji porod.<sup>34</sup> Uporaba vaginalnega progesterona med grozečim prezgodnjim porodom je trenutno predmet treh registriranih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav. Ena od teh poteka na KO za perinatologijo v Ljubljani.

## Razpravljanje

Namen predstavljenega pregleda literature je odgovoriti na naslednja vprašanja: pri katerih nosečnicah je indicirano predpisovanje progesterona z namenom preprečiti PP, v kateri višini nosečnosti, kakšna je priporočena pot uporabe in kakšen je priporočeni odmerek. Odgovori so povzeti v Tabeli 2 – priporočilih za uporabo progesterona za preprečevanje PP, ki jih je sprejel tudi RSK za ginekologijo in porodništvo RS.

Pomembno je natančno določiti z dokazi podprte indikacije za uporabo progesterona. Le tako bomo lahko trdili, da so pričakovane koristi zdravljenja večje od morebitnih tveganj. Naravni progesteron sicer velja za varnejše zdravilo v nosečnosti od drugih gestagenov. Za 17 OHP obstaja vsaj teoretična nevarnost, da deluje embriotoksično in povzra tveganje za splav ter mrtvorojenost.<sup>35–37</sup> Številni drugi sintetični gestageni imajo bodisi virilizirajoči ali feminizirajoči vpliv na plodove, ki so sintetičnim gestagenom izpostavljeni v maternici.<sup>38,39</sup> Podobnih podatkov za naravni progesteron ni. Ta se že leta uporablja ob postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, a morebitnih škodljivih posledic njegove uporabe niso ugotovili. Poleg tega je potrebno poudariti, da posteljica

v tretjem trimesečju proizvede okoli 500 mg progesterona dnevno, medtem ko so v raziskavah dodajali od 90 do največ 400 mg progesterona na dan.<sup>16</sup> Vendar pa morebitni dolgoročni stranski učinki progesteronskega zdravljenja pri izpostavljenih otrocih še niso bili predmet kliničnih raziskav. Gestageni lahko delujejo diabetogeno, vendar trdnih dokazov o povezavi med uporabo progesterona v nosečnosti in nosečnostno sladkorno boleznijo ni.<sup>40</sup> Obstajajo pa podatki, da lahko višji odmerki progesterona povečajo tveganje za holestazo v nosečnosti.<sup>27</sup> Potrebna je torej previdnost pri uvajanju progesteronskega zdravljenja v nosečnosti.

Najbolj trdni so dokazi o koristnosti progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom. Na podlagi trenutno dostopnih podatkov lahko zaključimo, da je uporaba progesterona na mestu, kadar je dolžina materničnega vratu, izmerjena med 19. in 24. t. n.,  $\leq 25$  mm. Pri nosečnicah, ki so že imele PP in materničnim vrat po meri  $> 25$  mm ne moremo svetovati uporabe progesterona. V kratkem lahko pričakujemo objavo rezultatov dveh velikih že zaključnih randomiziranih raziskav, ki bi lahko to priporočilo spremenili. Pri dvojčkih progesteron najverjetneje ne zniža tveganja za PP, vendar je morda koristen v podskupini dvo-plodnih nosečnosti s kratkim materničnim vratom ( $\leq 25$  mm). Zelo pomembno in še razmeroma slabo raziskano pa je vprašanje, ali lahko progesteron kot vzdrževalno zdravljenje (ne kot tokolitik) podaljša nosečnost ob že prisotnih simptomih in znakih PP. Odgovor na to vprašanje lahko pričakujemo v naslednjih letih.

Višina nosečnosti, v kateri so preiskovanke prejemale progesteron, je bila različna. Nobena raziskava ni vključevala nosečnic pred 18. tednom, najverjetneje v želji, da bi se izognili vsakršni, tudi le teoretični možnosti teratogenega učinka tega zdravila. Tudi trajanje zdravljenja je bilo različno. Nekateri so prenehali z dodajanjem progesterona ob dopolnjenem 34. t. n., drugi v 36. ali 37. t. n. Meis in sod. so ugotovili, da je bila pojavnost poroda največja 14 dni po prenehanju jemanja 17 OHP.<sup>36</sup> Z namenom preprečevati pozni prezgodnji porod zato priporočamo progesteronsko zdravljenje od ugotovljene-

ga kratkega materničnega vratu (med 19. in 24. t. n.) do dopolnjenega 37. t. n.

Osredotočili smo se na raziskave vaginalne uporabe naravnega progesterona. Intramuskularno dajanje je zaradi kratke razpolovne dobe preveč invazivno, peroralno pa najverjetneje ni učinkovito.<sup>16</sup> Slednje potrjujejo tudi nekatere starejše randomizirane klinične raziskave.<sup>29-31</sup> Edina raziskava, ki je do danes pokazala koristnost peroralnega progesterona, je bila objavljena leta 2009.<sup>41</sup> Indijski raziskovalci so dokazali, da so nosečnice s PP v anamnezi redkeje ponovno rodile prezgodaj, če so jemale 100 mg progesterona peroralno dvakrat dnevno. Kljub temu vaginalna pot uporabe progesterona še vedno velja za najbolj učinkovito. DeZiegler in sod. so opisali štirinajstkrat povišano razmerje med endometrijsko in serumsko koncentracijo progesterona po vaginalnem vnosu (v primerjavi z intramuskularnim dajanjem).<sup>42</sup> Podobne primerjave med vaginalnim vnosom in peroralnim jemanjem sicer ni, vendar je nadvse verjetno, da bi bila razlika zaradi prvega prehoda skozi jetra še precej večja.

V raziskavah, vključenih v naš pregledni članek, so raziskovalci uporabljali dva različna pripravka naravnega progesterona oz. dva različna vehikla (nosilca) za progesteron. Prvi pripravek je Crinone gel® (Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ, ZDA). V enem aplikatorju je 90 mg progesterona v bioadhezivnem gelu Replens®. Drugi pripravek so 100 ali 200 mg kapsule naravnega progesterona v sončničnem ali arašidovem olju. To obliko progesterona največkrat uporabljamo v Sloveniji. Zaradi značilnosti gela, ki naj bi počasneje sproščal progesteron, je težko primerjati uporabljene odmerke med seboj. Menimo, da bi morali pri nas uporabljati odmerke, ki so se izkazali za učinkovite v raziskavah s pripravkom progesterona, ki ga uporabljamo v Sloveniji. Priporočamo torej odmerek 200 mg naravnega oz. mikroniziranega progesterona dnevno vaginalno.

Upoštevajoč leta 2011 objavljene rezultate velike multicentrične raziskave lahko pričakujemo, da ima okoli 2,3 % nosečnic maternični vrat krajši od 20 mm.<sup>22</sup> To pomeni, da bi v Sloveniji vsaj okoli 450 nosečnic letno prejemale progesteronsko zdravljenje. Ta

ocena je precej konservativna, saj pri nas univerzalno presejanje nosečnic z ultrazvočnim merjenjem materničnega vratu ni del predpisanih postopkov predporodnega varstva. Stroški takšnega zdravljenja ne bi preseгли 32.000 € letno. Na podlagi opisanega 45-odstotnega znižanja tveganja za PP pred 33. t. n. in 50-odstotnega znižanja tveganja za PP pred 28. t. n. lahko pričakujemo, da bi s tem vložkom preprečili 32 PP pred 33. t. n. in 23 PP pred 28. t. n. Uvedba progesteronskega zdravljenja pri kratkem materničnem vratu je torej stroškovno zelo učinkovit ukrep. Stroški zdravljenja enega samega skrajno nedonošenega novorojenčka pri nas (rojenega pred dopolnjenim 28. t. n.) namreč znašajo okoli 39.000 €. Oskrba

novorojenčka, rojenega pred 33. t. n., brez zapletov stane okoli 6.000 €. Če je potrebno umetno predihanje, stroški že poskočijo prek 24.000 €. Ta izračun upošteva le kratkoročne stroške, povezane z zelo in skrajno PP. Dolgoročne stroške teh PP je težje izračunati, a so najverjetneje še višji. Poleg tega po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema že danes vsaj 5 % nosečnic jemlje gestagene. Uvedba priporočil v Tabeli 2 torej najverjetneje sploh ne bi povzročila dodatnih 32.000 € stroškov letno. Bi pa uvedba teh priporočil pomenila, da bi progesteronsko zdravljenje za preprečevanje PP temeljilo na trenutno dostopnih znanstvenih dokazih.

## Literatura

- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweights and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53: 193–218.
- Slattery MM, Morison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
- Steer M. The epidemiology of preterm labor. *BJOG* 2005; 122(Suppl 1): 1–3.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010; 362: 529–35.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869–77.
- Fox NS, Chervenak FA. Cervical cerclage: a review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 63: 58–65.
- Allen WM, Corner GW. Physiology of the corpus luteum. VII. Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 27: 403.
- Csapo IA. Progesterone "block". *Am J Anat* 1956; 98: 273–92.
- Ruddock N, Shi S-Q, Jain S, Moore G, Hankins GDV, Romero R, Garfield RE. Progesterone, but not 17alpha hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 391.e1–7.
- Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 314.e1–314.e8.
- Kelly RW. Pregnancy maintenance and parturition: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. *Endocr Rev* 1994; 15: 684–706.
- Dodd JM, Flenady V, Cicotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004947.
- Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 865–72.
- Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Bergella V. Impact of the recent randomized trial on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 195: 1174–9.
- Onsrud M, Paus E, Haug E, Kjørstad K. Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma. Pharmacokinetics and effects on adrenal function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 519–23.
- Murray JL. Natural progesterone: what role in women's health care? *Women's Health Primary Care* 1998; 1: 671–87.
- Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419–24.
- Cetingoz E, Cam C, Sakalh M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423–9.
- Majhni P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent pre-term birth: A randomized trial in India. *J Obstet Gynecol* 2009; 29: 493–8.
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687–96.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–9.

22. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter J, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in woman with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18–31.
23. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 697–705.
24. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
25. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–40.
26. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–80.
27. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, Grifol R, Alcover I, Sala M, Martínez-Escoriza JC, Pellicer A. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013; 120: 50–7.
28. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357: 454–61.
29. Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1960; 79: 172–6.
30. Erny R, Pigne A, Prouvost C, Gamerre M, Malet C, Serment H, et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 525–9.
31. Noblot G, Audra P, Dargent D, Faguer B, Mellier G. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203–9.
32. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2008; 48: 58–63.
33. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010; 4: 45–50.
34. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo M, Latorra C, Hösl I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 80–91.
35. Hendrickx AG, Korte R, Leuschner F, Neumann BW, Poggel A, Binkerd P, et al. Embriotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. *Teratology* 1987; 35 : 129–36.
36. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379–85.
37. Keirse MJNC. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *BJOG* 1990; 97: 149–54.
38. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, Bragonier JR, Nessim S, Sandhu S, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high risk women. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 54–62.
39. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Schou Hammerun M, Mohapeloa H, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1180–9.
40. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30: 2277–80.
41. Rai P, Rajaram S, Goel N, Gopalakrishnan RA, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 40–3.
42. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jaaskelainen A-S. The first pass uterine effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–9.

# Genetski dejavniki v povezavi z amiotrofično lateralno sklerozo

Genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis

Katarina Vrabec,<sup>1</sup> Metka Ravnik-Glavač<sup>1,2</sup>

Medicinska fakulteta,  
Inštitut za patologijo,  
Oddelek za molekularno  
genetiko, Univerza  
v Ljubljani, SI-1000  
Ljubljana, Slovenija

Inštitut za biokemijo,  
Univerza v Ljubljani,  
SI-1000 Ljubljana,  
Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

Metka Ravnik-Glavač,  
e: metka.ravnik-glavac@  
mf.uni-lj.si

## Ključne besede:

vzročni geni za ALS; geni;  
ki povečajo nagnjenost  
za ALS; epigenetika;  
korelacija genotip-  
fenotip; fiziološka vloga  
mutiranih genov

## Key words:

ALS causative genes;  
ALS predisposing genes;  
epigenetics; genotype-  
phenotype correlation;  
physiological role of  
mutated genes

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 617–27

Prispelo: 10. okt. 2014,  
Sprejeto: 31. maj. 2015

## Izvillek

Amiotrofična lateralna sklerozo (ALS) je redka nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno propadanje motoričnih nevronov v cerebralnem korteksu, možganskem deblu in hrbtenjači. Večinoma se pojavlja v odrasli dobi med 50. in 60. letom starosti z značilnimi simptomi, kot so mišična šibkost, atrofija in kasneje mišična paraliza, ki privede do smrti zaradi dihalne nezadostnosti v 2–5 letih po pojavu prvih simptomov. Danes je še neozdravljiva. Simptomi se tipično pričnejo pojavljati v spodnjih ali zgornjih udih (spinalna oblika) ali pa bulbarno (bulbarna oblika). Večina ALS primerov je sporadičnih, le okrog 5 % je družinskih. V nastanek bolezni so, tako pri sporadični kot tudi pri družinski obliki, vključeni genetski dejavniki. Mutacije so do sedaj opisane v kar 126 različnih genih, vendar z največjo frekvenco v genih *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* in *C9ORF72*. Spremembe opisujemo v tem pregledu še v 13 drugih genih, ki so pogosteje vpleteni v razvoj bolezni. Za ALS obstaja tudi hipoteza o oligogenskem dedovanju bolezni, ki predvideva mutacije v dveh ali več genih hkrati. Poudarjamo tudi genetske dejavnike pri navidezno sporadični obliki bolezni ter drugih nevrodegenerativnih boleznih, ki si z ALS delijo genetske in klinične značilnosti. Ker se pri družinskih oblikah 2/3 primerov pojasni z mutacijo, pri sporadični obliki pa le okoli 11 %, so raziskave usmerjene v odkrivanje novih genov s pomočjo asociacijskih študij po celotnem genomu, ali pa v epigenetske vzroke nastanka bolezni. V Sloveniji smo nedavno zaključili prvo reprezentativno genetsko analizo bolnikov z ALS, v teku pa so tudi raziskave na področju metilacije in mikro RNA.

## Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disease characterized by degeneration of motor neurons in the cerebral cortex, brainstem and spinal cord. The disease mainly occurs in adults, typically between 50 and 60 years of age and presents with symptoms, such as muscular weakness, atrophy and later on paralysis, which lead to death due to respiratory insufficiency within 2–5 years from onset, and remains incurable. The symptoms typically start in the muscles of arms or legs (spinal onset) or bulbar muscles (bulbar onset). Most ALS cases are sporadic although about 5 % are familial. Genetic factors are involved in sporadic as well as in familial forms of the disease. Mutations have been found in 126 genes, among these with highest frequencies in *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* and *C9ORF72*. Besides mutations in those four genes we are also describing genetic changes in 13 other genes involved in the disease process. Oligogenic model has been hypothesized for ALS that considers mutations in two or more genes in one patient. We emphasize the genetic factors in a seemingly sporadic form of the disease, and in other neurodegenerative diseases that share genetic and clinical characteristics with ALS. Because about 2/3 of familial cases and only about 11 % of sporadic cases are explained by mutations, the research has been aimed at discovering new candidate genes using genome-wide association studies, and at the epigenetic causes of the disease. We have recently completed the first representative genetic analysis of patients with ALS in Slovenia, and research on methylation and microRNAs is currently in progress.

## Uvod

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je redka nevrodegenerativna bolezen<sup>1,2</sup> s povprečno incidenco 2,8/100.000 prebivalcev v Evropi in 1,8/100.000 v Severni Ameriki.<sup>3</sup> Za ALS je značilno propadanje motoričnih nevronov v cerebralnem korteksu, možganskem deblu in hrbtenjači.<sup>2</sup> Klinično in genetsko gre za heterogeno bolezen,<sup>4</sup> ki danes še ni ozdravljiva in se večinoma pojavlja v odrasli dobi med 50. in 60. letom starosti z značilnimi simptomi, kot so mišična šibkost, atrofija, kasneje pa mišična paraliza, ki privede do smrti zaradi dihalne nezadostnosti v 2–5 letih po pojavu prvih simptomov.<sup>5</sup> Pri približno 10 % bolnikov se bolezen začne pred 45. letom in pri okoli 1 % bolnikov že pred 25. letom starosti.<sup>6</sup> Tipično se simptomi ALS pričnejo pojavljati na določenem delu telesa, v zgornjih ali spodnjih udih (spinalna oblika) ali pa bulbarno.

Ideja, da so v nastanek ALS vključeni genetski dejavniki, je prvič vzniknila v letih 1850, ko so poročali o številnih družinah, v katerih je zbolelo več sorodnikov.<sup>7</sup>

Vendar pa je večina primerov ALS sporadičnih, le okrog 5 % je dednih.<sup>8</sup> Čeprav ni končnega merila za družinsko obliko bolezni, je sprejet splošni dogovor, da prisotnost bolezni pri dveh sorodnikih prvega ali drugega reda predstavlja družinsko obliko bolezni.<sup>9</sup> V študijah, ki so vključevale blizu dvesto parov dvojčkov, od katerih je bil v paru vsaj en bolnik z ALS, so ocenili prispevek dednosti na okoli 76 %, kadar so upoštevali pare dvojčkov iz sporadičnih in družinskih primerov skupaj, in na okoli 61 %, kadar so upoštevali le sporadične primere. Ta najdenja nakazujejo, da tako pri družinski obliki (FALS) kakor tudi pri sporadični obliki (SALS) na nastanek bolezni ključno vpliva genetski dejavnik.<sup>10</sup>

Številne družinske oblike ALS se dedujejo na klasičen način dedovanja po Mendlu, večinoma na avtosomno dominanten način z visoko stopnjo penetrance, čeprav so opisani tudi primeri recesivnega in na kromosom X vezanega dedovanja.<sup>11</sup> S pomočjo metodologije genetske vezave je mogoče pri družinskih oblikah bolezni ugotoviti genetske lokuse, ki se dedujejo v povezavi z bole-

znijo. Na ta način so leta 1989 odkrili prvi genetski lokus na kromosomu 21 (ALS1), ki je povezan z dominantno družinsko obliko ALS.<sup>12</sup> V tem lokusu so kasneje identificirali gen *SOD1* in številne mutacije v njem v povezavi z ALS.<sup>13</sup> Sledili so številni različni genetski pristopi za identifikacijo novih genov in mutacij, povezanih z ALS. V splošno dostopni bazi ALSod (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>) je do sedaj opisanih že 558 mutacij v 126 genih, vendar je bila velika večina teh genov povezana z boleznijo v posameznih primerih, zato jih zaenkrat lahko uvrščamo le med kandidatne gene, za katere bo morebitno potrditev potrebno pokazati z dodatnimi študijami. S številnimi raziskavami pa so že potrdili visoko stopnjo tveganja za nastanek ALS in mutacijami v manjšem številu genov, ki jih zato uvrščamo med vzročne gene za ALS.<sup>9</sup> Ti geni so mutirani tako pri družinski kakor tudi pri sporadični obliki bolezni, čeprav pri družinski obliki mnogo pogosteje. Sporadična in družinska oblika se klinično ločita le po tem, da se družinska oblika bolezni pojavi v zgodnejši starosti.<sup>14</sup> Do 10 % bolnikov je dementnih, pri skoraj 50 % vseh bolnikov pa je oškodovanost kognitivnih funkcij mogoče ugotoviti z nevropsihološkim testiranjem.<sup>15</sup>

Pri dednih oblikah se pri kar približno dveh tretjinah bolnikov mutacija, ki je vzrok za bolezen, odkrije, pri sporadičnih oblikah pa le pri okoli 11 % bolnikov.<sup>16,17</sup>

V tem preglednem članku opisujemo 17 glavnih genov, vpletenih v razvoj ALS, med katerimi pa so pri ALS najpogosteje mutirani *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* in *C9ORF72*, naštetih po zaporedju njihovega odkrivanja. Poudarili bomo hipotezo o oligogenski osnovi bolezni, povezavo med genotipom in fenotipom, genetske dejavnike pri navidezno sporadični obliki ALS in drugih nevrodegenerativnih boleznih, ki si z ALS delijo določene genetske in klinične značilnosti, pa tudi epigenetske dejavnike, ki vplivajo na patofiziologijo ALS.

## Glavni udeležni geni

Geni, za katere menimo, da povzročajo tipično obliko ALS, so *SOD1*,<sup>13</sup> *TARDBP*<sup>18,19</sup> in *FUS*.<sup>20,21</sup> Drugi, redkeje udeleženi geni,



med katerimi so nekatere povezali tudi z drugimi neurodegenerativnimi boleznimi, pa so še geni *OPTN*,<sup>22</sup> *VCP*,<sup>23-25</sup> *SQSTM1*,<sup>26</sup> *FIG4*,<sup>27</sup> *ATXN2*,<sup>28</sup> *DAO*,<sup>29</sup> *SPG11*,<sup>30</sup> *PFN1*,<sup>31</sup> *VAPB*,<sup>32</sup> *ALS2*,<sup>33</sup> *SETX*<sup>34</sup> in *ANG*.<sup>35</sup> Hkrati pa so lahko nekateri za ALS značilni geni odgovorni za kombinacijo ALS-FTD ali samo za FTD.<sup>8</sup> Takšna sta gena *UBQLN1*<sup>11</sup> in *C9ORF72*.<sup>25,36</sup> Odkritje vpletenosti slednjega je leta 2011 predstavljalo novo prelomnico v raziskovalnih odkritjih, saj spada glede na dosedanja spoznanja med najpogostejše genetske vzroke za razvoj te bolezni. Dodatno je tudi utrdilo domneve, da patogeneza ALS poteka po več različnih genetskih in molekularnih poteh.<sup>37</sup>

### **SOD1 (superoksid dismutaza 1)**

Identificiranje gena *SOD1* kot prvega z ALS povezanega gena je pred dobrimi dvajsetimi leti sprožila vpogled v razumevanje patogeneze ALS.<sup>13</sup> Odtlej so v tem genu našli več kot 180 različnih mutacij, vendar pa dokazi o njihovi patogenosti obstajajo za le nekaj od njih.<sup>38</sup> Populacijske študije kažejo, da so mutacije v tem genu vzrok za približno 20 % dednih oblik in 3 % sporadičnih primerov ALS<sup>2</sup> in so prisotne v vseh 5 eksonih gena.<sup>39</sup> Protein *SOD1* je konstitutivno in ubikvitarno izražen v vseh celicah.<sup>40</sup> Gre za močno ohranjen citoplazemski protein, ki kodira Cu/Zn superoksid dismutazo.<sup>39</sup> Mutacije v genu *SOD1* lahko povzročijo poškodbe nevronov zaradi akumuliranja toksičnih produktov, kar privede do hitre celične smrti.<sup>4</sup> Fenotipska heterogenost je velika, mutacija D90A je recesivna in bolniki, ki so homozigoti za to mutacijo, so manj prizadeti. Preživetje običajno preseže 10 let.<sup>41</sup> Na drugi strani pa je mutacija A4V povezana z dominantno, agresivno potekajočo boleznijo, ki se konča s smrtjo že v 1 letu.<sup>42</sup> Kognitivna prizadetost je redka, čeprav se lahko pojavi v poznih stadijih bolezni.<sup>43</sup> Patologija bolezni ALS, ki jo povzročijo mutacije v genu *SOD1*, je drugačna od vseh ostalih tipov bolezni v tem, da ni prisotne patologije TDP-43 in/ali *FUS*.<sup>44</sup>

### **TARDBP (TAR DNA-vezavni protein)**

*TARDBP* kodira protein TDP-43, ki je pretežno jedrni ribonukleoprotein, ki uravnava transkripcijo, alternativno izrezovanje in stabilnost RNA.<sup>19</sup> Pomembno vlogo igra pri miRNA procesiranju in biogenezi.<sup>45</sup> Izraža se v vseh celicah in se lahko veže na DNA ali RNA.<sup>19</sup> Zmanjšanje količine proteina TDP-43 spremeni raven več kot 600 mRNA, med njimi tudi drugih z ALS povezanih genov, kot sta *FUS* in progranulin, ter številnih drugih genov, vključenih v prenos signalov, vnetne procese in celični obrambni sistem.<sup>46</sup> Leta 2006 so ugotovili, da se protein TDP-43 pri bolnikih prenese iz jedra v citoplazmo in je glavna komponenta povsod prisotnih proteinskih agregatov, ki nastajajo v citoplazmi propadajočih motoričnih nevronov tako pri ALS kot tudi pri FTD.<sup>47</sup> Izguba normalne jedrne funkcije, ki je povezana z metabolizmom RNA, ali pridobitev toksične funkcije, ki je povezana z motnjami stresnih zrc, agregacijo in akumuliranjem v citoplazmi, sta le dva od možnih mehanizmov, ki lahko privedeta do bolezni.<sup>48</sup> To so bili hkrati tudi ključni dokazi, da sta ti dve sicer dokaj različni bolezni del kontinuiranega spektra bolezni, ne pa dve popolnoma ločeni stanji, kar je nadalje neposredno vodilo tudi k odkritju mutacij v genu *TARDBP* pri dednih oblikah ALS in tudi v družinah s FTD.<sup>19,49</sup> Mutacije v genu *TARDBP* so odgovorne za približno 4 % družinske oblike ALS in manjši odstotek sporadičnih primerov.<sup>50</sup> Večina najdenih mutacij se nahaja v eksonu 6, ki kodira močno ohranjeno C-terminalno regijo,<sup>51</sup> vključeno v vezavo ribonukleoproteinov in izrezovanje RNA.<sup>48</sup> Bolniki z mutacijami v genu *TARDBP* kažejo klasičen fenotip bolezni ALS, vendar se bolezen rada pojavi prej in pogosteje s simptomi v zgornjih udih, trajanje bolezni pa je daljše kot pri sporadični obliki ALS.<sup>52</sup>

### **FUS (angl. »Fused in sarcoma«)**

Pred nekaj leti so bile kot vzrok za dedno obliko ALS odkrite še mutacije v genu *FUS*.<sup>20,21</sup> Čeprav spremembe v omenjenem genu predstavljajo vzrok le pri 4 % bolnikov, pa je vloga tega proteina pomembna že zato, ker ima strukturne in funkcionalne podob-

nosti s proteinom TDP-43. FUS je povsod izražen pretežno jedrni protein, ki je vpleten v popraviljanje DNA, uravnavanje prepisovanja, RNA izrezovanje in iznos v citoplazmo. Vlogo igra tudi pri procesiranju RNA in miRNA, pri prenosu mRNA in, podobno kot TDP-43, pri dinamiki stresnih zrc. <sup>53</sup> Večina bolnikov z mutacijami v genu *FUS* kaže klasični potek bolezni brez kognitivne prizadetosti, vendar pa se bolezenski fenotipi celo pri bolnikih z enako mutacijo lahko precej razlikujejo. <sup>54,55</sup> Mutacije v genu *FUS* se prav tako kot pri *TARDBP* večinoma nahajajo v C-terminalnem delu, ki kodira RNA-vezavno domeno. Mutacije preprečijo vstop proteina FUS v jedro ter spodbudijo tvorbo netopnih agregatov v citoplazmi prizadetih nevronov. <sup>21</sup> Značilna naj bi bila odsotnost agregatov ubikvitina in TDP-43, <sup>20,21</sup> vendar pa so novejša raziskava pokazale, da je tudi FUS lahko kolokaliziran s TDP-43. <sup>56,57</sup> Agregacija proteinov v citoplazmi nevronskih celic in spremenjen RNA metabolizem sta očitno skupna patogeneza mehanizma, vpletena pri ALS in morda tudi pri drugih neurodegenerativnih boleznih. <sup>2,20,21</sup>

### **C9ORF72**

Pri razumevanju bolezni ALS in njenih vzrokov je izrednega pomena odkritje vpletenosti gena *C9ORF72* v letu 2011. <sup>25,36</sup> V prvem intronu gena imajo zdravi posamezniki prisotnih nekaj heksanukleotidnih ponovitev GGGGCC, medtem ko imajo bolniki z ALS lahko prisotnih več sto takšnih ponovitev. <sup>25,36</sup> Omenjena ekspanzija je vzrok za bolezen pri približno 5–6 % bolnikov s sporadično obliko bolezni in pri kar 40 % bolnikov z dedno obliko, kar pomeni, da je ta mutacija najpogostejši vzrok za bolezen tako pri družinskih kot tudi pri sporadičnih primerih. <sup>25,58</sup>

Večina bolnikov z ALS, ki imajo mutacijo v *C9ORF72*, se klinično razlikuje od ostalih oblik. Pogostejši je bulbarni začetek bolezni (40 %) kot pri ostalih (25 %), kognitivne težave, predvsem frontotemporalna demenca (FTD), ki se pojavijo pri skoraj polovici bolnikov (pri ostalih oblikah le v 10 %), <sup>50,59</sup> lahko pa izražajo tudi parkinsonizem ali

psihiatrične simptome, kot so psihoze in nagnjenost k samomoru. <sup>59,60</sup>

Mehanizem razvoja bolezni ni popolnoma pojasnjen. Neurodegeneracija naj bi bila posledica nastanka toksičnega produkta ali pa protein zaradi mutacije izgubi svojo funkcijo. Delna haploinsuficienca bi lahko bila vzrok, saj naj bi intronske ekspanzije povzročile izgubo enega ali vseh alternativno izrezanih transkriptov *C9ORF72*. <sup>25,36</sup> Nastajanje RNA vključkov znotraj celičnega jedra pa nakazuje, da zaradi te mutacije prihaja do napake pri izrezovanju RNA. <sup>61</sup> Najverjetneje je v patogenezo *C9ORF72* vpletenih več mehanizmov.

## **Ostali geni, ki so pogosteje mutirani v povezavi z ALS**

### **SETX (Senataksin)**

Mutacije v genu *SETX* so povezali z avtosomalno-dominantno zgodnjo obliko ALS. Pojavi se že v otroštvu ali puberteti, napreduje počasi, zanj pa je značilna šibkost udov zaradi obsežnega propadanja mišic. Dihalno in bulbarno mišičje ponavadi ni prizadeto. <sup>34</sup> Gen *SETX* kodira DNA/RNA helikazo, ki je vključena v repliciranje DNA. Mutirani senataksin inducira okvarjene nevrotoksične strukture DNA in hibride DNA-RNA. <sup>62</sup>

### **UBQLN2 (Ubikvilin 2)**

Mutacije v genu *UBQLN2* so najprej odkrili v povezavi z dominantno dedno, na X-vezano obliko ALS in ALS-FTD <sup>11</sup> in so vzrok za bolezen pri približno 2 % bolnikov s FALS. Bolezen se lahko pojavi zgodaj, v pozni najstniški dobi, ali šele pri 70. letu starosti. Gen je zanimiv predvsem zaradi svoje vpletenosti v ubikvitinsko pot, saj je spremenjeni proces ubikvitinacije dokaj značilen za patološke proteinske vključke pri ALS. <sup>11</sup> Ubikvitinske vključke so dokazali v hrbtenjači bolnikov z ALS in ALS/FTD, pri katerih so našli mutacije v genu *UBQLN2*. Ti vključki pogosto vsebujejo tudi proteina TDP-43 in/ali FUS. Poleg tega pa so neobičajno patologijo *UBQLN2* opazili tudi pri bolnikih s sporadično obliko ALS in tistih, ki

imajo mutacijo v genu *FUS*.<sup>11,63</sup> Ti podatki nakazujejo, da je UBQLN2 pogosto tudi posredno vpleten v patogenezo ALS.

### VAPB (Z vezikli povezan membranski protein B)

Mutacije v genu *VAPB* povzročajo nekatere oblike ALS, kot je na primer ALS v kombinaciji s tremorjem, ali pa ALS s hitrim potekom bolezni.<sup>32</sup> V povezavi z boleznijo so znane tri mutacije, od katerih je najpogostejša mutacija p.Pro56Ser. Protein VAPB se povezuje z znotrajceličnimi membranami, kot je membrana endoplazemskega retikuluma, uravnava pa tudi prenos in sekrecijo med endoplazmatskim retikulumom in Golgijevim aparatom.<sup>32</sup> Mutirani VAPB povzročijo nastanek citozolnih agregatov in s tem poveča možnost nastanka ER stresa,<sup>64</sup> vključen pa je tudi v glutamatno nevrotoksičnost preko epinefrinske receptorske poti.<sup>65</sup>

### ATXN2 (ataksin-2)

Ekspanzije ponovitev CAG v genu *ATXN2*, ki kodira poliglutaminski trakt ataksina-2, so povezane s povečanim tveganjem za nastanek bolezni ALS. Normalno število ponovitev je 22 ali 23. Več kot 34 ponovitev CAG povzročijo spinocerebelarno ataksijo tipa 2 (SCA2); s približno 5 % FALS in SALS skupaj pa so povezane ekspanzije v območju med 27 in 33 ponovitev<sup>28</sup>. Nedavno so dokazali, da je število ponovitev 29–32 še posebej statistično značilno povezano z boleznijo ALS.<sup>66</sup> Patološke analize so pokazale, da je ataksin-2 del citoplazemskih agregatov v nevronih hrbtenjače pri bolnikih z ALS.<sup>28</sup> Povečano izražanje ataksina-2 povleče mutirana TDP-43 in *FUS* v citoplazemske stresne granule, poveča fragmentacijo Golgijevega aparata in sproži mitohondrijsko inducirano apoptozo.<sup>67</sup>

### OPTN (Optinevrin)

Leta 2010 so v genu *OPTN* našli 3 mutacije, povezane z avtosomno recisivno obliko ALS na Japonskem.<sup>22</sup> Kasneje so pri evropski in japonski populaciji odkrili še nekaj mutacij. Kot vzrok za bolezen pa ostajajo spremembe v tem genu dokaj redke, pred-

vsem v evropski populaciji. Z *OPTN* povezana oblika bolezni se običajno pokaže s prizadetostjo spodnjih udov in odsotnostjo FTD pri starosti 25–70 let.<sup>50,68</sup> Optinevrin je vključen v številne celične procese, kot so uravnavanje prehodov skozi membrano, sekrecija proteinov, delitev celice, obramba celice pred patogeni.<sup>69</sup> Mutacije v genu *OPTN* so odkrili tudi v povezavi z drugimi bolezenskimi fenotipi, kot so glavkomi<sup>70,71</sup> in Pagetova bolezen kosti.<sup>72</sup> Optinevrinske vključke so določili v patoloških strukturah, povezanih z ALS, kakor tudi v povezavi z drugimi nevrodegenerativnimi boleznimi, kot so Parkinsonova, Alzheimerjeva in Creutzfeldt-Jakobova bolezen.<sup>22,71</sup>

### VCP (Valozin-vsebujoči protein)

S sekvenciranjem eksoma so odkrili mutacije v genu *VCP* pri avtosomno-dominantni obliki ALS. Mutacije v *VCP* povzročajo 1–2 % dednih oblik in manj kot 1 % sporadičnih oblik ALS.<sup>23,73</sup> Ta gen je bil že prej poznan v povezavi s FTD, miopatijo in Pagetovo boleznijo kosti.<sup>74</sup> Bolniki z mutacijo v tem genu izražajo različne fenotipe, razlikujejo se celo tisti z enakimi mutacijami.<sup>75</sup> *VCP* je ATPaza, vključena v uravnavanje več različnih celičnih procesov, kot so: sistem ubikvitin-proteasom, avtofagija, endosomno sortiranje, uravnavanje degradacije proteinov na zunanji mitohondrijski membrani in s kromatinom povezani procesi.<sup>76</sup> V prizadetih nevronih bolnikov z mutacijo v genu *VCP* so našli za TDP-43 pozitivne ubikvitinirane citoplazemske vključke.<sup>23</sup>

### PFN1 (Profilin 1)

Leta 2012 so pri bolnikih z avtosomno-dominantno dedno obliko ALS našli mutacijo v genu *PFN1*, ki je segregirala z boleznijo v več družinah z ALS.<sup>31</sup> V omenjenem genu so znane štiri mutacije,<sup>31</sup> vendar pa se redko pojavljajo kot vzrok za bolezen ALS, saj so nedavne študije na številnih populacijah ALS in FTD bolnikov pokazale, da mutacije v tem genu verjetno niso vzrok za nevrodegeneracijo.<sup>77</sup> Kljub temu pa odkritje tega gena v povezavi z boleznijo kaže na morda nov mehanizem pri patogenezi ALS, ki vključuje spremembe v dinamiki aktinske

poti in zato motnjo citoskeletne arhitekture nevronov.

### ALS2 (Alzin)

Mutacije v genu *ALS2* so povezane z recesivno mladostniško obliko ALS, primarno lateralno sklerozo (PLS) in dedno spastično paraplegijo.<sup>33,78</sup> Izguba funkcionalnega proteina *ALS2* je najverjetneje povezana z nevrotoksičnostjo. Protein *ALS2* medsebojno deluje z mutiranim proteinom *SOD1* in tako poveča toksičnost zaradi reaktivnih kisikovih zvrsti.<sup>79</sup> Utišanje gena *ALS2* privede do znižanja hitrosti rasti motoričnih nevronov in skrajšanja njihove življenjske dobe.<sup>80</sup>

### SPG11 (Spataksin)

Klinično prekrivanje med ALS in dedno spastično paraplegijo je vodilo do odkritja mutacij v genu *SPG11* pri redki obliki avtosomno-recesivne zgodnje oblike ALS.<sup>30</sup> Zanj je značilno počasno napredovanje bolezni in dolgo preživetje. Večina bolnikov ima bulbarne simptome bolezni brez kognitivnih pomankljivosti.<sup>30</sup> Fiziološka funkcija spataksina še ni pojasnjena.

### ANG (Angiogenin)

Mutacije v genu *ANG* se pojavljajo pri približno 0,5 % bolnikov z ALS in v enakem odstotku pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.<sup>81</sup> Bolezen se pri 60 % bolnikov ALS z mutacijo v tem genu prične bulbarno.<sup>35</sup> Protein *ANG* spada v družino pankreatične

**Tabela 1:** Geni, ki so udeleženi pri nastanku bolezni ALS (prirejeno po Su in sod. 2014,<sup>84</sup>)

Gen	Funkcija	Fenotip	Epidemiologija	Referenca
<i>ALS2</i>	celični transport*	j-ALS, PLS, HSP	<1 % FALS	33
<i>ANG</i>	metabolizem RNA	ALS, PD	<1 % ALS	35
<i>ATXN2</i>	metabolizem RNA*	ALS, SCA2	ni podatkov	28
<i>C9ORF72</i>	metabolizem RNA*	ALS, FTD	40 % FALS, 5–6 % SALS	36
<i>DAO</i>	glutamatergično signaliziranje	ALS	<1 % FALS	29
<i>FIG4</i>	metabolizem proteinov*	ALS, PLS, CMT	2 % ALS	83
<i>FUS</i>	metabolizem DNA/RNA	ALS, j-ALS, FTD	5 % FALS, <1 % SALS	21
<i>OPTN</i>	metabolizem proteinov	ALS	<1 % FALS	22
<i>PFN1</i>	rast aksonov	ALS	<1 % FALS	31
<i>SETX</i>	metabolizem DNA/RNA	j-ALS	<1 % FALS	34
<i>SOD1</i>	preprečevanje poškodb zaradi kisikovih zvrsti	ALS, FTD, PMA	20 % FALS, 3 % SALS	13
<i>SPG11</i>	funkcija pri zorenju nevronov*	j-ALS, HSP	ni podatkov	30
<i>SQSTM1</i>	metabolizem proteinov	ALS, FTD, IBMPFD	<2 % ALS	82
<i>TARDBP</i>	metabolizem DNA/RNA	ALS, FTD	3 % FALS, 2 % SALS	19
<i>UBQLN2</i>	metabolizem proteinov	ALS, FTD	<2 % FALS	11
<i>VAPB</i>	celični transport	ALS, PMA	<1 % FALS	32
<i>VCP</i>	metabolizem proteinov	ALS, FTD, IBMPFD	1–2 % FALS	23

Legenda: ALS – amiotrofična lateralna skleroz; FALS – dedna oblika ALS; FTD – frontotemporalna demenca; j – mladostniška oblika ALS; HSP – dedna spastična paraplegija; PD – Parkinsonova bolezen; PLS – primarna lateralna skleroz; PMA – progresivna mišična atrofija; SALS – sporadična oblika ALS; IBMPFD – miopatija z inkluzijskimi telesci, Pagetova bolezen in frontotemporalna demenca; SCA2 – spinocerebralna ataksija; CMT – Charcot-Marie-Tooth  
\*predvidena funkcija

ribonukleaze A (RNAza A). Pri bolnikih z ALS, ki imajo mutacijo v tem genu, so opazili izgubo RNAzne aktivnosti. Mutiran gen naj bi torej povzročal bolezen zaradi izgube funkcije endogenega angiogenina.

### SQSTM1 (Sekvestosom 1)

Glavni patogeni protein, ki se nalaga pri nevrodegeneraciji, je p62, ki ga kodira gen *SQSTM1*. Znano je, da mutacije v tem genu povzročijo Pagetovo bolezen kosti,<sup>82</sup> mutirani *SQSTM1* pa so kasneje določili tudi v približno 1 % bolnikov z ALS.<sup>26</sup> P62 uravnava vezavo ubikvitina in aktiviranje signaliziranja jedrnega dejavnika kappa-B.<sup>82</sup>

### FIG4 (Fig4 fosfoinozitol 5-fosfataza)

Mutacija v genu *FIG4* je vzrok za bolezen Charcot-Marie-Tooth tipa 4J. Gre za avtosomalno recesivno motorično in senzorno nevropatijo.<sup>83</sup> Kasneje pa so mutacije v tem genu povezali tudi z avtosomno-dominantno dedno obliko ALS in sporadično obliko ALS. Mutacije so našli pri 2 % evropske populacije z ALS in primarno lateralno sklerozo (PLS).<sup>27</sup>

### DAO (D-aminokislinska oksidaza)

Nekaj mutacij so odkrili v genu *DAO*. Mutacija R199W povzroča avtosomno-dominantno dedno obliko ALS. Ko se mutacija izraža v nevronskih celičnih linijah, pride do zmanjšane viabilnosti celic, hkrati pa spodbuja tvorbo ubikvitiniranih agregatov.<sup>29</sup>

Tabela 1 povezuje pri bolezni ALS najpogostejše mutirane gene z njihovo fiziološko funkcijo, fenotipom bolezni in epidemiologijo.

## Asociacijske študije po celotnem genomu – GWAS (angl. Genome-Wide Association Studies)

Pri pristopu GWAS se pregleda celotni genom, da bi identificirali skupne alele, ki imajo nizko penetranco. Primerjajo se frekvence alelov številnih skupnih polimorfizmov posameznega nukleotida – SNP (angl.

Single Nucleotide Polymorphism) med veliko skupino bolnikov in zdravo populacijo. Rezultat takšnih študij je nabor kandidatnih genov, ki jih lahko potrdimo npr. s sekvenciranjem. Študije GWAS so pomembno orodje v genetiki, saj omogočajo vpogled v arhitekturo alelov pri kompleksnih boleznih. Na primeru bolezni ALS je bilo narejenih že kar nekaj takšnih študij. Nekateri od kandidatnih genov pa so *FLJ1098675*, *ITPR2*, *DPP6*, *ELP3* in *UNC13*.<sup>9</sup> Vendar pa zaenkrat pri bolnikih še niso uspeli dokazati nobenih pomembnih sprememb v teh genih.<sup>24</sup> Pri heterogenih boleznih, kot je ALS, to ni presenetljivo, saj se verjetno skupni SNP ne pojavljajo dovolj pogosto, da bi lahko potrdili povezavo z boleznijo.<sup>9</sup> Vendar pa je bilo s pomočjo GWAS potrjeno z ALS povezano področje na kromosomu 9p21, kar je vodilo do odkritja ekspanzije heksanukleotidne ponovitve v genu *C9ORF72*, najpogostejše doslej poznane genetske okvare, povezane z ALS.<sup>25,36</sup> Pred kratkim pa so z obsežno GWAS metaanalizo določili še en nov z ALS povezani lokus na kromosomu 17q11.<sup>85</sup>

## Oligogenska hipoteza dedovanja pri ALS

Po oligogenskem modelu so za nastanek bolezni potrebne mutacije v dveh ali več genih hkrati. V zadnjem času so v več študijah poročali o odkritju mutacij v več kot enem z ALS povezanim genom pri bolnikih z ALS. Ponavadi gre za ekspanzijo ponovitev v genu *C9ORF72* in še eno mutacijo v enem od naslednjih genov: *GRN*, *ANG*, *DAO*, *MAPT*, *TARDBP*, *OPTN*, *UBQLN2*, *VAPB*, *SOD1* ali *FUS*. Poleg mutacije v genu *ANG* pa so odkrili tudi mutacijo v genu *SOD1*, *FUS* ali *TARDBP*. Ti izsledki nakazujejo na morebitni oligogenski model razvoja bolezni ALS.<sup>9</sup>

Vendar obstaja tudi več drugih možnih predpostavk, namreč da ena od mutacij ni patogena, ali da je ena od mutacij primarna, druga mutacija pa le vpliva na začetek pojava bolezni, njene simptome in napredovanje ali pa celo, da med mutacijami ni nobene medsebojne genetske interakcije.<sup>9</sup> Za potrditev oligogenskega modela v povezavi z ALS bo potrebno narediti obširne študije po

celotnem genomu na velikem številu bolnikov.<sup>17</sup>

## Genetsko in fenotipsko prekrivanje FALS, SALS in drugih bolezni

Odkritje, da so konstitutivne spremembe v genu *C9ORF72* odgovorne za sorazmerno velik delež sporadičnih primerov ALS, je vodilo do spoznanja, da je genetska komponenta ključna za nastanek vseh oblik bolezni ALS, družinskih in sporadičnih, in da vplivi okolja verjetno le dodajo svoj prispevek k posameznikom, genetsko dovzetnim za bolezen.<sup>17</sup>

Čim več odkrijemo o genetiki ALS, s tem bolj kompleksnimi fenotipi jo lahko povežemo. Klinična opažanja, da se bolezen ALS in FTD prekrivata v nekaterih simptomih, so se potrdila tudi na genetski ravni z napakami v skupnih genih, kot so *C9ORF72*, *FUS*, *SOD1*, *TARDBP* (Tabela 1). Poleg tega pa se ALS vsaj v nekaterih primerih, kadar so prisotne napake v genih *VCP* in *SQSTM1*, izraža ne samo v centralnem živčnem sistemu, ampak so prizadeta tudi tkiva mišic in kosti. Po drugi strani pa so geni, ki so vključeni v druge bolezni motoričnih nevronov, kot sta bolezen Charcot-Marie-Tooth in dnevna spastična paraplegija, povezani tudi z ALS (Tabela 1). Razširitev poliglutaminskih ponovitev v kodirajočem področju gena *ATXN2* povzroči eno od oblik spinocerebralne ataksije (SCA2), ki si z ALS deli določene klinične pa tudi genetske značilnosti, saj razširjene poliglutaminske ponovitve v genu *ATXN2* povečajo dovzetnost za nastanek ALS.<sup>28</sup> Gen *ANG* pa je vključen tako v patogenezo ALS kakor tudi Parkinsonove bolezni<sup>81</sup> (Tabela 1).

## Epigenetski dejavniki z vplivom na ALS

Na ALS patofiziologijo lahko vplivajo tudi epigenetski dejavniki. Epigenetski dejavniki so dejavniki, ki vplivajo na izražanje genov neodvisno od zaporedja DNA. Najbolj znan epigenetski mehanizem je metilacija DNA, ki vpliva (zavira) na transkripcijo

in tako zmanjša ali celo prepreči izražanje gena.<sup>86</sup> Na bolnikih z ALS je bilo narejenih nekaj raziskav, ki kažejo na spremenjene vzorce metilacije DNA. Pride do povečanega izražanja DNA-metil transferaz (Dnmt), ki so sicer nujne za normalen razvoj živčnega sistema in tako do povečane metilacije DNA, kar lahko vodi v apoptozo motoričnih nevronov.<sup>87</sup> Spremenjene vzorce metilacije v genih, ki uravnavajo ravni kalcija, ekzitotoksičnost, oksidativni stres, vnetje živcev, razvoj možganov, življenjsko dobo celic in apoptozo pa so dokazali tudi v možganih bolnikov ALS po smrti.<sup>88,89</sup> Xi in sodelavci v nedavni raziskavi poročajo o hipermetilaciji otoka CpG pred ponovitvami GGGGCC v prvem intronu gena *C9ORF72*. Pokazali so, da je hipermetilacija te regije povezana s pojavom ekspanzije heksanukleotidnih ponovitev. Višja stopnja metilacije pomeni tudi krajše preživetje bolnikov od začetka simptomov bolezni ALS.<sup>90</sup>

Izražanje genov pa preko epigenetskih mehanizmov uravnavajo tudi mikroRNA (miRNA). Buratti in sod. so utišali gen *TDP-43* in opazovali, kakšne so spremembe v populaciji miRNA v celicah. Prišlo je do povečanega izražanja miR-663 in zmanjšanega izražanja let-7b. Obe miRNA se neposredno vežeta na TDP-43. Jedrni kompleks Drosha je eden glavnih encimov, ki so udeleženi pri biogenezi miRNA. Vplivi TDP-43 na miRNA populacijo so zanimivi tudi zaradi prejšnjih ugotovitev, da je TDP-43 komponenta kompleksa Drosha in tudi zaradi vedno večje vloge miRNA izražanja pri mnogih neurodegenerativnih boleznih.<sup>91</sup> Pred kratkim pa je bila objavljena študija, v kateri so preučevali profile miRNA v serumu bolnikov z družinsko obliko bolezni ALS. Ugotovili so, da je profil miRNA homogen ne glede na to, v katerem genu ima bolnik prisotno mutacijo. Zaznali so kar 24 miRNA z zmanjšanim izražanjem celo pri osebah, ki imajo mutacijo, vendar še ne kažejo simptomov bolezni. Izsledki te študije nakazujejo, da obstajajo povezave med različnimi geni, ki so mutirani v povezavi z ALS, in da so ti skupni imenovalci tudi molekule miRNA.<sup>92</sup>

## Zaključek

Od odkritja prvega gena, povezanega z ALS pred 20 leti, se je znanje močno poglobilo in področje genomike bo verjetno tudi v prihodnosti najpomembnejše pri odkrivanju neznanega v povezavi z ALS. Sekvenciranje genoma bolnikov bo dalo še podrobnejši vpogled v genetsko arhitekturo ALS, ko bodo odkrite redke variante in bo možno raziskovati vpliv nekodirajočih in medgen-

skih regij na degeneracijo motoričnih nevronov. Veliko obetajo tudi raziskave epigenetskih procesov. V kombinaciji z genetskim zdravljenjem je upati, da bodo v prihodnjih 20 letih zdajšnja teoretična znanja o bolezni postala učinkovita terapijska dejstva.

V Sloveniji smo nedavno zaključili prvo genetsko analizo bolnikov z ALS,<sup>93</sup> v teku pa so tudi epigenetske raziskave, predvsem metilacije in mikroRNA.

## Literatura

1. Wijesekera, L.C. & Leigh, P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 3.
2. Colombrita, C. RNA-binding proteins and RNA metabolism: a new scenario in the pathogenesis of Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol* 2011; 149: 83–99.
3. Chio, A. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41: 118–30.
4. Bocci, T. et al. Differential motor neuron impairment and axonal regeneration in sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations: lessons from neurophysiology. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 9203–15.
5. Kabashi, E. et al. FUS and TARDBP but not SOD1 interact in genetic models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002214.
6. Logroscino, G. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385–90.
7. Strong, M.J., Hudson, A.J. & Alvard, W.G. Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850–1989: a statistical analysis of the world literature. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 45–58.
8. Byrne, S. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 623–7.
9. Leblond, C.S., Kaneb, H.M., Dion, P.A. & Rouleau, G.A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262:91–101
10. Aaltonen, L.A. et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812–6.
11. Deng, H.X. et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* 2011; 477: 211–5.
12. Siddique, T. et al. Linkage analysis in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 919–25.
13. Rosen, D.R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 364: 362.
14. Li, T.M., Alberman, E. & Swash, M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 778–84.
15. Liscic, R.M., Grinberg, L.T., Zidar, J., Gitcho, M.A. & Cairns, N.J. ALS and FTLD: two faces of TDP-43 proteinopathy. *Eur J Neurol* 2008; 15: 772–80.
16. Andersen, P.M. & Al-Chalabi, A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 603–15.
17. Renton, A.E., Chio, A. & Traynor, B.J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014; 17: 17–23.
18. Kabashi, E. et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 572–4.
19. Sreedharan, J. et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008; 319: 1668–72.
20. Kwiatkowski, T.J. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323: 1205–8.
21. Vance, C. et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009; 323: 1208–11.
22. Maruyama, H. et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010; 465: 223–6.
23. Johnson, J.O. et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010; 68: 857–64.
24. Koppers, M. et al. Screening for rare variants in the coding region of ALS-associated genes at 9p21.2 and 19p13.3. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 1518.e5–7.
25. DeJesus-Hernandez, M. et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
26. Fecto, F. et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1440–6.
27. Chow, C.Y. et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 85–8.
28. Elden, A.C. et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010; 466: 1069–75.
29. Mitchell, J. et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis is associated with a mutation in D-amino acid oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7556–61.
30. Orlandaccio, A. et al. SPATACIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2010; 133: 591–8.
31. Wu, C.H. et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2012; 488: 499–503.

32. Nishimura, A.L. et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 822–3.
33. Yang, Y. et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001; 29: 160–5.
34. Chen, Y.Z. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1128–35.
35. Greenway, M.J. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006; 38: 411–3.
36. Renton, A.E. et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257–68.
37. Rothstein, J.D. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 65 Suppl 1: S3–9.
38. Andersen, P.M. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 37–46.
39. Ticozzi, N. Genetics of familial Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol* 2011; 149: 65–82.
40. Felbecker, A. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 572–7.
41. Andersen, P.M. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain* 1996; 119 ( Pt 4): 1153–72.
42. Cudkovicz, M.E. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41: 210–21.
43. Turner, M.R. Distinct cerebral lesions in sporadic and 'D90A' SOD1 ALS: studies with [<sup>11</sup>C]flumazenil PET. *Brain* 2005; 128: 1323–9.
44. Mackenzie, I.R. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007; 61: 427–34.
45. Ling, S.C. ALS-associated mutations in TDP-43 increase its stability and promote TDP-43 complexes with FUS/TLS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13318–23.
46. Polymenidou, M. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci* 2011; 14: 459–68.
47. Neumann, M. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130–3.
48. Buratti, E. & Baralle, F.E. The molecular links between TDP-43 dysfunction and neurodegeneration. *Adv Genet* 2009; 66: 1–34.
49. Chio, A. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal lobar dementia in 3 families with p.Ala382Thr TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2010; 67: 1002–9.
50. Chio, A. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 784–93.
51. Rutherford, N.J. Novel mutations in TARDBP (TDP-43) in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000193.
52. Wang, H.Y., Wang, I.F., Bose, J. & Shen, C.K. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. *Genomics* 2004; 83: 130–9.
53. Lagier-Tourenne, C. & Cleveland, D.W. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43. *Cell* 2009; 136: 1001–4.
54. Yan, J. Frameshift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology* 2010; 75: 807–14.
55. Hara, M. Lower motor neuron disease caused by a novel FUS/TLS gene frameshift mutation. *J Neurol* 2012; 259: 2237–9.
56. Deng, H.X. et al. FUS-immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non-SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 739–48.
57. Keller, B.A. Co-aggregation of RNA binding proteins in ALS spinal motor neurons: evidence of a common pathogenic mechanism. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 733–47.
58. Majounie, E. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 323–30.
59. Byrne, S. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 232–40.
60. Floris, G. Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype? *J Neurol* 2012; 259: 1749–51.
61. Cooper-Knock, J. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 751–64.
62. Alzu, A. et al. Senataxin associates with replication forks to protect fork integrity across RNA-polymerase-II-transcribed genes. *Cell* 2012; 151: 835–46.
63. Williams, K.L. UBQLN2/ubiquilin 2 mutation and pathology in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2527.e3–10.
64. Chen, H.J. Characterization of the properties of a novel mutation in VAPB in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 40266–81.
65. Tsuda, H. The amyotrophic lateral sclerosis 8 protein VAPB is cleaved, secreted, and acts as a ligand for Eph receptors. *Cell* 2008; 133: 963–77.
66. Daoud, H. Association of long ATXN2 CAG repeat sizes with increased risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 739–42.
67. Farg, M.A. Ataxin-2 interacts with FUS and intermediate-length polyglutamine expansions enhance FUS-related pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 717–28.
68. Del Bo, R. Novel optineurin mutations in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1239–43.



69. Kachaner, D., Genin, P., Laplantine, E. & Weil, R. Toward an integrative view of Optineurin functions. *Cell Cycle* 2012; 11: 2808–18.
70. Rezaie, T. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295: 1077–9.
71. Osawa, T. Optineurin in neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2011; 31: 569–74.
72. Albagha, O.M. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010; 42: 520–4.
73. Koppers, M. VCP mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 837.e7–13.
74. Watts, G.D. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004; 36: 377–81.
75. Rohrer, J.D. A novel exon 2 I27V VCP variant is associated with dissimilar clinical syndromes. *J Neurol* 2011; 258: 1494–6.
76. Meyer, H., Bug, M. & Bremer, S. Emerging functions of the VCP/p97 AAA-ATPase in the ubiquitin system. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 117–23.
77. Lattante, S., Le Ber, I., Camuzat, A., Brice, A. & Kabashi, E. Mutations in the PFN1 gene are not a common cause in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration in France. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 1709.e1–2.
78. Chandran, J., Ding, J. & Cai, H. Alsin and the molecular pathways of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurobiol* 2007; 36: 224–31.
79. Kanekura, K. Alsin, the product of ALS2 gene, suppresses SOD1 mutant neurotoxicity through RhoGEF domain by interacting with SOD1 mutants. *J Biol Chem* 2004; 279: 19247–56.
80. Jacquier, A. Alsin/Rac1 signaling controls survival and growth of spinal motoneurons. *Ann Neurol* 2006; 60: 105–17.
81. van Es, M.A. Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70: 964–73.
82. Laurin, N., Brown, J.P., Morissette, J. & Raymond, V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1582–8.
83. Chow, C.Y. et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68–72.
84. Su, X.W., Broach, J.R., Connor, J.R., Gerhard, G.S. & Simmons, Z. Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical practice and research. *Muscle Nerve* 2014; 49: 786–803.
85. Fogh, I. A genome-wide association meta-analysis identifies a novel locus at 17q11.2 associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 2220–31.
86. Urduinguio, R.G., Sanchez-Mut, J.V. & Esteller, M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1056–72.
87. Chestnut, B.A. Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation. *J Neurosci* 2011; 31: 16619–36.
88. Morahan, J.M., Yu, B., Trent, R.J. & Pamphlett, R. A genome-wide analysis of brain DNA methylation identifies new candidate genes for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 418–29.
89. Figueroa-Romero, C. Identification of epigenetically altered genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012; 7: e52672.
90. Xi, Z. Hypermethylation of the CpG Island Near the GC Repeat in ALS with a C9orf72 Expansion. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 981–9.
91. Buratti, E. Nuclear factor TDP-43 can affect selected microRNA levels. *FEBS J* 2010; 277: 2268–81.
92. Freischmidt, A. Serum microRNAs in patients with genetic amyotrophic lateral sclerosis and pre-manifest mutation carriers. *Brain* 2014; 137: 2938–50.
93. Vrabec, K. Genetic analysis of amyotrophic lateral sclerosis in the Slovenian population. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1601.e17–20.

# Presaditev trebušne slinavke

## Pancreas transplantation

Damjan Kovač,<sup>1</sup> Marjeta Tomažič,<sup>2</sup> Aleš Tomažič<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna klinika, Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana

<sup>2</sup> Interna klinika, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

<sup>3</sup> Kirurška klinika, Klinični oodelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

### Korespondenca/

#### Correspondence:

izr. prof. Damjan Kovač,  
dr. med.  
e: damjan.kovac@guest.arnes.si

### Ključne besede:

presaditev;  
transplantacija; trebušna  
slinavka; ledvica;  
sladkorna bolezen

### Key words:

transplantation;  
pancreas; kidney;  
diabetes mellitus

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 628–41

Prispelo: 30. dec. 2014,  
Sprejeto: 14. jul. 2015

### Izvleček

S presaditvijo trebušne slinavke nadomestimo endokrino funkcijo trebušne slinavke, vzpostavimo normoglikemijo, preprečimo napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni in bolniku podaljšamo življenje. Najpogostejša indikacija za presaditev slinavke je sladkorna bolezen tipa 1 z ledvično odpovedjo, pri kateri se opravi sočasna presaditev obeh organov (okoli 72 % vseh presaditev), ali pa se trebušna slinavka presadi bolniku z že presajeno ledvico. V zadnjih letih presajajo trebušno slinavko tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno bolezenijo tipa 2 (okoli 7 % presaditev). Presaditev samo trebušne slinavke pred ledvično odpovedjo je zaradi ozkih indikacij redek poseg. Možni zapleti presaditve so tromboza pankreatične vene ali arterije, okužbe v trebušni votlini, pankreatitis, pankreatična psevdocista ali fistula, zaradi česar je pri 25–50 % potrebna ponovna laparotomija. S sodobno imunosupresijo se je preživetje presajenih trebušnih slinavk izrazilo izboljšalo; 5-letno preživetje znaša pri sočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke okoli 70 %. Tudi ob upoštevanju morebitnih zapletov se večina avtorjev strinja, da sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice poleg značilnega podaljšanja življenja pomembno izboljša tudi kakovost življenja bolnikov.

### Abstract

The transplantation of the pancreas replaces endocrine function of the pancreas, establishes normoglycemia, prevents the progression of chronic diabetic complications and prolongs the patient's life. The most common indication for transplantation is type 1 diabetes with renal failure, in which the transplantation of both organs is performed simultaneously (approximately 72 % of all transplants) or the transplantation of the pancreas in a patient that already had a kidney transplant. In recent years, the pancreas is also transplanted in selected patients with type 2 diabetes mellitus (approximately 7 % of the transplants). Pancreas-only transplants performed before renal failure are very rare due to narrow indications. Possible complications of transplantation are pancreatic vein or arterial thrombosis, intra-abdominal infections, pancreatitis, pancreatic pseudocyst or fistula, which require relaparotomy in 25–50 % of cases. With up-to-date immunosuppression, the survival rate of pancreas transplants has markedly improved; the five-year survival for simultaneous kidney and pancreas transplantation is around 70 %. Even taking into account the possible complications, most authors agree that the simultaneous transplantation of the pancreas and kidney significantly improves the quality of the patient's life in addition to prolonging life expectancy.

## Uvod

Kljub intenzivirani insulinski terapiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ne moremo preprečiti nastanka kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Presaditev trebušne slinavke je danes metoda izbire, s katero nadomestimo endokrino funkcijo trebušne slinavke in vzpostavimo normoglikemijo

ter preprečimo napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Prve presaditve trebušne slinavke v 60. letih prejšnjega stoletja so zaradi zahtevnosti posega spremljali številni kirurški zapleti,<sup>1</sup> zaradi pomanjkljivega poznavanja imunosupresije pa zgodnje odpovedi presadkov. Do večjega razmaha

presaditev je z napredovanjem kirurške tehnike in novimi imunosupresivnimi zdravili prišlo šele v 80. in 90. letih prejšnjega stoletja. Danes je kombinirana presaditev trebušne slinavke in ledvice zlati standard za nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.<sup>2</sup> Uspehi presaditve so primerljivi s presaditvijo ledvic in jeter. Novejša spoznanja kažejo, da je presaditev trebušne slinavke lahko uspešna tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Letno presadijo v svetu okoli 1.600 trebušnih slinavk, skupno pa je bilo do sedaj opravljenih že več kot 42.000 presaditev.<sup>3</sup>

## Indikacije za presaditev trebušne slinavke

Trebušno slinavko lahko presadimo bolniku s sladkorno boleznijo samostojno, skupaj z ledvico ali bolniku z že presajeno ledvico (Tabela 1). Najpogostejša oblika presaditve, ki zagotavlja tudi najboljše uspehe zdravljenja, je sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke od istega umrlega darovalca.

Sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke (SPK – iz *angl.* simultaneous pancreas kidney transplantation). Najpogostejša indikacija za presaditev trebušne slinavke je sladkorna bolezen tipa 1 pri bolniku z ledvično odpovedjo ali kronično ledvično boleznijo z glomerulno filtracijo manj kot 20

ml/min. V tem primeru presadimo trebušno slinavko skupaj z ledvico od istega darovalca. Do nedavnega so presaditev trebušne slinavke omejevali na bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, v zadnjih letih pa je vse več podatkov o insulinski neodvisnosti po presaditvi tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.<sup>4,5</sup> Osnovna merila za presaditev trebušne slinavke pri sladkorni bolezni tipa 2 so indeks telesne mase manj kot 30 kg/m<sup>2</sup>, potreba po insulinu manj kot 1 enota /kg/dan in insulinska odvisnost vsaj 5 let. Pri sočasni presaditvi trebušne slinavke in ledvice imajo organi najboljše dolgoročno preživetje. Preživetje bolnikov je boljše, če se poseg opravi že pred začetkom zdravljenja z dializo, kot če se opravi pri bolnikih, ki se že zdravijo z dializo.<sup>6</sup> Pri tovrstni presaditvi lahko sočasno zavrnitev obeh organov prepoznamo z zvišanjem serumske koncentracije kreatinina.

Presaditev trebušne slinavke pred ledvično odpovedjo (PTA – iz *angl.* pancreas transplant alone). Kandidati za presaditev samo trebušne slinavke s še ohranjenim ledvičnim delovanjem so bolniki, ki imajo kljub uporabi neprekinjene podkožne infuzije insulina in neprekinjenega merjenja glukoze še vedno hude hipoglikemije, ali bolniki s kliničnimi in čustvenimi težavami, ki jih ni mogoče obvladati, so pa v dovolj dobrem zdravstvenem stanju za velik kirurški poseg. Pri presaditvi samo trebušne slinavke se najbolj bojimo neugodnega učinka imunosupresivnih zdravil, predvsem kalcinevrinskih

**Tabela 1:** Indikacije za presaditev trebušne slinavke ali trebušne slinavke in ledvice (povzeto po ref. 5).

SPK	PTA	PAK
Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m <sup>2</sup> ).
Kronična ledvična bolezen z GFR < 20 ml/min ali zdravljenje z dializo.	Hudi kronični zapleti sladkorne bolezni, vendar normalno ali skoraj normalno ledvično delovanje.	Stabilno delovanje presajene ledvice.
	Pogoste in hude epizode hipoglikemije (več kot 2 hudi hipoglikemični epizodi v zadnjih 24 mesecih).	Huda hipoglikemija v zadnjih 2 letih ALI HbA <sub>1c</sub> > 53 mmol/mol ali 7 %.

ITM – indeks telesne mase; SPK – sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice; PTA – presaditev samo trebušne slinavke; PAK – presaditev trebušne slinavke bolniku s presajeno ledvico; GFR – velikost glomerulne filtracije.

inhibitorjev, na ledvice. Tovrstnih presaditev je bilo po registru IPTR (International Pancreas Transplant Registry) do sedaj opravljenih 7,7 % vseh presaditev trebušne slinavke.<sup>7</sup> Ugoden učinek normoglikemije na diabetično ledvično bolezen<sup>8</sup> je manj izrazit kakor neugoden učinek kalcinevrinskih inhibitorjev na ledvice. V prvem letu po presaditvi trebušne slinavke se lahko ledvično delovanje poslabša za 20 %.<sup>9</sup> Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 80 in 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je verjetnost, da bo prišlo v 10 letih do odpovedi ledvic, okoli 30 %, <sup>10</sup> pri bolnikih z GF manj kot 80 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> pa bo z veliko verjetnostjo pri vseh prišlo do ledvične odpovedi.<sup>11</sup> Presaditev trebušne slinavke predstavlja zaradi imunosupresije s kalcinevrinskimi inhibitorji kljub normoglikemiji večje tveganje za ledvično odpoved kakor sladkorna bolezen ob intenzivirani insulinski terapiji in je neodvisni dejavnik tveganja za ledvično odpoved.<sup>12</sup>

Presaditev trebušne slinavke po presaditvi ledvice (PAK – iz *angl.* pancreas after kidney). Ta metoda je primerna za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 in pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki že imajo presajeno ledvico ali pri katerih je prišlo do odpovedi presajene trebušne slinavke po sočasni presaditvi obeh organov. Slabost te oblike presaditve je, da ima bolnik organe dveh antigensko različnih darovalcev, kar pogosteje privede do neodvisne zavrnitve na ledvici ali trebušni slinavki. Zaradi spremljanja zavrnitve trebušne slinavke z določanjem amilaze v urinu eksokrinno izvodilo običajno anastomozirajo v sečni mehur. Dolgoročno preživetje organa je ob presaditvi trebušne slinavke po presaditvi ledvice slabše, kakor bi bilo ob sočasni presaditvi. Prednost tovrstne presaditve je, da bolniki ob presaditvi trebušne slinavke nimajo več zapletov ureditve, zato je njihovo splošno stanje glede tega boljše.<sup>13</sup> Pri tej obliki presaditve se delovanje presajene ledvice po presaditvi trebušne slinavke lahko blago poslabša, vendar je dolgoročno preživetje presajene ledvice boljše, kakor če bolnik ne prejme trebušne slinavke.<sup>14</sup> V nekaterih centrih z dolgo čakalno dobo spodbujajo pri diabetikih tipa 1 ob ledvični odpovedi čimprejšnjo presaditev ledvice živega darovalca, zaželeno pred pri-

četkom dializnega zdravljenja ali pa kmalu po pričetku in nato presaditev trebušne slinavke od umrlega darovalca, saj dolgo čakanje na kombinirano presaditev lahko poslabša dolgoročno preživetje prejemnika.<sup>15</sup>

Presaditev trebušne slinavke je možna tudi od živega darovalca. Tovrstnih presaditev je v svetu le okoli 0,5 % vseh presaditev trebušne slinavke.<sup>16</sup>

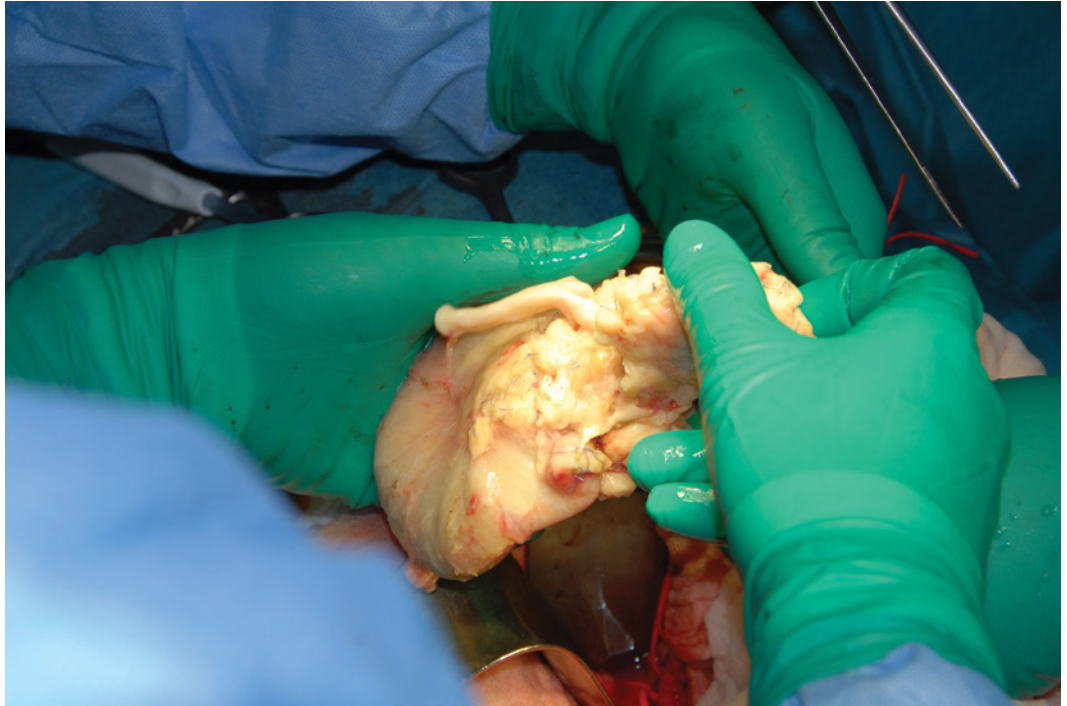
## Ocena prejemnika

Pri sočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke se ocena prejemnika ne razlikuje pomembno od ocene za presaditev samo ledvice. Potrebna je izključitev akutnih in kroničnih okužb oz. njihova opredelitev, izključitev malignomov in opredeliti sposobnost za operacijo. Zaradi dolgoletne sladkorne bolezni smo pozorni predvsem na srčno-žilne zaplete. Okoli 30 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 brez težav in ledvično odpovedjo ima na koronarografiji pomembno koronarno stenozo.<sup>17</sup> Za opredelitev ishemične bolezni srca bolniku neobhodno napravimo scintigrafijo miokarda z medikamentno obremenitvijo in v primeru patološkega izvida napravimo koronarografijo. Potreben je angiološki pregled perifernih arterij in običajno tudi CT-angiografija medeničnih arterij. Določimo serumsko koncentracijo C-peptida po stimulaciji z glukagonom, s katerim opredelimo endogeno tvorbo insulina. Ker je tromboza pankreatične vene ali arterije sorazmerno pogost zaplet in je najpogostejši neimunološki vzrok izgube presadka, pred presaditvijo izključimo morebitno trombofilijo.<sup>18</sup>

## Ocena darovalca

Večina transplantacijskih centrov ima zelo restriktivno politiko glede sprejemanja trebušne slinavke in sprejme le organe idealnih darovalcev. Na področju Eurotransplanta so v letu 2011 ponudili trebušne slinavke 980 darovalcev, od teh so transplantacijski centri sprejeli 613 organov (62 %) in na koncu presadili 305 trebušnih slinavk (31 %).<sup>19</sup> Večino presadkov trebušne slinavke dobimo od umrlih darovalcev z delujočim srcem, redkeje od umrlih darovalcev brez srčne ak-

**Slika 1:** Pripravljen presadek pred implantacijo. Levo dvanajstnik, desno trebušna slinavka.



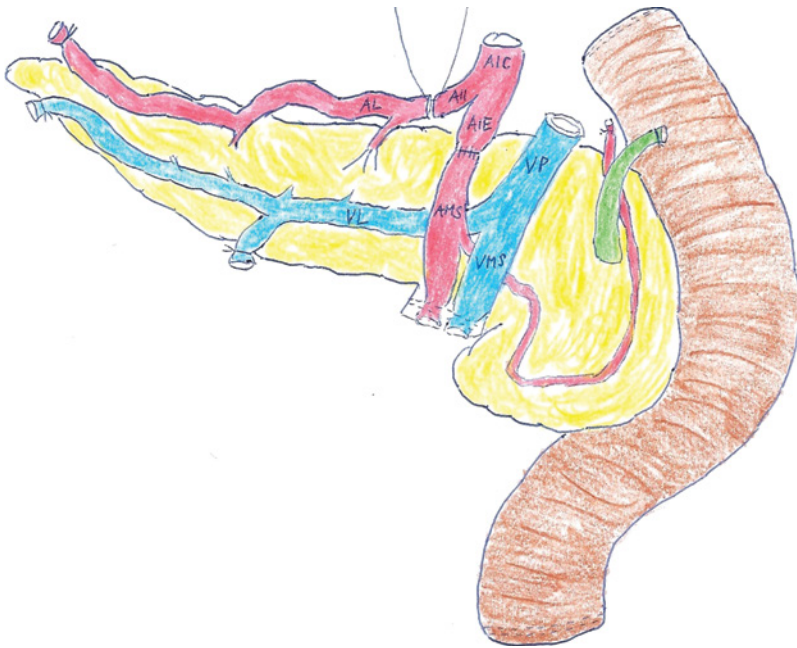
cije, tretja možnost pa je trebušna slinavka od živega darovalca. Pri oceni primernosti organa za presaditev moramo upoštevati socialne, splošno medicinske in specialne dejavnike, povezane s trebušno slinavko. Pri oceni socialnih dejavnikov smo pozorni na podatek o morebitnem čezmernem uživanju alkohola. V nekaterih centrih je to kontraindikacija za presaditev, drugi pa se o presaditvi dokončno odločijo po makroskopski oceni trebušne slinavke med operacijo.<sup>20</sup>

### Dejavniki, ki vplivajo na odvzeto trebušno slinavko

Poleg kompatibilnosti glede krvnih skupin ABO je pred odločitvijo o presaditvi potrebno preveriti še vrsto dejavnikov, ki so specifični za trebušno slinavko. Ti dejavniki so starost in morebitna debelost darovalca, hiperglikemija, hiperamilazemija, makroskopske spremembe in poškodbe trebušne slinavke, vidne ob odvzemu organa, in čas hladne ishemije. Slaba kakovost presadka in suboptimalna ali slabša kirurška tehnika sta pogost vzrok za zaplete po operaciji, vključno z odstranitvijo presadka.<sup>21</sup>

*Starost darovalca* je pomemben dejavnik, ki vpliva na presaditev. Spodnja starost ni omejena. Zaradi velikosti in premera žil je pomembnejša od same starosti velikost

oziroma teža pediatričnih darovalcev. Večina centrov kot spodnjo mejo še sprejemljive teže darovalcev določa 30 kg. Manjši darovalci oziroma njihovi organi so kljub mladosti manj primerni za presaditev.<sup>22</sup> Glede zgornje starostne meje darovalca ni konseznega mnenja. Starost darovalca nad 45 let je povezana z bistveno večjo nevarnostjo za nastanek zapletov po operaciji.<sup>23</sup> Kot najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na presaditev, se je izkazala ocena izkušenega transplantacijskega kirurga.<sup>24</sup> S tem se strinja večina strokovnjakov, žal pa takšnega subjektivnega pristopa ni mogoče standardizirati. *Hiperglikemija* je pogosta pri možgansko mrtvih bolnikih, čeprav v anamnezi nimajo podatkov o sladkorni bolezni.<sup>25</sup> Vzrok za hiperglikemijo je lahko posledica poškodovanega centralnega živčnega sistema, odgovora organizma na stres (endogeni steroidi, kateholamini) ali posledica parenteralnega vnosa glukoze in kortikosteroidov. Ponavadi to ne vpliva na endokrino delovanje trebušne slinavke po presaditvi.<sup>26</sup> *Hiperamilazemijo* opisujejo pri do 40 % darovalcev. V polovici teh primerov so vrednosti močno zvišane, tudi do 10-krat nad normalno vrednostjo. Možen vzrok je tudi poškodba žlez slinavk. Če gre pri darovalcu za zvišane vrednosti amilaze brez znanega vzroka, lahko takšno trebušno slinavko presadimo brez nevarnosti za zaplete po



**Slika 2:** Način rekonstrukcije arterij presadka. AL – a. lienalis, AII – a. iliaca interna, AIC – a. iliaca comunis, AIE – a. iliaca externa, AMS – a. mesenterica superior, VL – vena lienalis, VP – vena portae, VMS – vena mesenterica superior.

operaciji ali za slabše delovanje trebušne slinavke po presaditvi.<sup>27</sup> Darovanje ni kontraindicirano po zdravljenem srčnem zastoju. Previdnost pa je potrebna, če so uporabili visoke odmerke vazokonstriktorjev, kar lahko slabo vpliva na delovanje presadka.<sup>28</sup> *Ocena kakovosti trebušne slinavke* pred odvzemom je najpomembnejši dejavnik za odločitev o presaditvi. Akutno ali kronično vnetje, ciste, psevdociste, tumorji, maščobna infiltracija in poškodbe parenhima so kontraindikacija za presaditev. *Edem trebušne slinavke*, ki je običajno posledica intenzivnega zdravljenja poškodovanca v enoti intenzivne terapije, je ravno tako pogosto kontraindikacija za presaditev. Odločitev je subjektivna in včasih težka tudi v rokah izkušenega kirurga. *Debelost* darovalca je vsaj relativna kontraindikacija za presaditev. Darovalci z indeksom telesne mase več kot 35 kg/m<sup>2</sup> niso primerni kandidati zaradi maščobne infiltracije trebušne slinavke. Pri maščobno spremenjenih presadkih pogosteje pride do posttransplantacijskega pankreatitisa, tromboz in okužb. Pri darovalcih z nizko telesno maso (manj kot 50 kg) so ugotovili pogostejše venske tromboze, celo v 18%.<sup>29</sup> Dovoljeni čas hladne ishemije, po katerem lahko še varno presadimo trebušno slinavko, je 24 ur. Pri neidealnih organih je zaželeno, da čas hladne ishemije ne presega 12 ur.<sup>30</sup>

## Tkivna skladnost

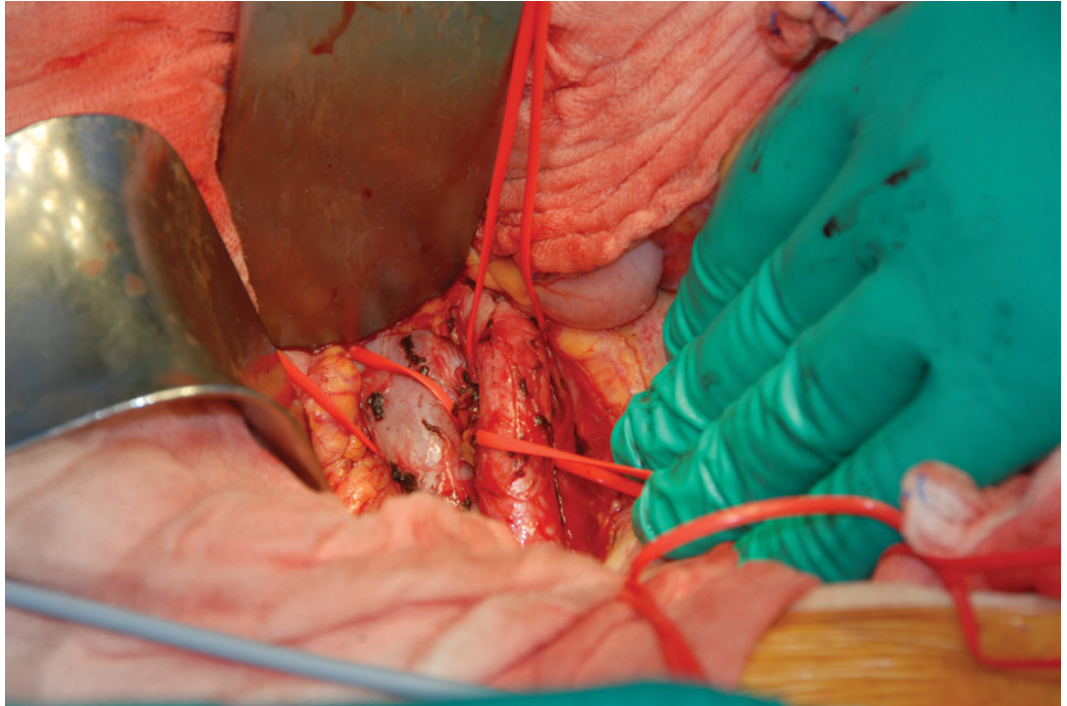
Tkivna skladnost je pri SPK in PAK manj pomembna kot pri PTA.<sup>31</sup> Približno polovica presaditev trebušne slinavke se opravi z vsaj 5 nekladji v HLA antigenih. Razen popolne skladnosti, pri kateri je preživetje nekoliko boljše, se preživetje trebušnih slinavk pri manjši skladnosti ne razlikuje. Nekoliko slabše je preživetje pri dveh neskladjih v HLA B-antigenih. Zavrnitev je pogostejša pri mlajših kot pri starejših bolnikih.<sup>16</sup> Odstotek zavrnitev po PAK je primerljiv z zavrnitvami po SPK.<sup>32</sup>

## Odvzem trebušne slinavke

Arterijska prekrvitev trebušne slinavke poteka preko treh večjih arterij: a. lienalis, a. gastroduodenalis in zgornje mezenterične arterije. Sprva je veljalo, da je za uspešno presaditev trebušne slinavke potrebno ohraniti vse tri žile, zato ni bilo mogoče od istega darovalca hkrati odvzeti jeter in trebušne slinavke.<sup>33</sup> Z rekonstrukcijami arterij, ki prekrvljajo trebušno slinavko, danes skoraj vedno lahko odvzamemo in presadimo oba organa.<sup>34</sup> A. gastroduodenalis ligiramo, ker za prekrvitev trebušne slinavke zadostuje prekrvitev po a. lienalis in po zgornji mezenterični arteriji. Presadek sestavljata dvanajstnik in cela trebušna slinavka (Slika 1). Od živih darovalcev lahko presadimo tudi samo trup in rep trebušne slinavke.

Dvanajstnik tik pod pilorusom prekinemo z avtomatskim spenjalnikom, s katerim prekinemo tudi duodenojejunalni prehod. Z avtomatskim spenjalnikom prekinemo tudi mezenterij. Ductus choledochus prekinemo nekaj milimetrov nad zgornjim robom trebušne slinavke, portalno veno pa na polovici med zgornjim robom trebušne slinavke in njo. Prekinemo a. gastroduodenalis, a. lienalis in iz aorte izrežemo zgornjo mezenterično arterijo. Ligiramo spodnjo mezenterično veno in prekinemo kratko gastrično žilje. Tako dobimo presadek skupaj z vraničo, ki ga je potrebno na preparirni mizi še pripraviti za presaditev. A. gastroduodenalis običajno ligiramo, a. lienalis in zgornjo mezenterično arterijo pa povežemo med seboj, tako da nato na prejemnikovo žilje našijemo

**Slika 3:** Pripravljeno iliakalno žilje prejemnika pred presaditvijo. Levo vena iliaca communis, desno arteria iliaca communis.



le eno arterijsko anastomozo. Večinoma se odločamo za eno od treh možnosti: direktna terminolateralna anastomozo med a. lienalis in zgornjo mezenterično arterijo, anastomozo z interpozicijskim žilnim presadkom in Y-žilni presadek (Slika 2). Kot žilni presadek uporabljamo iliakalne arterije darovalca. Portalna vena je po mobilizaciji običajno dovolj dolga, da lahko naredimo anastomozo brez tenzije. Če je potrebno, jo lahko podaljšamo s presadkom zunanje iliakalne vene darovalca. Nevarnost prepogiba in zato tromboze je v takšnem primeru večja.<sup>35</sup>

## Presaditev

Prvič so presaditev trebušne slinavke napravili leta 1966.<sup>1</sup> Od tedaj smo bili priča razvoju in uporabi številnih kirurških tehnik. Razvili so jih več kot pri presaditvi katerega koli drugega solidnega organa.<sup>36</sup> Najpomembnejši dilemi v tem pogledu sta dreniranje eksokrinega izločanja trebušne slinavke (v sečni mehur ali v črevo) in način venskega dreniranja presadka (v sistemski venski obtok ali portalni venski obtok). Poleg teh so se razvile tudi kirurške tehnike, primerne za presaditev leve polovice trebušne slinavke (pri živih darovalcih).

Od mrtvih darovalcev presadimo celoten organ, skupaj s pripadajočim dvanajstni-

kom. Arterijsko anastomozo naredimo na a. iliaca communis na desni strani, redkeje na a. iliaca externa ali na infrarenalnem delu aorte (Slika 3).

Vensko dreniranje v sistemski obtok je manj fiziološko kot v portalni sistem, saj kri obide jetra. Kljub temu vedenju vrsto let portalnega venskega dreniranja niso uporabljali zaradi večje nevarnosti tehničnih zapletov.<sup>35</sup> Delež bolnikov s portalnim dreniranjem je po letu 1995 začel naraščati in znaša danes 20–25%.<sup>35</sup> S tem dosežemo bolj fiziološki metabolizem insulina. Pri sistemskem venskem dreniranju pride do periferne hiperinsulinemije in zato ateroskleroze, do portalne hipoinsulinemije in sprememb v presnovi lipoproteinov. Kljub tem razlikam zaenkrat ni dokazov za večjo nevarnost nastanka ali poslabšanja žilnih bolezni pri bolnikih s sistemskim venskim dreniranjem.<sup>37</sup> Bolj kot za alternativna pristopa gre za komplementarnost obeh pristopov. Debelost, zadebeljen mezenterij in ozko mezenterično žilje so bolj primerni za sistemsko dreniranje. Močno izražena iliakalna ateroskleroza, dosedanje presaditve ali operacije v mali medenici in kratek arterijski presadek vodijo v odločitev za portalno dreniranje.

V preteklosti so razvili številne kirurške tehnike za dreniranje eksokrinega izločanja trebušne slinavke, od katerih danes upora-

bljamo le dve: dreniranje v črevo in dreniranje v sečni mehur. Prednosti in slabosti obeh so opisane v Tabeli 2.<sup>35</sup> Lillehei je pri prvih presaditvah večinoma naredil drenažo v črevo.<sup>38</sup> Leta 1987 sta Nghiem in Corry opisala anastomozo med mehurjem in dvanajstnikom<sup>39</sup> in v naslednjih 10 letih so številni svetovni centri uporabljali opisani način. Do leta 1995 so dreniranje v sečni mehur uporabljali v več kot 90 % presaditev.<sup>35</sup> Glavna razloga za široko uporabo nove metode sta bila nizka stopnja septičnih zapletov<sup>40</sup> (ni kontaminacije s črevesno floro, ker ni potrebna enterotomija) in možnost določanja amilaze v urinu (ugotavljanje zavrtnite presadka).<sup>41</sup> Nefiziološko dreniranje soka trebušne slinavke v sečni mehur je povezano s posebnimi metabolnimi in urološkimi zapleti. Izločanje več kot 1 litra alkalnega soka trebušne slinavke in izločka duodenalne sluznice v mehur povzroči pomanjkanje bikarbonata, kronično metabolno acidozo in dehidracijo.<sup>42</sup> Sok trebušne slinavke draži sluznico mehurja in ostalih delov sečil in spolovil. Posledica so lahko kemični cistitis in uretritis, hematurija, kamni v mehurju in strikture uretre.<sup>42</sup> Zdravljenje izbire pri vztrajajočih presnovnih ali uroloških zapletih je preklon v dreniranje v črevo. Preklon je potreben pri 20–25 % bolnikov.

Po letu 2000 je zaradi boljše kirurške tehnike, boljšega imunosupresivnega zdravljenja, protimikrobne zaščite in tudi zaradi strahu pred možnimi zapleti prišlo do obrata v izbiri načina dreniranja pankreatičnega soka. Danes se transplantacijski kirurgi v več kot dveh tretjinah primerov odločajo za dreniranje v tanko črevo.<sup>35</sup> Primerjalne študije med dreniranjem v mehur ali črevo niso pokazale razlik v preživetju presadka in bolnika. Zaradi presnovnih in uroloških zapletov ter sorazmerno pogoste potrebe po preklonu v dreniranje v črevo pa se dreniranje v sečni mehur opušta.<sup>43</sup>

## Najpogostejši kirurški zapleti ob presaditvi

Kirurški zapleti ob presaditvi trebušne slinavke so pomembni, ker lahko privedejo do izgube presadka. Rezultati presaditev se izboljšujejo; v 80. letih 20. stoletja je bilo

25 % presadkov izgubljenih zaradi kirurških zapletov, danes je ta delež upadel na 7 %. Kljub temu je zaradi zapleta po operaciji še vedno potrebna operacija pri 25 % do celo 50 % bolnikov.<sup>44</sup>

## Kirurški zapleti pred operacijo presaditve

Povezani so z *odvzemom presadka*. Najpogosteje gre za poškodbe žil, poškodbe dvanajstnika in poškodbe kapsule trebušne slinavke ali parenhima. Po oceni poškodbe se odločimo za njeno rekonstrukcijo, če pa gre za prehudo poškodbo, tak organ lahko uporabimo za presaditev otcokov trebušne slinavke. Neprepoznana poškodba ob odvzemu namreč pripelje do hudih zapletov med operacijo in po njej.

## Kirurški zapleti med operacijo presaditve

*Arterije prejemnika se lahko poškodujejo med* prepariranjem arterij in nastavljanjem žilnih prijemalk. Pri prepariranju iliakalnih ven lahko pride do življenje ogrožujoče krvavitve iz *poškodovane žile* v. iliaca interna. Če krvavitve ne moremo ustaviti, moramo misel na presaditev opustiti in reševati življenje bolnika s tamponiranjem.

Po reperfuziji organa lahko pride do hudega *hemoragičnega reperfuzijskega pankreatitisa*, ki včasih terja odstranitev presadka. Če se po reperfuziji posamezen del presadka slabo prekrvi, je včasih potrebno del presadka odstraniti (npr. rep trebušne slinavke ali glavo z dvanajstnikom). Po reperfuziji pride pri bolnikih do akutne sistemske vazodilatacije in hipotenzije. Bolnike lahko ogrožajo akutni koronarni zapleti, zato vsem bolnikom pred operacijo opravimo diagnostične preiskave za opredelitev morebitne ishemične bolezni srca.<sup>45</sup>

## Kirurški zapleti po operaciji presaditve

V primerjavi z ostalimi solidnimi organi po presaditvi trebušne slinavke najpogosteje pride do odpovedi delovanja organa za-



radi neimunološkega vzroka. Najpogostejši vzrok za to je *tromboza*. Do tromboze pride v 5–10 % primerov.<sup>46</sup> Za razliko od ostalih zapletov tromboza skoraj vedno pripelje do izgube presadka. V večini primerov ne gre za tehnični kirurški zaplet, povezan z anastomozo, temveč za posledico drugih vzrokov: edem trebušne slinavke, nizek pretok krvi, okvarjen mikroobtok in hiperkoagulabilno stanje.<sup>47</sup> Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek tromboze, so starost darovalca, hemodinamska nestabilnost in obsežno nadomeščanje tekočin pri darovalcu, pritisk in volumen perfuzijske tekočine, čas hladne ishemije, rekonstrukcija arterij z interpozicijo žilnega presadka, žilne anastomoze na levem iliakalnem žilju, pankreatitis in imunosupresivno zdravljenje s ciklosporinom (v primerjavi s takrolimusom).<sup>44</sup> Do tromboze ven pride v 60 %, do tromboze arterij pa v 40 % vseh tromboz. Praviloma pride do tromboze v prvem tednu po presaditvi. Za klinično sliko je značilna bolečina in pojav hiperglikemije. Pri venski trombozi lahko izjemoma včasih uspešno naredimo trombektomijo, pri delni trombozi pa lahko celo poizkusimo z antikoagulantnim zdravljenjem (dodatnim fibrinolitičnim zdravljenjem ali brez njega). Če pride do arterijske tromboze, je potrebna odstranitev presadka.<sup>47</sup> Zgodnja heparinizacija po presaditvi se je izkazala kot uspešen preventivni ukrep za zmanjšanje incidence žilnih tromboz.<sup>48</sup> Bolnikom dajemo prvih nekaj dni kontinuirano infuzijo heparina v začetnem odmerku 400 enot na uro. *Ostali žilni zapleti*, ki se lahko pojavijo po presaditvi, so aterosklerotične stenoze, psevdanevrizme in arteriovenska fistula.

*Okužbe v trebušni votlini* so poleg tromboze najpomembnejši zaplet. Za razliko od tromboz pa te okužbe ne povzročijo samo odpovedi delovanja presadka, ampak vplivajo tudi na smrtnost.<sup>49</sup> Do take okužbe pride v manj kot 15 %. V 2 % presaditev je okužba vzrok za odstranitev presadka.<sup>46</sup> Okužbe se pogosteje pojavljajo pri starejših, debelih darovalcih, dolgem trajanju hladne ishemije in pri prejemnikih na peritonealni dializi.<sup>46</sup> V 30 % je vzrok za intraabdominalno okužbo dehiscenca anastomoze. Drugi pomemben vzrok je pankreatitis po presaditvi, pri čemer je neredko težko ugotoviti, ali je pankreatitis vzrok ali posledica okužbe. Do večine okužb pride v 30 dneh po operaciji. V 15 % gre poleg bakterijske tudi za glivično okužbo.<sup>40,44</sup> Pri ponovni operaciji skušamo ohraniti presajeni organ. Pri hudih okužbah pa žrtvujemo organ za ceno ohranitve življenja bolnika. Pri operaciji zaradi okužbe je v približno v 70 % potrebno odstraniti presajeno trebušno slinavko.<sup>40</sup>

*Pankreatitis* opazamo pri do 30 % prejemnikov.<sup>50</sup> Pojav pankreatitisa ni povezan le z okužbo, ampak je tudi pomemben dejavnik tveganja za nastanek tromboze presadka.<sup>44</sup> Vzrokov za nastanek pankreatitisa je več. Poleg akutne zavrtnitve sta pomembna dejavnika okvarjen mikroobtok (poškodbe ob hladni ishemiji in reperfuziji) in tkivna acidoza, ki vodi v sproščanje prostih radikalov.<sup>51</sup> Če se razvije *pankreatična psevdocista*, se zdravljenje nekoliko razlikuje od običajnega. Pri bolnikih po presaditvi pogosteje pride do okužbe psevdociste, poleg tega pa prejemajo imunosupresivna zdravila. Praviloma jih punktiramo in/ali dreniramo skozi kožo. V 50 % to zdravljenje zadošča, ostale

**Tabela 2:** Primerjava dreniranja pankreatičnega soka v sečni mehur ali črevo.

	Dreniranje v sečni mehur	Dreniranje v črevo
Prednosti	Določanje amilaze v urinu kot kazalec zavrtnitve. Manjše število in manj hudi zapleti (dehiscence in abscesi). Dostopnost biopsiji pri cistoskopiji.	Fiziološka anastomoza – ni metabolnih in uroloških zapletov, ni potrebe po ponovni operaciji in konverziji dreniranja.
Slabosti	Nefiziološka anastomoza povzroča metabolno acidozo, dehidracijo, vnetja sečil, hematurijo, refluksni pankreatitis (v 10–25 % potrebna konverzija v dreniranje v črevo).	Ni mogoče spremljati eksokrinega izločanja pankreasa. Pogostejši in hujsi zapleti (peritonitis, absces). Težja dostopnost za perkutano biopsijo.

zdravimo s kirurškim dreniranjem, psevdocistojejuno- ali psevdocistocistostomijo, v skrajnem primeru pa je potrebno odstraniti presadek.<sup>52</sup> *Pankreatična fistula* se razvije v manj kot 5 % primerov. Zdravljenje terjaja precej potrpežljivosti bolnika in zdravnika. Normalna trebušna slinavka izloča do 1,5 litra pankreatičnega soka dnevno, denervirani presadek pa približno polovico manj. S konzervativnim zdravljenjem (parenteralno hranjenje, analogi somatostatina) lahko zmanjšamo izločanje na eno četrtino.<sup>53</sup> Če konzervativno zdravljenje ne uspe, je potrebna operacija. *Krvavitve po operaciji* je sicer kar pogost vzrok za ponovno operacijo (10–15 %),<sup>44</sup> vendar je k sreči zaradi tega redko potrebno odstraniti presadek (0,2 % odstranjenih presadkov).<sup>46</sup> Krvavitve lahko razdelimo na intraabdominalne in intraluminale. Intraabdominalne krvavitve večinoma izvirajo iz anastomoz ali neligiranih peripankreatičnih in pankreatičnih žil. Lahko pride tudi do difuzne krvavitve brez jasnega kirurškega vzroka. V tem primeru je pogosto vzrok motnja v koagulaciji ali anti-koagulacijsko zdravljenje ob operaciji, ki ga uporabljamo profilaktično za preprečevanje nastanka tromboz. Izvor intraluminalnih krvavitvev so lahko šivne linije ali linije avtomatskih spenjalnikov, ishemični duodenalni ulkus, okužba s CMV ali zavrnitev. Ob diagnosticiranju in zdravljenju moramo pri dreniranju v črevo misliti tudi na možnost, da je izvor intraluminalne krvavitve drugje v prebavni cevi.<sup>44</sup> Pri bolnikih z dreniranjem v sečni mehur, se pogosto pojavljajo *urološki zapleti* (do 80 % presaditev). Najpogostejši urološki zapleti so cistitis, kamni v mehurju, ulkus mehurja, tumorji mehurja, uretritis, dizurija, uretrokutana fistula in ponavljajoče se okužbe sečil.<sup>44</sup>

## Imunosupresivno zdravljenje

Imunosupresija po presaditvi trebušne slinavke je podobna kot pri presaditvi ledvice. V večini transplantacijskih centrov prejmejo bolniki indukcijsko imunosupresijo z antilimfocitnimi protitelesi, alemtuzumabom ali redkeje z anti-IL2R protitelesi (baziliksimumab).<sup>54</sup> Za vzdrževalno imunosupresijo prejemajo bolniki kalcinevrinski inhibitor

takrolimus, redkeje ciklosporin. Odmerek prilagajamo glede na koncentracijo zdravila v krvi ter antiproliferativni imunosupresiv mikofenolat mofetil ali inhibitor TOR (sirolimus, everolimus) ter glukokortikoide, ki jih ukinejo zgodaj ali pozno po presaditvi. Vse bolj težimo k imunosupresiji brez uporabe glukokortikoidov.<sup>55,56</sup> Indukcijsko zdravljenje z antitimocitnim globulinom ali basiliksimumabom zmanjša število in stopnjo akutnih zavrnitev, ne vpliva pa na preživetje bolnikov ali presajenih trebušnih slinavk.<sup>57</sup> Incidenca zgodnjih akutnih zavrnitev znaša v različnih raziskavah od 2,6–42 %, odvisno od vrste imunosupresije.<sup>56</sup>

## Spremljanje delovanja trebušne slinavke

Delovanje presajene trebušne slinavke po presaditvi spremljamo z določanjem serumske aktivnosti amilaze in lipaze, koncentracije C-peptida, obdobjem določanjem HbA1c in izvedbo glukoznega tolerančnega testa. Sekretijska rezerva presajene trebušne slinavke se zaradi kalcinevrinskih inhibitorjev načeloma zmanjša. Kljub hiperinzulinemiji zaradi sistemskega dreniranja insulina, zdravljenju z glukokortikoidi in kalcinevrinskimi inhibitorji so tudi po 10 in več letih opisovali normalno koncentracijo glukoze na tešče in normalno koncentracijo HbA1c.<sup>58</sup>

Akutno zavrnitev trebušne slinavke pri sočasni presaditvi trebušne slinavke in ledvice ugotovimo običajno s porastom koncentracije serumskega kreatinina, saj poteka zavrnitev ledvice in trebušne slinavke običajno hkrati. Vendar lahko poteka zavrnitev trebušne slinavke tudi samostojno.<sup>59</sup> V takem primeru se zavrnitev pokaže pozno z zvišanjem serumske glukoze in pomeni že nepovratno okvaro trebušne slinavke. Pri presaditvi samo trebušne slinavke se izvodilo trebušne slinavke običajno drenira v mehur, da lahko spremljamo količino amilaze v 12- ali 24-urnem urinu. Zavrnitev eksokrinega dela trebušne slinavke se pojavi 5–7 dni pred zavrnitvijo endokrinega dela. Zmanjšanje amilaze za več kot 50 % kaže na akutno zavrnitev, ki jo lahko potrdimo s transcistoscopsko, laparoscopsko ali perkutano biopsijo trebušne slinavke.<sup>60</sup>

## Vpliv presaditve na kronične zaplete sladkorne bolezni

Uspešna presaditev trebušne slinavke normalizira koncentracijo glukoze v krvi in koncentracijo HbA<sub>1c</sub>. Presaditev slinavke povrne tudi izločanje glukagona,<sup>61</sup> izboljša odgovor na hipoglikemijo, normalizira presnovo glukoze v jetrih in izboljša profil lipidov ter od insulina odvisno presnovo beljakovin, kar ugodno vpliva na napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni.

## Nefropatija

Diabetična ledvična bolezen na presajeni ledvici se pojavi pri več kot 50 % bolnikov s sladkorno boleznijo, ki so jim presadili samo ledvico.<sup>62</sup> Presaditev trebušne slinavke diabetiku z že presajeno ledvico spremeni potek diabetične ledvične bolezni in izboljša dolgoročno preživetje presajene ledvice.<sup>14,63</sup> Sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke prepreči nastanek diabetične nefropatije na presajeni ledvici.<sup>64</sup>

Še pomembnejše je vprašanje o vplivu presaditve samo trebušne slinavke na delovanje ledvice pri bolniku, ki še nima ledvične odpovedi. Izkazalo se je, da skoraj vsi bolniki z začetno diabetično nefropatijo z uspešno presaditvijo trebušne slinavke in urejeno glikemijo dolgoročno pridobijo glede tveganja za ledvično odpoved kljub nefrotoksični imunosupresiji s kalcinevrinskimi inhibitorji, ki so zaenkrat neobhodno potrebni. Izkazalo se je, da se prvih 5 let po presaditvi trebušne slinavke delovanje ledvic zaradi toksičnega učinka kalcinevrinov lahko še poslabšuje, kasneje pa se poslabševanje zaustavi zaradi ugodnega učinka normoglikemije. Histološko so po 10 letih ugotovili dramatično izboljšanje diabetičnih glomerulnih in tubulointersticijskih sprememb.<sup>8,65</sup>

## Retinopatija

Prevalenca diabetične retinopatije pri sladkorni bolezni tipa 1 je 56 %, vid ogrožajoče retinopatije pa 11,2 %.<sup>66</sup> Diabetična retinopatija je vzrok za letno več kot 10.000 oslepelih bolnikov po vsem svetu. Prve raziskave niso pokazale ugodnega učinka pre-

saditve in normoglikemije na napredovanje retinopatije,<sup>67</sup> novejša pa kažejo tudi ugoden učinek v smislu upočasnitve napredovanja žilne proliferacije in manjše potrebe po laserskem zdravljenju po SPK in PTA.<sup>68</sup> Izboljšanje je možno tudi pri napredovali retinopatiji. Bolj objektivno pa se pričakuje stabilizacija retinalnih sprememb, pri manjšem deležu pa tudi nadaljnje poslabšanje retinopatije.<sup>69</sup>

## Nevropatija

Nevropatija se po presaditvi trebušne slinavke stabilizira ali celo nekoliko izboljša.<sup>70</sup> Zvečanje prevodne hitrosti motoričnih in senzoričnih nevronov so ugotovili tudi pri napredovali polinevropatiji.<sup>71</sup> Presaditev izboljša tudi avtonomno nevropatijo, želodčno funkcijo in kakovost življenja, ki je povezana z avtonomno nevropatijo.<sup>72</sup> Značilno se izboljša tudi preživetje bolnikov, ki imajo diabetično avtonomno nevropatijo.

## Makrovaskularni zapleti

Presaditev trebušne slinavke je povezano z boljšim preživetjem, zmanjšanjem srčno-žilne umrljivosti in boljšim delovanjem levega prekata. Incidenca miokardnega infarkta je manjša pri diabetikih, ki prejmejo SPK, kakor pri bolnikih, ki prejmejo PTA.<sup>73</sup> Ugotovili so tudi ugoden vpliv na krvni tlak in dislipidemijo v primerjavi z bolniki, ki imajo presajeno samo ledvico.<sup>73</sup> S štiriletnim prospektivnim spremljanjem so prikazali, da se je notranji premer koronarnega žilja pri bolnikih, pri katerih je prišlo do odpovedi presajene trebušne slinavke, značilno zmanjšal, medtem ko se pri bolnikih z delujočo trebušno slinavko premer koronark ni spremenil.<sup>74</sup> Debelina intime karotidnih arterij se v prvih 2 letih po presaditvi zmanjša.<sup>75</sup> Periferna arterijska bolezen se po presaditvi trebušne slinavke lahko nadalje slabša kljub normoglikemiji.<sup>76,77</sup>

## Kakovost življenja

Zaenkrat ni enotnega vprašalnika za kakovost življenja bolnikov po presaditvi organov, zato raziskave na tem področju te-

meljijo na manjših skupinah obravnavanih bolnikov z različnimi vprašalniki. Večina se jih strinja, da se kakovost bolnikov po presaditvi trebušne slinavke izboljša, tudi če upoštevamo morebitne zaplete zaradi imunosupresije in v zvezi z operacijo.<sup>78,79</sup> Pri tem se je potrebno zavedati, da so lahko izkušnje bolnikov po presaditvi trebušne slinavke kakor tudi po presaditvi drugih organov zelo različne.<sup>80</sup>

## Preživetje bolnikov in trebušnih slinavk

Podatki velikih registrov, kot sta International Transplant Registry in United Network for Organ Sharing, kažejo, da se preživetje tako prejemnikov kot samih trebušnih slinavk izboljšuje. Preživetje bolnikov je primerljivo za PTA, SPK in PAK. Enoletno preživetje bolnikov znaša 96 %, 5-letno pa 80 %. Preživetje trebušne slinavke je najboljše pri SPK. Odpoved presajene trebušne slinavke se opredeli kot potreba po eksogenem inzulinu. Enoletno preživetje trebušne slinavke znaša pri SPK 89 %, pri PTA pa 82 %, 5-letno preživetje pri SPK 71 % in pri PTA 58 %.<sup>81</sup> Kljub večji incidenci akutnih zavrnitev presajene ledvice po SPK je dolgoročno preživetje presajene ledvice boljše kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki prejmejo samo ledvico umrlega darovalca.

Preživetje bolnikov po SPK je boljše kot preživetje po presaditvi samo ledvice umr-

lega darovalca.<sup>82,83</sup> Umrljivost bolnikov ob sočasni presaditvi je večja v prvih 18 mesecih po presaditvi, vendar je v kasnejšem obdobju zaradi presnovne urejenosti manjša kakor po presaditvi samo ledvice.<sup>84</sup> Tveganje za smrt je v prvih 90 dneh pri SPK večje za 1,5-krat, pri PTA 2,27-krat in PAK 2,89-krat.<sup>85</sup> Po 10 letih ugotavljajo v 60 % boljše preživetje pri SPK kakor po presaditvi samo ledvice (80 % vs. 20 %).<sup>86</sup> Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, mlajših od 50 let, ki prejmejo SPK, lahko pričakujemo okoli 10 let daljše preživetje kakor pri prejemnikih samo ledvice umrlega darovalca (23,4 vs. 12,9 let).<sup>82</sup> Najpogostejši vzrok izgube presajenega organa je smrt z delujočim presajenim organom in kronična zavrnitev.

## Zaključek

Presaditev trebušne slinavke je učinkovita metoda zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in izbranih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Uspešna presaditev omogoča insulinsko neodvisnost, privede do normaliziranja serumske koncentracije glukoze, normaliziranje koncentracije HbA<sub>1C</sub> in prenehanja pojavljanja hipoglikemij. Presaditev trebušne slinavke stabilizira kronične zaplete sladkorne bolezni: nefropatijo, nevropatijo, retinopatijo, makrovaskularne zaplete in izboljša kakovost življenja. Hkratna presaditev ledvice in trebušne slinavke pri diabetiku izboljša preživetje bolnikov bolj kakor samo presaditev ledvice.

## Literatura:

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827–37.
2. American Diabetes Association. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25 suppl 1: S111.
3. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clin Transpl* 2012; 23–40.
4. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier H, Sucher R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation* 2013; 95: 1030–6.
5. Mittal S, Gough SC. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 512–21.
6. Pruijm MT, de Fijter HJ, Doxiadis II, Vandembroucke JP. Preemptive versus Non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 2006; 81: 1119–24.
7. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care* 2013, 36: 2440–7.
8. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69–75.
9. Mazur MJ, Rea DJ, Griffin MD, Larson TS, Prieto M, Gloor JM, et al. Decline in native renal function

- early after bladder-drained pancreas transplantation alone. *Transplantation* 2004; 77: 844–9.
10. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463–501.
  11. Gruessner RW, Sutherland DE, Najarian JS, Dunn DL, Gruessner AC. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1997; 64: 1572–7.
  12. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, Nogueira JM, Campos L, Haririan A, et al. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study. *Transplantation* 2008; 86: 1789–94.
  13. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC et al. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg* 2001; 182: 155–61.
  14. Kleinclaus F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclaus C, Gruessner RW, Matas AJ et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant* 2009; 23: 437–46.
  15. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4: 2018–26.
  16. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433–55.
  17. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer ID, Kazancioglu R, Shaffer D, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1453–8.
  18. Adroge HE, Matas AJ, McGlennon RC, Key NS, Gruessner A, Gruessner RW, et al. Do inherited hypercoagulable states play a role in thrombotic events affecting kidney/pancreas transplant recipients? *Clin Transplant* 2007; 21: 32–7.
  19. Eurotransplant International Foundation. Annual report 2011. Dosegljivo s spletne strani: [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar\\_2011.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf)
  20. Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 284–90.
  21. Cicalese L, Giacomoni A, Rastellini C, Benedetti E. Pancreatic transplantation: a review. *Int Surg* 1999; 84: 305–12.
  22. Nghiem DD, Corry RJ. Effects of donor size on long-term function of simultaneous renal and pancreatic transplants from pediatric donors. *Transplant Proc* 1989; 21: 2841–2.
  23. Gruessner AC, Barrou B, Jones J, Dunn DL, Moudry-Munns K, Najarian JS, et al. Donor impact on outcome of bladder-drained pancreas transplants. *Transplant Proc* 1993; 25: 3114–5.
  24. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 612–3.
  25. Hesse UJ, Gores PF, Sutherland DE. Serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors: correlation with functional status of the pancreatic graft. *Transplant Proc* 1989; 21: 2765–6.
  26. Shaffer D, Madras PN, Sahyoun AI, Simpson MA, Monaco AP. Cadaver donor hyperglycemia does not impair long-term pancreas allograft survival or function. *Transplant Proc* 1994; 26: 439–40.
  27. Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. *Diabetes* 1989; 38 Suppl 1: 1–3.
  28. Tojimbara T, Teraoka S, Babazono T, Sato S, Nakamura M, Hoshino T, et al. Long-term outcome after combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadaver donors. *Transplant Proc* 1998; 30: 3793–4.
  29. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1268–70.
  30. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr Opin Transplant* 2013; 18: 83–8.
  31. Odorico JS, Voss B, Munoz Del Rio A, Levenson G, Becker YT, Pirsch JD, et al. Kidney function after solitary pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 513–5.
  32. Larson TS, Bohorquez H, Rea DJ, Nyberg SL, Prieto M, Sterioff S, et al. Pancreas-after-kidney transplantation: an increasingly attractive alternative to simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 838–43.
  33. Nghiem DD, Schulak JA, Corry RJ. Duodenopancreatectomy for transplantation. *Arch Surg* 1987; 122: 1201–6.
  34. Dunn DL, Morel P, Schlumpf R, Mayoral JL, Gillingham KJ, Moudry-Munns KC, et al. Evidence that combined procurement of pancreas and liver grafts does not affect transplant outcome. *Transplantation* 1991; 51: 150–7.
  35. Gruessner RWG. Recipient procedures. In: *Transplantation of the pancreas*. Gruessner WG, Sutherland DER, eds. New York: Springer; 2004. p. 150–78.
  36. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Alloway RR, Egidi MF, et al. Evolution in pancreas transplantation techniques: simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg* 1999; 229: 701–8.
  37. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, et al. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Ann Surg* 2001; 233: 740–51.
  38. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, et al. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970; 172: 405–36.
  39. Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* 1987; 153: 405–6.
  40. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical

- risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 128–44.
41. Prieto M, Sutherland DE, Fernandez-Cruz L, Heil J, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 73–9.
  42. Sindhi R, Stratta RJ, Lowell JA, Sudan D, Cushing KA, Castaldo P, et al. Experience with enteric conversion after pancreatic transplantation with bladder drainage. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 281–9.
  43. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP, et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 2000; 127: 217–26.
  44. Troppmann C. Surgical complications. In: *Transplantation of the pancreas*. Gruessner WG, Sutherland DER, eds. New York: Springer; 2004. p. 206–37.
  45. Mazza E, De Gasperi A, Corti A, Amici O, Roselli E, Notaro P, et al. Hypotension after pancreatic reperfusion during combined kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 265–6.
  46. Gruessner AC, Sutherland DER. Analysis of United States and non-US pancreas transplants reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of October 2001. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical Transplants 2001*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2002. p. 41–72.
  47. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Pappalois BE, Dunn DL, Najarian JS, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 285–316.
  48. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Bratton CF. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 681–5.
  49. Stratta RJ. Mortality after vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 1998; 124: 823–30.
  50. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, Bynon JS, Cattral M, Langnas AN, et al. Selective use of Sandostatin in vascularized pancreas transplantation. *Am J Surg* 1993; 166: 598–604.
  51. Busing M, Hopt UT, Quacken M, Becker HD, Morgenroth K. Morphological studies of graft pancreatitis following pancreas transplantation. *Br J Surg* 1993; 80: 1170–3.
  52. Esterl RM, Jr., Stratta RJ, Taylor RJ, Sindhi R, Castaldo P, Sudan D, et al. Diagnosis and treatment of symptomatic peripancreatic fluid collections after pancreas transplant. *Transplant Proc* 1995; 27: 3057–8.
  53. Anand BS, Goodgame R, Graham DY. Pancreatic secretion in man: effect of fasting, drugs, pancreatic enzymes, and somatostatin. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 267–70.
  54. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2013; 26: 704–14.
  55. Stratta RJ, Farney AC, Rogers J, Orlando G. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: review and perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 117–32.
  56. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 76–82.
  57. Kaufman DB, Iii GW, Bruce DS, Johnson CP, Gaber AO, Sutherland DE, et al. Prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 855–64.
  58. Robertson RP, Sutherland DE, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10–18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999; 48: 1737–40.
  59. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenke A. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation* 2010; 90: 75–84.
  60. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 71–5.
  61. Diem P, Redmon JB, Abid M, Moran A, Sutherland DE, Halter JB, et al. Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J Clin Invest* 1990; 86: 2008–13.
  62. Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE, Sutherland DE, Barbosa J, Najarian JS, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516–23.
  63. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80–5.
  64. Bohman SO, Tyden G, Wilczek H, Lundgren G, Jaremko G, Gunnarsson R, et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 1985; 34: 306–8.
  65. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am* 2013, 97: 109–114.
  66. Thomas RL, Dunstan FD, Luzzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 64–8.
  67. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208–14.
  68. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49: 2977–82.
  69. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000; 9: 903–8.
  70. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830–8.

71. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997; 40: 1110–2.
72. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 1994; 57: 816–22.
73. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001; 60: 1964–71.
74. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 906–11.
75. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1706–11.
76. Gliedman ML, Tellis VA, Soberman R, Rifkin H, Veith FJ. Long-term effects of pancreatic transplant function in patients with advanced juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1978; 1: 1–9.
77. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O, Lubke P, Schwarz R, Kohlhaw K, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int* 2003, 16: 128–32.
78. Gross CR, Limwattananon C, Matthees BJ. Quality of life after pancreas transplantation: a review. *Clin Transplant* 1998; 12: 351–61.
79. Hathaway DK, Hartwig MS, Milstead J, Elmer D, Evans S, Gaber AO. Improvement in quality of life reported by diabetic recipients of kidney-only and pancreas-kidney allografts. *Transplant Proc* 1994; 26: 512–14.
80. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, Ambuhl P, Boehler A, Halter J, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. *Transplantation* 2008, 86: 662–8.
81. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 555–62.
82. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71: 82–90.
83. Mohan P, Safi K, Little DM, Donohoe J, Conlon P, Walshe JJ, et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Br J Surg* 2003; 90: 1137–41.
84. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 464–70.
85. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290: 2817–23.
86. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 645–8.

## Endoskopsko zdravljenje skafocefalije. Prikaz primera in nove operacijske tehnike

Endoscope-assisted treatment of scaphocephaly:  
report of a case and new surgical technique

Domagoj Jugović, Peter Spazzapan

*Klinični oddelek  
za nevrokirurgijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana, Zaloška  
7, 1000 Ljubljana*

### **Korespondenca/ Correspondence:**

Domagoj Jugović  
e: djugovic@yahoo.com

### **Gljučne besede:**

skafocefalija;  
kraniosinostoza;  
endoskopija; sagitalni šiv;  
nevrokirurgija

### **Key words:**

scaphocephaly;  
craniosynostosis;  
endoscopy; sagittal  
suture; neurosurgery

### **Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2015;  
84: 642–8

Prispelo: 25. maj 2014,  
Sprejeto: 6. okt. 2014

### **Izveček**

Skafocefalija, najbolj pogosta kraniosinostoza, je posledica prezgodnjega zaraščanja sagitalnega šiva. Gre za stanje, ki poleg estetskih težav lahko povzroča tudi funkcionalne motnje. Brez ustreznega zdravljenja lahko nastanejo trajni nevrološki izpadi. Zato sta pomembni pravočasno diagnosticiranje in zdravljenje. Do sedaj je bilo uveljavljeno kirurško zdravljenje z odprto tehniko in večjim rezom kože. Predstavljamo prvi primer, pri katerem smo pri otroku uporabili endoskopsko tehniko za operacijo skafocefalije. Kožni rez je bil pri takem posegu veliko manjši, otrok po operaciji ni potreboval transfuzije in intenzivnega zdravljenja. V tem prispevku opisujemo novo, endoskopsko kirurško tehniko in razvoj kirurgije kraniosinostoz.

### **Abstract**

The most common craniosynostosis, scaphocephaly, is a consequence of premature closure of the sagittal suture. Craniosynostosis does not only pose a cosmetic problem, but it can also lead to permanent neurological deficits. Therefore, early diagnosis and treatment are crucial for a good outcome. Open surgery with large skin incision is currently the standard procedure. We present our first endoscope-assisted surgical procedure for scaphocephaly. After surgery, the infant did not need transfusion or intensive therapy, and the skin incision was minimal. This minimal invasive new surgical technique and its development are described.

---

## **Uvod**

Prirojene deformacije lobanje so poznane stoletja in so jih opisovali že v antiki.<sup>1</sup> Prvi, ki je te anomalije povezal s prehitrim zaraščanjem lobanjskih šivov, je bil Virchow leta 1851.<sup>2</sup>

Lobanja vseh kostnih vretenčarjev je sestavljena iz nevrokraniuma, ki obdaja in ščiti možgane, in viscerokraniuma, ki omogoča hranjenje in dihanje, pri sesalcih pa tvori obraz. Nevrokranij je sestavljen iz baze in kalvarije. Baza nastane s procesom en-

hondralne osifikacije. Enhondralna kost se primarno začne tvoriti okoli žil in živcev, ki vstopajo v lobanjo in kjer kasneje nastanejo tudi foramni, preko katerih potekajo živci in žile, ki predstavljajo komunikacije med možgani in preostankom telesa. Kalvarija je sestavljena iz membranskih kosti, ki so evlucijsko nastale iz zaščitnih dermalnih plošč zgodnjih rib brezčeljustnic. Te kosti nastanejo neposredno iz mezenhimskega tkiva z intramembransko osifikacijo in v nasprotju





**Slika 1:** 3,5 mesečni otrok pred posegom. Poudarjen je sagitalni šiv, čelo in zatilje sta izbočeni. Slika je objavljena z dovoljenjem staršev.

z lobanjsko bazo nimajo prej opisanih komunikacij.<sup>3</sup>

Evolucija človeške inteligence je postala mogoča, ko so možgani lahko nemoteno rastle tudi po rojstvu ter bili ob tem primerno mehansko zaščiteni. To omogoča konstrukcija z več kostmi, ki se med seboj stikajo in rastejo toliko časa, kolikor dolgo rastejo možgani. Na stikih kosti se oblikujejo šivi, kjer se odvija rast in jih zato lahko imamo za rastne centre lobanje. Rast možganskega korteksa ustvarja silo, ki potiska lobanjske kosti narazen. Pogoji, da se le-te razmaknejo, pa je odprtost šivov. Šivi vsebujejo in ohranjajo populacijo osteoprogenitornih celic. Te se diferencirajo v osteoblaste, ki izločajo kostnino. Pri mnogih dvoživkah in plazilcih se šivi ne zarastejo, ker raste lobanja vse življenje, medtem ko se pri sesalcih rast lobanje zaključi pri spolni zrelosti.<sup>3</sup>

O kraniosinostozah govorimo takrat, ko se lobanjski šivi prehitro zarastejo in ne delujejo več kot rastni centri.<sup>4</sup> Normalno je rast kosti v šivih pravokotna na njegovo orientacijo in se ohrani ves čas med rastjo možganov. Pri kraniosinostozah pa se rast loba-

nje zaradi prehitrega zraščanja enega ali več lobanjskih šivov na tistem mestu ustavi, zato se lobanja deformira. Da se znotraj lobanje kljub temu lahko zagotovi prostor hitro rastočim možganom, pride do kompenzacijske rasti vzporedno in ne več pravokotno na prizadeti šiv. Poveča se rast v neprizadetih šivih. Posledica je remodeliranje lobanje in obraznih kosti, klinična slika pa je značilna za vpleteni šiv.

Kraniosinostoze so lahko izolirane ali pa pridružene drugim sindromom. Nemalo otrok, predvsem z več zaraščenimi šivi umreže intrauterino. Prevalenca ob rojstvu je ocenjena na 1/1.800–2.200 rojstev, po nekaterih novjših raziskavah pa naj bi bila ocena še višja.<sup>5</sup> Nesindromske kraniosinostoze predstavljajo 85 % vseh kraniosinostoz, sindromske pa 15 %. Identificiranih je že več kot 150 sindromov, ki so jim le-te pridružene.<sup>6</sup>

Glede na morfološke fenotipe je najpogostejša sagitalna sinostoza (40–55 %), druga je koronarna sinostoza (20–25 %), sledi ji metopična sinostoza (5–15 %). Lambdoidna sinostoza je redka (0–5 %).<sup>3</sup> Več kot en šiv pa je zraščen pri 5–15 % primerov.<sup>4</sup>

Skafocefalija (*gr.* scaphe = čoln) je najpogostejša kraniosinostoza s prevalenco 1,9–2,3 na 10.000 živorojenih otrok.<sup>3</sup> Prehitro zaraščanje sagitalnega šiva povzroči deformacijo, za katero je značilno zmanjšanje biparietalne rasti (zmanjšana širina) in kompenzacijsko podaljšanje lobanje v anteroposteriorni smeri. Pri bolj izraženih primerih je prisotno tudi frontalno in okcipitalno izbočenje. Objektivno jo opredelimo s cefaličnim indeksom (največja širina glave  $\times$  100/največja dolžina glave), ki je v tem primeru nižji od 75.<sup>1</sup> Kaže močno moško prevalenco (razmerje med moškimi in ženskami je 3,5:1). 2 % primerov sagitalnih sinostoz je družinskih.<sup>7</sup> Mutacije genov, ki povzročajo sindromske kraniosinostoze, najverjetneje niso vpletene v patogenezi sagitalnih kraniosinostoz.<sup>7</sup>

Zdravljenje kraniosinostoz je izključno kirurško. Na našem oddelku imamo dolgoletno tradicijo in bogate izkušnje s kirurškim zdravljenjem kraniosinostoz. Uporabljene so bile različne operacijske tehnike glede na vrsto vpletenega šiva. Estetski in funkcionalni rezultati so bili zelo dobri.

**Slika 2:** Deček 10 dni po operaciji. Vidni sta dve manjši brazgotini na mestu vreza kože. Slika je objavljena z dovoljenjem staršev.



S hitrim napredkom tehnologije se pojavljajo nove metode kirurškega zdravljenja. V tem prikazu smo opisali endoskopsko tehniko operacije skafocefalije, ki je bila prvič izvedena v Sloveniji. V razpravljanju so navedena naša opažanja o prednostih in pomanjkljivostih te nove metode.

### Prikaz primera

Dvomesечni deček je bil napoten v nevrokirurško ambulanto zaradi suma na prezgodaj zaraščeni sagitalni šiv. Klinični pregled je pokazal nekoliko ožjo, podolgovato glavo, izbočeno v predelu čela in zatilja. Sagitalni šiv je bil poudarjen in prezgodaj zaraščен. Velika mečava je bila še odprta. Cefalični indeks je bil 71,5. Šlo je za tipično sliko skafocefalije, za katero je bilo potrebno kirurško zdravljenje (Slika 1). Staršema smo predlagali endoskopsko tehniko posega zaradi manjše brazgotine in naše ocene, da je v tem primeru endoskopska metoda primerena. Metode smo se naučili na Univerzitetni kliniki v Homburgu v Nemčiji. Starši so se s takšno operacijo strinjali in podpisali soglasje zanjo. Soglašala sta se tudi z objavo primera in slik v strokovni reviji.

Dečka smo operirali v splošni anesteziji v starosti 3,5 mesecev. Po pripravi na operacijo smo otroka endotrahealno intubirali, relaksirali in analgezirali. Med posegom je ležal na trebuhu, glava je bila ekstenđirana dorzalnolno, tako da je bil sagitalni šiv v vodoravnem položaju. Deček je bil postavljen v t. i. položaj sfinge.<sup>8</sup> Obraz otroka je bil usmerjen proti operaterju. Sledilo je britje, kirurško umivanje in pokrivanje polja operacije, ki je zajemalo veliko mečavo, medialni del frontalne in parietalne regije ter malo mečavo. Naredili smo dva majhna reza kože: prvega nad proksimalnim delom sagitalnega šiva, takoj za veliko mečavo, vzporedno s koronarnim šivom, v dolžini 2,5 cm, drugega nad distalnim delom sagitalnega šiva tik pred majhno mečavo v laterolateralni smeri in dolžini 2 cm (Slika 2). Oba reza smo nato povezali s subgalealnim tunelom in si na ta način v tunelu prikazali sagitalni šiv v vsej svoji dolžini. Ta je bil nekoliko zadebeljen, hiperostotičen. Pod sprednjim vrezom v srednji liniji smo izbrusili kost v premeru 5 mm in si prikazali duro zgornjega sagitalnega sinusa. Z brušenjem in ščipanjem smo najprej odstranili anteriorni del sagitalnega šiva do velike mečave. Glede na to, da je bil vrez postavljen tik za mečavo, nam je v tem področju sama mobilnost kože omogočala delo brez pomoči endoskopa. Nato smo nadaljevali odstranjevanje sagitalnega šiva v tunelu med obema vrezoma. Za to smo uporabili endoskop (Aesculap AG, Tuttlingen, Germany), ki smo ga pritrdili s pomočjo ročaja in ga postavili v ustrezen položaj za prikaz sagitalnega šiva. V nadaljevanju smo poseg spremljali preko endoskopa na operacijskem zaslonu. Uporabljali smo nevrokirurške inštrumente, ki smo jih poleg endoskopa uvajali v podkožni tunel. Duro oziroma zgornji sagitalni sinus smo razmejili od kosti, nato pa z brušenjem in ščipanjem odstranili kost sagitalnega šiva v širini 10–15 mm. Anteriorno polovico šiva smo odstranili skozi sprednji vrez, posteriorno pa skozi zadnji vrez kože. Med posegom ni prišlo do poškodbe dure ali sagitalnega sinusa.

Nazadnje smo napravili na vsaki strani dve osteotomiji parietalne kosti s trepanacijsko žago v dolžini 7 cm od srednje linije pravokotno na sagitalni šiv. Obe anteriorni osteotomiji smo naredili skozi sprednji vrez kože, obe posteriorni pa skozi zadnji vrez pred lambdoidnima šivoma. Sledila je hemostaza in zapiranje rane po plasteh.

Med operacijo ni bilo večjih krvavitev in otrok transfuzije ni potreboval. Poseg je po-

**Slika 3:** Deček 4,5 mesecev po posegu. Glava je prikazana iz profila (A) in od zgoraj (B). Sliki sta objavljeni z dovoljenjem staršev.



A

tekal brez zapletov. Deček je bil po operaciji zbujen in premeščen na oddelek. Na oddelku je bil afebrilen, brez težav. Tretji dan po posegu smo ga odpustili v domačo oskrbo. V naslednjih mesecih se je glava lepo oblikovala, zrasla je predvsem v laterolateralni smeri. Na kontrolnem pregledu v starosti 8 mesecev je bila glava normalno oblikovana, brez znakov kraniosinostoze s cefaličnim indeksom 82,9 (Slika 3).

## Razpravljanje

V tem prispevku opisujemo minimalno invazivno endoskopsko metodo kirurškega zdravljenja skafocefalije. Gre za prvo tovrstno operacijo kraniosinostoze v Sloveniji.

Kraniosinostoza je patologija, ki ne predstavlja le estetskega problema, temveč lahko povzroča tudi izrazite funkcionalne težave. Tako je na primer najnovejša študija dokazala zmanjšano oksigenacijo in prekrvitev možganske skorje pri otrocih s kraniosinostoza. Takoj po operaciji je bila oksigenacija možganovine boljša, zlasti v frontalni in temporalni regiji.<sup>9</sup> Znano je, da omejena rast lobanje in pritisk rastoče možganovine lahko privedeta do porasta znotrajlobanjskega tlaka.<sup>10</sup> Dokazano je bilo neposredno znižanje tega tlaka po operaciji, obenem pa tudi povezava med stopnjo porasta znotrajlobanjskega tlaka in stopnjo prizadetosti umskega razvoja.<sup>10,11</sup>



B

Čeprav do prezgodnjega zaprtja šiva pride že v prenatalnem obdobju, moramo za postavitev klinične diagnoze počakati nekaj mesecev, saj pride pri prehodu glavice skozi porodni kanal do fiziološke deformacije. Zato je težko oceniti vzrok le-te. Klinično diagnozo je tako najlažje postaviti v poznem perinatalnem obdobju, med drugim in četrtem mesecem starosti. Če je deformacija glave takrat še prisotna, je treba otroka poslati v nevrokirurško obravnavo. Koristni so tudi podatki o trajanju nosečnosti, porodni teži in morebitnih zapletih med porodom in obnjem. Pomembna je informacija o položaju, v katerem otrok običajno spi, saj to lahko privede do enostranske zatiljne sploščitve (deformacijska plagiocefalija), ki nastane zaradi spanja na hrbtu z glavo, obrnjeno v vedno isto stran. Zato se uho in čelo pomakneta v anteriorno smer. Gre torej za deformacijo lobanje, ki lahko prav tako nastane zaradi podaljšanega poroda ali položaja otroka v maternici.<sup>12</sup> To stanje, pri katerem je zdravljenje pogosto konzervativno, je pomembno razlikovati od sinostoze, pri kateri pa je potrebna operacija.

Za postavitev diagnoze kraniosinostoze si lahko pomagamo z rentgenogramom glave, računalniško tomografijo (CT) ali z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI).<sup>13</sup> Slikovna diagnostika s CT najbolj jasno prikaže sinostotične šive, vendar podvrže otroka visokim dozam sevanja, zato se je pri tako majhnih bolnikih, pri katerih se možgani

razvijajo, raje izogibamo. Najbolj pomemben ostaja vsekakor natančen klinični pregled. V opisanem primeru je šlo za tipično skafocefalijo zaradi prezgodaj zaraščene sagitalnega šiva. Glava je rasla v anteroposteriorni smeri, biparietalni premer je bil manjši od pričakovanega. Zato je pomembno otroka s sumom na kraniosinostozo pravočasno napotiti na pregled k nevrokirurgu.

Preden so se razvile metode zdravljenja kraniosinostoz, je bilo potrebno ugotoviti vzrok njihovega nastanka. Leta 1851 je Rudolf Ludwig Carl Virchow napisal članek, ki je mejnik v zgodovini razumevanja kraniosinostoz.<sup>2</sup> Ugotovil je, da lobanjske kosti rastejo pravokotno z vsemi odprtimi lobanjskimi šivi. Če se zaradi prezgodaj zaraščene šiva rast lobanje v eno smer ustavi, pride do kompenzacijske rasti paralelno na šiv in povečane rasti v drugih šivih. Sprva je Virchow to stanje poimenoval kraniostenoz. Njegove ugotovitve so bile temelj za kasnejši razvoj kirurškega zdravljenja te patologije.

Prvi kirurški poseg zaradi kraniosinostoze je bil opravljen šele, ko so zdravniki spoznali, da lahko pride pri kraniosinostozah do nevroloških in kognitivnih okvar, do slepote in hidrocefalusa.<sup>14</sup> Prva znana kirurška terapija je bila bilateralna »strip« kraniektomija (odstranitev ožjega podolgovatega dela kosti) v področju sagitalnega šiva, ki jo je napravil Lannelongue v Parizu leta 1890.<sup>14</sup> Kljub začetnemu entuziazmu pa uspehi takratnega operativnega zdravljenja niso bili spodbudni. Omejeni so bili predvsem zaradi dveh dejavnikov. Mnogo otrok, ki so jih operirali v tistem času, je imelo mikrocefalijo in ne prezgodaj zaraščene šivov. Teh dveh stanj pa takrat še niso znali jasno ločevati. Poleg tega so posege opravili pozno v poteku bolezni, ko je bila nevrološka prizadetost že nepovratno prisotna. Zaradi velike umrljivosti so kirurško zdravljenje začasno prekinili za približno tri desetletja.

Kirurško zdravljenje kraniosinostoz je znova zaživelo, ko sta Faber in Towne uspešno odstranjevala zaraščene šive z ohranitvijo nevrološke funkcije ob nizki umrljivosti.<sup>15</sup> Obenem sta bolj jasno razlikovala med mikrocefalijo in kraniosinostozami. Glede na njuna opažanja in rezultate je bil zasnovan koncept zgodnje profilaktične kraniektomi-

je, ki preprečuje nevrološke okvare in poskrbi za dober kozmetični rezultat.<sup>15</sup> Tako je bila ugotovljena pomembnost zgodnjega posega pred tretjim mesecem starosti otroka. Tako imenovana »strip« kraniektomija je postala standardna tehnika: sagitalni šiv je bil izrezan skupaj z ozkim pasom parietalne kosti obojestransko. V srednji liniji je nastala širša ali ožja poškodba kosti v poteku zgornjega sagitalnega sinusa.<sup>16,17</sup> Ozek pas kosti je bil lahko odstranjen tudi paralelno s kostnim šivom. Rezultati takšnih posegov so bili dobri, vendar je pogosto prihajalo do ponovnega prezgodnjega zaraščanja kosti.<sup>18</sup> Potrebne so bile ponovne operacije z obsežnejšim remodeliranjem lobanjskega svoda. To je bil izziv za kirurge naslednje generacije.

Ko je torej bilo zgodnje zdravljenje kraniosinostoz uveljavljeno, se je razvoj kirurških tehnik obrnil na otroke, ki so bili obravnavani pozno v poteku bolezni, in k tistim, pri katerih je prišlo do reosifikacije po kraniektomiji. Te operacije so bile tehnično zahtevne in so imele visoko umrljivost in obolevnost. Da bi preprečili reosifikacijo, so predlagali postavljanje polietilenskega filma na rob kraniektomije.<sup>16</sup> Tehnika se ni obnesla, saj je prihajalo do okužb in reosifikacij. Drugi avtorji so uporabili Zenkerjevo raztopino, ki so jo dali neposredno na duro z namenom, da bi uničila osteogenetske elemente v meningah, vendar je ta povzročala epileptične napade.<sup>19</sup> Kasneje so se razvile tehnike z večjo kraniektomijo.<sup>20</sup> Pri tako imenovani » $\pi$ « metodi se je odstranjeval koronarni šiv obojestransko in tudi širok trak parietalne kosti bilateralno, paralelno s sagitalnim šivom. Kraniektomija je imela izgled grške črke  $\pi$ . Frontalno kost in ostanek parietalne kosti so nato v srednji liniji približali z žico.<sup>21</sup> Pri bolj izbočenem čelu ali zatilju so predlagali ustrezne modifikacije  $\pi$  tehnike.<sup>21</sup> Prednost te metode je bila, da so takoj po posegu opazili zmanjšanje anteroposteriornega premera glave. Pomanjkljivost pa je bila, da je šlo za zahtevnejši poseg z večjo izgubo krvi. Pri »H« tehniki se najprej odstrani širok pas kosti v srednji liniji skupaj s sagitalnim šivom. Nato se parietalna kost zarezje pravokotno na sagitalni šiv obojestransko za koronarnim šivom in tudi pred lambdoidnim ši-

vom. Taka osteotomija je podobna našemu primeru. Omogoča širjenje in rast lobanje v laterolateralni smeri. Kostni reženj, ki vključuje sagitalni šiv, se potem razdeli na dva dela in se namesti nazaj na mesto sagitalne trepanacije.<sup>22</sup>

V teku desetletij so tudi te tehnike sprejeli v vsakdanjo prakso in omogočali normalen nevrološki razvoj otrok in dobre kozmetične rezultate tudi pri bolj zapletenih primerih in pri starejših otrocih. Te kirurške tehnike pa so bile povezane z daljšim časom operacije, bolnišničnim bivanjem in večjimi potrebami po transfuzijah. Zaradi teh težav in zaradi razvoja novih tehnologij se je pozornost v zadnjem desetletju usmerila v minimalno invaziven način korekcije s pomočjo endoskopa.<sup>14</sup>

Tako sta Jimenez in Barone predlagala enostavno suturektomijo oziroma odstranitev prezgodaj zaraščene šiva z endoskopskim pristopom.<sup>23,24</sup> Poseg temelji na osnovnih načelih zdravljenja kraniosinostoz. Operacija se priporoča zgodaj, tj. v času ko možgani še hitro rastejo in sami po sebi poskrbijo za normalno oblikovanje lobanje. Najprej so začeli s to tehniko zdraviti samo sagitalno sinostozo, nato pa tudi nesindromske sinostoze s prizadetostjo drugih šivov. Rezultati so pokazali krajše trajanje operacij, minimalne izgube krvi, hiter odpust iz bolnišnice in minimalno tveganje, vključno z izjemno redkimi okužbami, poškodbami dure, likvorskimi fistulami in nevrološkimi izpadi.<sup>25</sup>

Zdravljenje kraniosinostoz je danes še vedno izključno kirurško. Odvisno je od šiva in od otrokove starosti. Cilj kirurškega zdravljenja je prekiniti vpliv prehitro zaraščene šiva na rast lobanje in hkrati popraviti deformacije kalvarije. Če se tako zdravljenje zamudi, lahko pride do porasta znotrajlobanjskega tlaka, poleg tega pa

tudi do hujših deformacij obraznih kosti, kar vodi do asimetrij obraza ali malokluzije. Asimetrija orbit vodi od okularne distopije in strabizma. Prav tako ne smemo pozabiti samega kozmetičnega učinka oblike lobanje, ki je lahko za posameznika zelo moteč. Cilj kirurškega zdravljenja je torej ustvariti večji intrakranialni volumen in preprečiti dolgotrajne posledice.

Operacijo je iz več razlogov najbolje izvesti v zgodnjem obdobju. Prvič, ker se večji del rasti možganov odvijev v prvem letu starosti, ko je tveganje za nastanek kompenzacijske deformacije ravno v tem času največje. Drugič, z operacijo preprečimo nevrološke zaplete, povezane s porastom znotrajlobanjskega tlaka, za katerega so nekatere študije ugotovile, da je lahko povišan tudi pri nesindromskih kraniosinostozah.<sup>9,10</sup> Tretjič, okvare kosti, ki jih med operacijo iatrogeno napravimo, se bolje reosificirajo pred prvim letom starosti kot kasneje. Četrto, zamujaenje z operacijo vodi v deformacijo lobanjske baze in obraznih kosti z asimetrijo obeh čeljusti. Petič, kalvarijo je pri otroku, starem 3–6 mesecev, lažje remodelirati in oblikovati.<sup>8,21,22</sup>

Endoskopska tehnika skrajša operacijski čas, bolnišnično bivanje in dovoljuje minimalno izgubo krvi, ne omogoča pa remodeliranja kalvarije med operacijo in takojšnje spremembe cefaličnega indeksa.<sup>23</sup> Izpostavljena površina lobanje je manjša, zato je možnost obsežnega remodeliranja lobanjskega svoda s številnimi osteotomijami težje izvedljiva kot pri odprtih tehnikah. Kljub temu smo v našem primeru dosegli odličen rezultat nekaj mesecev po posegu. Postopek je varen, počakati pa še moramo na dolgoročne rezultate, ki bi objektivno ovrednotili in primerjali odprto remodelacijo lobanje z endoskopsko tehniko.

## Literatura

- Guimaraes-Ferreira J, Miguens J, Lauritzen C. Advances in craniostosis research and management. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2004; 29: 23–83.
- Virchow R. Über den Cretenismus namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. *Verh Physikalisch Med Ges Würzburg* 1851; 2: 230–71.
- Morriss-Kay GM, Wilkie AO. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 2005; 207: 637–53.
- Cohen MM Jr. Etiopathogenesis of craniostosis. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 507–13.
- Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, Romitti PA. Fertility treatments and craniostosis: Califor-

- nia, Georgia, and Iowa, 1993–1997. *Pediatrics* 2003; 111: 1163–6.
6. Chumas PD, Cinalli G, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. *J Neurosurg* 1997; 86: 177–81.
  7. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet* 1996; 62: 282–5.
  8. Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics* 2002; 110: 97–104.
  9. Martini M, Röhrig A, Wenghoefer M, Schindler E, Messing-Jünger AM. Cerebral oxygenation and hemodynamic measurements during craniosynostosis surgery with near-infrared spectroscopy (published online ahead of print May 1 2014). *Childs Nerv Syst* 2014 Dosegljivo 20. 6. 2014 s spletne strani: <http://link.springer.com/article/10.1007%2F00381-014-2418-3>
  10. Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 1992; 90: 377–381.
  11. Koršič M, Denišlić M, Jugović D. Somatosensory evoked potentials in children with brain ventricular dilatation. *Croat Med J* 2006; 47: 279–84.
  12. Jugović D, Porčnik A, Koršič M. Kraniosinostoze in kirurško zdravljenje. In: Derganc M, Pavčnik Arnol M, eds. *Otroška kirurgija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika; 2013. p. 75–80.
  13. Kotrikova B, Krempien R, Freier K, Mühling J. Diagnostic imaging in the management of craniosynostosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 1968–78.
  14. Mehta VA, Bettgowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E5. Dosegljivo 20. 6. 2014 s spletne strani: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.9.FOCUS10204>
  15. Faber HK, Towne EB. Early craniectomy as preventive measure in oxycephaly and allied conditions with special reference to the prevention of blindness. *Am J Med Sci* 1927; 173: 701–11.
  16. Ingraham FD, Alexander E Jr, Matson DD. Clinical studies in craniosynostosis. Analysis of fifty cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 1948; 24: 518–41.
  17. Mount LA. Premature closure of sutures of cranial vault—a plea for early recognition and early operation. *NY State J Med* 1947; 47: 270–6.
  18. Norwood CW, Alexander E Jr, Davis CH Jr, Kelly DL Jr. Recurrent and multiple suture closures after craniectomy for craniosynostosis. *J Neurosurg* 1974; 41: 715–9.
  19. Pawl RP, Sugar O. Zenker's solution in the surgical treatment of of craniosynostosis. *J Neurosurg* 1972; 36: 604–7.
  20. Epstein N, Epstein F, Newman G. Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Childs Brain* 1982; 9: 309–16.
  21. Vollmer DG, Jane JA, Park TS, Persing JA. Variants of sagittal synostosis: strategies for surgical correction. *J Neurosurg* 1984; 61: 557–62.
  22. Di Rocco F, Knoll BI, Arnaud E, Blanot S, Meyer P, Cuttarree H, et al. Scaphocephaly correction with retrocoronal and prelamdoid craniotomies (Renier's "H" technique). *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 1327–32.
  23. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg* 1998; 88: 77–81.
  24. Barone CM, Jimenez DF. Endoscopic craniectomy for early correction of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1965–73.
  25. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopic technique for sagittal synostosis. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 1333–9.

# Ruptura sprednje kite golenske mišice – pregled literature in prikaz kliničnega primera rekonstrukcije s kito semitendinozne mišice pri bolniku s sladkorno boleznijo in polinevropatijo

Rupture of the anterior tibialis tendon: A review of the literature and a case study of reconstruction with semitendinosus tendon in a patient with diabetes mellitus and polyneuropathy

Igor Frangež, Matevž Krašna, Tea Nizič-Kos, Dragica Maja Smrke

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za travmatologijo, Zaloška 2, Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

asis. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med. e: ifrangez@gmail.com

## Ključne besede:

kronična ruptura; sprednja kita golenske mišice; semitendinozna kita; rekonstrukcija; sladkorna bolezen; polinevropatija

## Key words:

chronic rupture; anterior tibialis tendon; semitendinosus tendon; reconstruction; diabetes mellitus; polyneuropathy

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 649–56

Prispelo: 8. sept. 2014, Sprejeto: 2. dec. 2014

## Izvilleček

**Izhodišče:** Ruptura kite prednje golenske mišice je redka. Lahko je travmatska ali spontana. Spontana je običajno posledica degenerativnih sprememb kite zaradi pridruženih bolezni. Za uspešno zdravljenje ter dobro povrnitev funkcije je pomembna zgodnja diagnoza. Pri diagnostiki je najpomembnejši klinični pregled, po katerem z ultrazvokom in/ali magnetnoresonančnim slikanjem potrdimo diagnozo. Zdravljenje je lahko kirurško ali konzervativno z imobilizacijo z dokolenskim nehodilnim mavcem. Za konzervativno zdravljenje se običajno odločamo pri rupturah starejših od tri mesece, še posebej pri starejših, slabo pomičnih bolnikih ali pri bolnikih s pridruženimi boleznimi. Pri kirurškem zdravljenju je v literaturi opisanih več kirurških tehnik.

**Prikaz primera:** 56-letni moški s sladkorno boleznijo in polinevropatijo je utrpel rupturo kite prednje golenske mišice ob poškodbi pri hoji po hribu navzdol. Ruptura je bila sprva neprepoznana ter dva meseca zdravljena kot zvin gležnja. Po ponovnem diagnosticiranju po dveh mesecih je bilo ugotovljeno, da gre za rupturo kite sprednje golenske mišice. Opravljena je bila kirurška rekonstrukcija s kito semitendinozne mišice.

**Zaključki:** Rupturo sprednje golenske mišice smo rekonstruirali z uporabo avtolognega presadka semitendinozne mišice, pri čemer smo dosegli dober dolgoročni rezultat. Kita semitendinozne mišice je primerna, ker ima podobne morfološke lastnosti kot kita golenske mišice. Ker imata podoben premer, je primerna tudi za premostitev daljših okvar tako, kot je bilo to v našem primeru.

## Abstract

**Background:** Rupture of the tibialis anterior tendon is a rare injury. It can be traumatic or spontaneous. Spontaneous rupture is usually a consequence of degenerative changes of the tendon caused by accompanying diseases. For successful treatment and rehabilitation early diagnosis is mandatory. For diagnosis, a clinical examination is most important and ultrasound examination and/or magnetic resonance additionally confirms the diagnosis. Treatment can be surgical or conservative with a below-knee non-weight bearing cast. Conservative treatment is usually decided where ruptures are older than three months, especially in patients with poorer mobility or with accompanying diseases. There are several surgical treatment techniques reported in the literature.

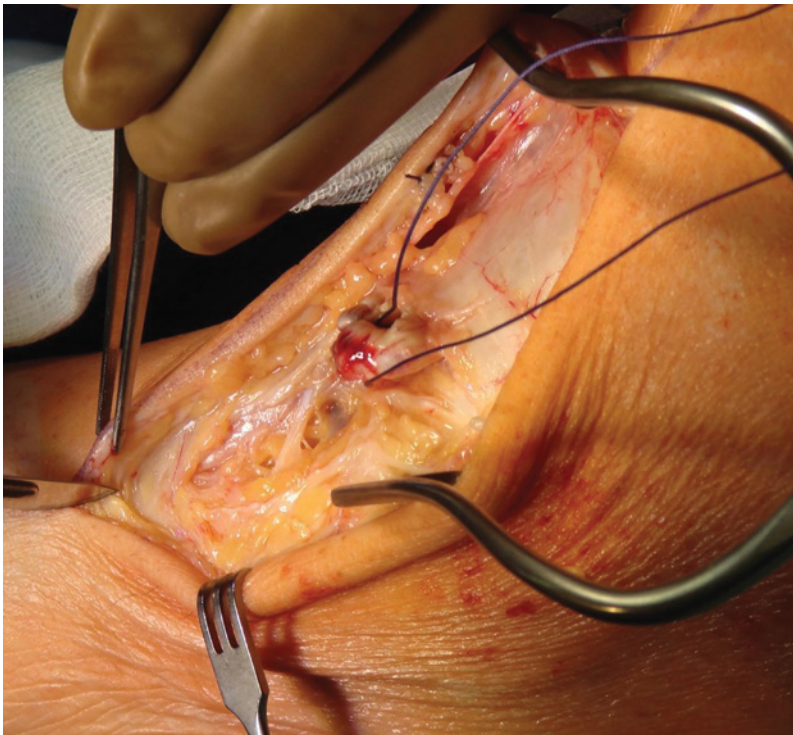
**Case report:** A 56-year old men with diabetes mellitus and polyneuropathy sustained a rupture of the tibialis anterior tendon when walking downhill. The rupture was initially unrecognized and was treated as an ankle sprain. After two months he was reexamined and a rupture of the tibialis anterior tendon was diagnosed and surgically reconstructed using a semitendinosus tendon graft.

**Conclusion:** Rupture of the anterior tendon of the tibialis muscle was reconstructed by using an autologous graft of the semitendinosus muscle tendon, in which we achieved good long-term results. Tendon of the semitendinosus is suitable because it has properties similar to anterior tendon of the tibialis muscle. Because of the similar diameters it is also suitable for bridging of longer defects, such as in our case.

## Uvod

Popolna ruptura kite sprednje golenske mišice oziroma *m. tibialis anterior* (TA) je redka. Po pogostosti popolnega raztrganja kit noge je na tretjem mestu, takoj za rupturo Ahilove kite in kite pogačice.<sup>1</sup> Mehanizem nastanka popolne rupture TA je običajno forsirana plantarna fleksija stopala ob sočasni močni kontrakciji TA.<sup>2-5</sup> Rupture kit so sicer pogostejše pri moških, predvsem pri starejših s pridruženimi dejavniki tveganja. Dejavniki tveganja so še sladkorna bolezen, putika, luskavica, hiperparatiroidizem, revmatoidni artritis, SLE in zdravljenje s kortikosteroidi.<sup>6-8</sup> Po nastanku ločimo travmatske rupture, ki so posledica poškodb, in netravnatske ali spontane rupture. Spontane rupture so posledica degenerativnih sprememb kit zaradi drugih pridruženih bolezni.<sup>9-11</sup> Do rupture lahko pride tudi zaradi ponavljajoče se mikrotravme, kot posledice ukleščenja v bližnjo eksoostoza ali zaradi prisotnosti uratnih kristalov v kiti.<sup>11-14</sup> Diagnoza je klinična in temelji na bolnikovi anamnezi, predvsem pa na ugotovitvi kliničnega statusa. Z rentgenom predela goleni izključimo druge možne diagnoze, kot so zlomi in spremembe kosti, medtem ko z ultrazvokom (UZ) in/ali magnetnore-

**Slika 1:** Prikaz proksimalnega krna po delni prekinitvi zgornjega ekstenzijskega retinakla z nastavitvijo držalnega šiva.

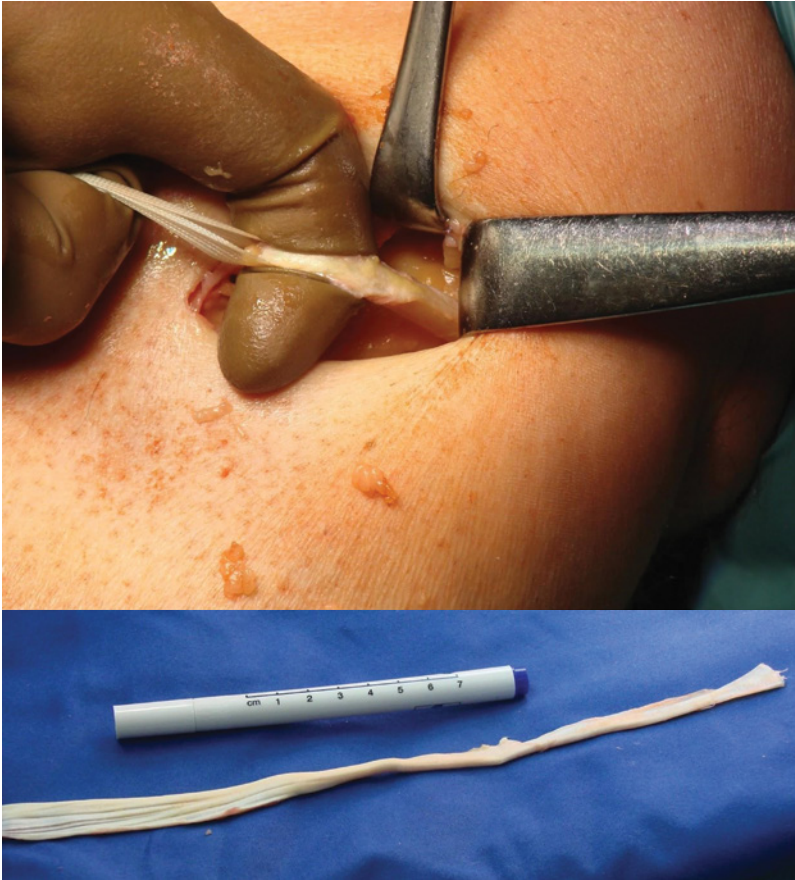


sonančnim slikanjem (MRI) potrdimo. Diagnozo netravnatske popolne rupture kite TA pogosto postavimo pozno, saj pri dorzifleksiji stopala sodelujeta tudi mišici dolga iztegovalka palca na nogi in iztegovalka prstov, kar onemogoči, da bi se klinična slika rupture TA razvila in pokazala. TA je glavni dorzifleksor stopala, ki prispeva 80 % moči dorzifleksije stopala, poleg tega pa omogoča, da stopalo zvrčamo navznoter.<sup>1,15</sup>

## Prikaz primera

56-letni moški s sladkorno boleznijo tipa II na peroralnem zdravljenju in začetno polinevropatijo brez ostalih poznih zapletov sladkorne bolezni, si je med hojo po hribu navzdol poškodoval desni gleženj. Istega dne so ga zaradi otekline in bolečine v gležnju pregledali v urgentni travmatološki ambulanti. Pri kliničnem pregledu je bil gleženj difuzno otečen, poklep notranjega in zunanjega gležnja je bil neboleč, periferni pulzi so bili tipni, ni bilo zaznati svežih nevrocirkulacijskih izpadov. Gibljivost je bila delno bolečinsko zavrta. Rentgenska slika gležnja v dveh standardnih projekcijah ni pokazala znakov za svežo poškodbo skeleta. Postavili so diagnozo zvin gležnja in ga odpustili z elastičnim povojem in navodili za funkcionalno zdravljenje. Po zaključeni rehabilitaciji, dva meseca po poškodbi, je bolnik še vedno navajal bolečine v gležnju, opazal je zvrto dorzifleksijo ter zato težave pri hoji. Po neuspešnem konzervativnem zdravljenju je bil ponovno napoten na pregled k travmatologu. Ob pregledu smo ugotovili, da je gleženj še vedno difuzno otečen, zvrta je bila dorzifleksija stopala, vidno je bilo padajoče stopalo med hojo. Približno 5 cm nad zgornjim skočnim sklepom je bila tipna večja okvara v poteku TA. Funkcija dolge iztegovalka palca in iztegovalka ostalih prstov stopala je bila ohranjena, prav tako so bile kite med pregledom tipne. Ponovno je bil opravljen kontrolni rentgenogram gležnja in stopala v dveh projekcijah, ki ni pokazal znakov za svežo poškodbo skeleta, vidna je bila le osteopenija skeleta. Bolnik je opravil tudi UZ preiskavo gležnja in stopala, ki je pokazala popolno rupturo kite prednje golenske mišice, 9 cm veliko okvaro nad nara-





**Slika 2:** Presadek kite semitendinozusa.

stičem TA. Pregledal ga je tudi angiolog, ki je ocenil, da so pulzi stopala simetrično tipni s primernim kapilarnim povratkom. Niso ugotavljali motenj arterijske prekrvitve.

Glede na ultrazvočni izvid, mnenje angiologa in klinični pregled smo se odločili za rekonstrukcijo TA. Med samim kirurškim posegom smo ugotovili, da primarna rekonstrukcija kite zaradi prevelike okvare ni mogoča. Distalni krn kite je bil v celoti odsoten, medtem ko smo proksimalni krn uspeli izvleči po delni prekinitvi zgornjega ekstenzijskega retinakla s plastiko Z (Slika 1). Potrebna dolžina presadka za vzpostavitev primerne funkcije gležnja in stopala je bila 9 cm, zato smo se odločili za uporabo presadka kite polkitaste ali semitendinozne mišice, ki morfološko najbolj ustreza kiti TA. Zaradi rentgensko prisotne osteopenije skeleta se nismo odločili za sidranje presadka s pomočjo sider, temveč smo uporabili transosalne šive (Slika 2). Presadek smo sidrali na anatomsko mesto (medialna kuneiformna kost). Rekonstrukcijo tetive smo naredili s Pulvertaftovimi šivi z neresorbilno nitjo. Po rekonstrukciji smo zašili oba reti-

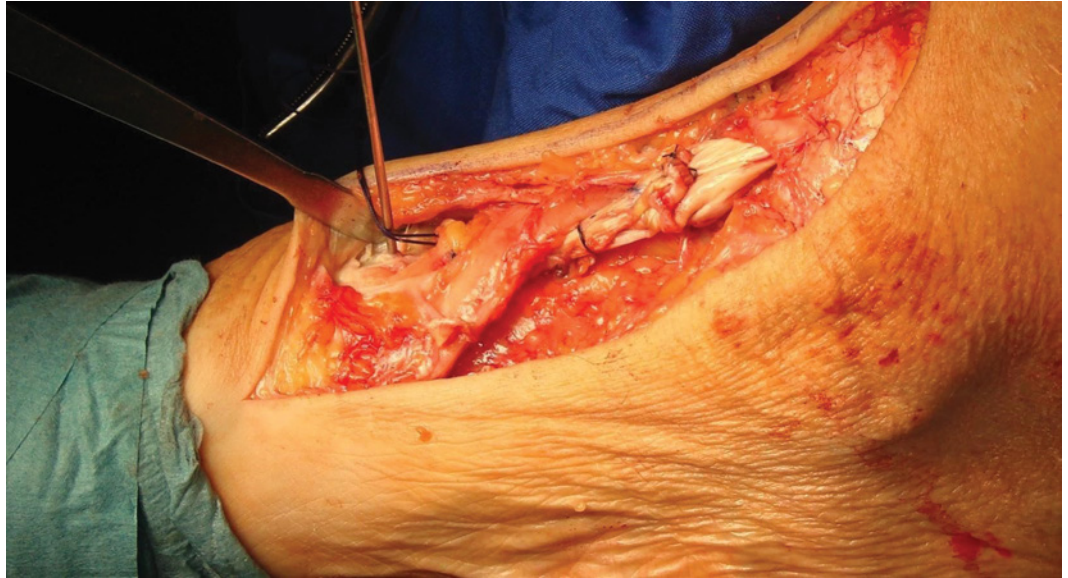
nakla, naredili potrebno hemostazo, rano drenirali ter bolnika oskrbeli z dokolenko nehodilno longeto v 0° dorzifleksiji in 5° inverziji. Šive smo odstranili čez dva tedna in longeto zamenjali s polnim dokolenskim nehodilnim mavcem še za 3 tedne in dodatne 3 tedne hodilni mavec v blagi inverziji stopala. Po odstranitvi mavca je bolnik opravil 2-tedensko zdraviliško zdravljenje in še dodatno 6-tedensko rehabilitacijo v pristojnem zdravstvenem domu. Golenske mišice je ustrezno okreplil ter vzpostavil primeren obseg gibljivosti gležnja (Slika 3).

## Razpravljanje

Ruptura kite TA je redka in se zato v travmatološki ambulanti pogosto spregleda. Rupturo kite TA navadno spremlja nenadna močna bolečina v sprednjem delu gležnja, ki pa v akutni fazi lahko izzveni že po 30 minutah od poškodbe.<sup>10</sup> Temu sledi nekajtedensko obdobje brez težav pred pojavom simptomov.<sup>16</sup> Na sprednji površini gležnja lahko na mestu pretrganja zatipamo vrzel, na mestu proksimalnega krna kite pa se pojavi izboklina. Normalen obris kite izgine. Dorzifleksija in inverzija stopala sta močno oslabei, prisotna je bolečina sprednjega dela gležnja ali narta.<sup>12,17</sup> Pri rupturi kite TA sta lahko prisotna petelinja hoja ali udarjanje stopala ob tla pri hoji, bolnik se pritožuje nad zmanjšano koordinacijo stopala, otežkočeno stojo na neravnih površinah in pogostimi zvini gležnja.<sup>12</sup> Funkcijo dorzifleksije stopala lahko delno nadomesti dolga iztegovalka palca, kar predstavlja še en vzrok, zakaj se klinična slika rupturo pogosto ne prepozna takoj.<sup>1,15</sup> Ob pokrčenju palca je njena funkcija izničena, zato je v tem primeru dorzifleksija stopala nemogoča.<sup>10,17</sup> Diferencialnodiagnostično moramo upoštevati utesnitveni sindrom sprednje golenske lože, radikulopatijo na ravni L4-L5, parezo peronealnega živca, periferno nevropatijo in mehkotivne tumorje.<sup>10,18</sup>

Anatomijo stopala prikazuje Slika 6. Proksimalni del TA prehranjuje prednja tibialna arterija, distalni del kite preskrbujejo veje medialnih tarzalnih arterij. Večji del kite prekriva dobro ožiljen peritenon. Raziskava ožiljenosti kite je pokazala avaskularni pre-

**Slika 3:** Prišitje presadka na proksimalni krn kite sprednje golenske mišice in distalno fiksacija s transosalnimi šivom na mediano kuneiformno kost.



del kite, ki se začne 5 do 16 mm proksimalno od narastišča in je dolg med 45 in 67 mm. Ta predel sovпада s potekom kite pod zgornjim in spodnjim ekstenzornim retinaklom. Zaradi slabše prekrvljenosti je ta predel najbolj dovzeten za pretrganje, saj pride do rupture kite najpogosteje 0,5–3 cm proksimalno od narastišča, kot je bilo tudi v našem primeru.<sup>19,20</sup> Hipoksija je pomemben etiološki dejavnik za razvoj degenerativnih sprememb v kiti, kar še dodatno poveča tveganje za rupturo.<sup>21,22</sup>

Na rentgenskih posnetkih običajno ni videti posebnosti, kar je tudi značilno za rupturo TA. V nekaterih primerih lahko na rentgenskih slikah opazimo dobro omejen predel povečane radioopačnosti pretibialnega mehkega tkiva na stranski ali poševni projekciji gležnja. Na rupturo kite TA moramo posumiti tudi pri avulziji medialne kuneiformne kosti.<sup>18</sup>

Med slikovnimi diagnostičnimi preiskavami je še vedno zlati standard UZ preiskava. Če ne prikaže okvare kit, nadaljujemo z dražjimi slikovnimi preiskavami, kot sta računalniška tomografija (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MRI). CT uporabljamo pretežno, kadar je potrebno izključiti poškodbo skeleta.<sup>23</sup> S pomočjo UZ lahko ločimo delno rupturo od popolne ter ocenimo velikost okvare.<sup>24</sup> Na CT vidimo delno rupturo kot kito povečanega premera z radiolucenčno notranjostjo, pri popolni rupturi pa okvaro kite, zapolnjeno z maščobo ali tekočino. Slabost CT v primerjavi z MRI je

slabši prikaz nekostnih struktur.<sup>5</sup> MRI poškodbo kit prikaže kot okvaro, izpolnjeno z maščevjem, tekočino ali brazgotino, pokaže se okolni edem in tekočina znotraj kitne ovojnice ter v peritendinoznem prostoru.<sup>1,16</sup> Običajno zadoščata projekciji v aksialni in sagitalni ravnini, občasno je za delno rupturo optimalna poševna aksialna projekcija, približno pri 45° med aksialno in koronalno ravnino.<sup>25</sup>

Na področju zdravljenja rupturo TA ni jasnih smernic.<sup>6,21,26</sup> Pri zdravljenju se odločamo med kirurškim in konzervativnim zdravljenjem. Ob tem upoštevamo stanje bolnika, katere pridružene bolezni ima, koliko časa je minilo od poškodbe, kolikšen je funkcionalni izpad ter dolžina kitne vrzeli. Pri mladih, aktivnih ljudeh je zdravljenje izbire kirurška rekonstrukcija, pri starejših, slabo pomičnih bolnikih in tistih z delno rupturo TA pa konzervativno zdravljenje.<sup>9,27</sup> Če se odločimo za operacijo več kot tri mesece stare poškodbe kite, govorimo o zapoznelem kirurškem zdravljenju rupturo kite TA, ki je kompleksnejše in ima precej slabše rezultate zaradi atrofije in maščobne degeneracije mišice, napredujoče retrakcije kite, nastanka adhezij in sekundarnih deformacij.<sup>24</sup> V našem primeru smo bolnika operirali dva meseca po nastanku poškodbe, funkcija stopala pa se je pri njem skoraj popolnoma popravila. Kljub odloženi kirurški oskrbi je bil rezultat kirurškega posega dober, kar sicer priporočajo tudi Michels in sodelavci, ki so opisovali dober rezultat tudi



**Slika 4:** Nehodilni dokolenski mavec v 0° dorzifleksiji in 5° inverziji za 6 tednov.

pri bolnikih, operiranih pet mesecev po poškodbi.<sup>28</sup> Pri konzervativnem zdravljenju uporabimo gleženjsko ortozo ali dokolenski nehodilni mavec, čemur sledi ustrezna rehabilitacija.

Za presadek semitendinozusa smo se odločili, ker je zaradi svoje dolžine omogočal premostitev tako velike okvare, kot je bila v našem primeru, torej 9 cm. Zanj smo se odločili tudi zaradi morfoloških značilnosti. Kot možnost bi lahko za rekonstrukcijo popolne rupture TA uporabili tudi presadek plantarisa, peroneusa tertiusa ali celo ožiljenega ekstenzorja digitorum longusa (EDL) ali presadek ekstenzorja hallucis longusa (EHL). Ker je semitendinozni presadek

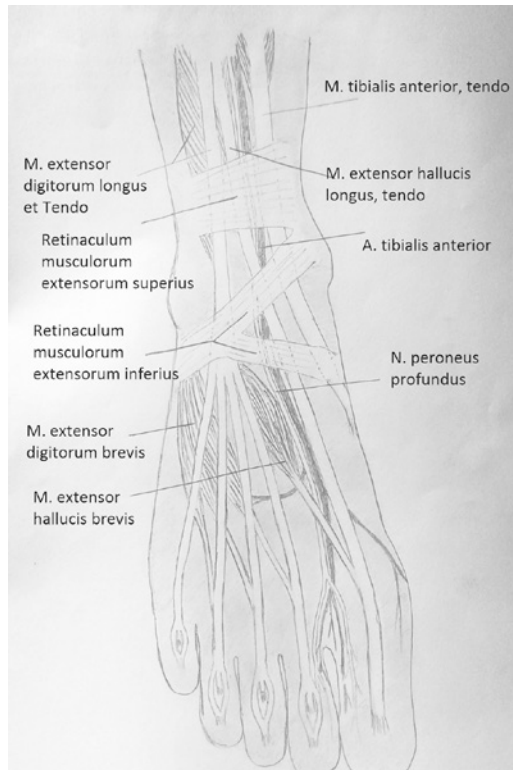
**Slika 5:** Stanje 4 mesece po operaciji.



ustrezal, smo se zaradi dobrih izkušenj z njegovo uporabo odločili za rekonstrukcijo s tem, ne da bi ob uporabi EHL okrnili gibalno funkcijo gležnja in palca. V primeru močno izražene polinevropatije z nevrocirkulacijskimi izpadi bi bila vsekakor bolj smotrna uporaba ožiljenih tetiv EDL ali EHL. Dolgoročni zapleti pri konzervativnem zdravljenju so za 11 % pogostejši kot pri kirurškem (23,5 % proti 12,5 %). Vključujejo bolečino, formacijo nevromov, pojav krempljastih oz. kladivastih prstov zaradi porušenega ravnotežja mišic, nastanek blage do zmerne oblike ploskega stopala, artrozo gležnja, oslajbljeno dorzifleksijo stopala in kontrakturo Ahilove kite. Zaradi nizkega tveganja pri kirurškem zdravljenju in pogostejših zapletov pri konzervativnem zdravljenju je slednje priporočljivo izključno za najbolj neaktivne bolnike in bolnike z visokim tveganjem za zaplete po operaciji.<sup>13,29-32</sup> Opisanih je več tehnik operiranja. Pri akutni rupturi TA, pri kateri je mogoče ustrezno približati krna kite, se lahko okvara popravi z zašitjem krnov kite, (t.i. šiv konec-s-koncem z neresorbilno nitjo). Pri kroničnih poškodbah to ni mogoče zaradi degenerativno spremenjenih krnov kite, ki onemogočajo šiv s primerno natezno čvrstostjo in zaradi retrakcije kit in zato velike vrzeli med krnoma, ki lahko meri do 8 cm.<sup>28,33</sup> V slednjem primeru lahko pridobimo s proksimalnega dela kite drsni presadek za premostitev vrzeli, kar pa ni mogoče, če je vrzel preširoka ali proksimalni del kite ni ustrezne kakovosti. V takšnih okoliščinah je primerna tehnika prenos presadka kite z ene od ostalih mišic v nogi, kamor sodijo dolga iztegovalka palca na nogi, kratka iztegovalka palca na nogi, dolga iztegovalka prstov, struna (m. plantaris) ter homologni alograft Ahilove kite.<sup>9,28</sup>

Poleg možnosti rekonstrukcije z omejenimi kitami mišic je v literaturi opisano zdravljenje 12 bolnikov z uporabo avtolognega presadka polkitaste ali semitendinozne mišice, pri katerem so z minimalno invazivno tehniko dosegli dobre dolgoročne rezultate, kljub temu da je bila diagnoza rupturo TA postavljena pri teh bolnikih 11 tednov po sami poškodbi (od 4 do 20 tednov), kar je eden od glavnih dejavnikov tveganja za slabše okrevanje. Štirje od 12 bolnikov so

**Slika 6:** Risba stopala s pomembnimi strukturami.



imeli po operaciji nekoliko šibkejšo dorzifleksijo stopala, sicer pa se je ostalim funkcija TA povrnili v celoti. Izgubo kite polkitaste mišice so vsi bolniki dobro prenašali. Tudi naš bolnik ni imel težav ob tem. Ker ima polkitasta mišica dolgo kito s premerom, podobnim kiti TA, je primerna za premostitev daljših okvar. Prednost minimalno invazivnega pristopa je delna ali popolna ohranitev ekstenzijskega retinakla, boljše celjenje ran z manj adhezijami ter manjše tveganje za okužbo rane.<sup>6,28,34</sup>

Opisana je tudi uporaba homolognih presadkov. Njihova pomanjkljivost je tveganje za prenos nalezljivih bolezni in pojav zavrnitvene reakcije.<sup>35-38</sup>

Pri avulziji kite z mesta narastišča na medialni kuneiformni kosti se uporabi tehnika sidranja. V tem primeru je priporočljiva učvrstitev čim bližje anatomskemu narastišču. Operacijske tehnike vključujejo kostna sidra, spongiozne vijake in mehkotkivne podložke za tenodezo kite na njeno anatomsko narastišče, prišitje kite na periost ali postavitev proksimalnega krna kite v vrtino v medialni kuneiformni kosti z učvrstitvijo s podloženim gumbom (button) na plantarni strani.<sup>6,17 29,38</sup> Za uspešno rekonstrukcijo so potrebni močna učvrstitev kite z minimalno

vrzeljo med kito in kostjo ter vzdrževanje mehanske stabilnosti.<sup>40</sup> Včasih je pri rupturi kite na mestu priraščanja prisotna tudi abrupcija medialne kuneiformne kosti. V tem primeru je rekonstrukcija enostavnejša, saj se kita prešije ter z dvema vijakoma učvrsti v kost.<sup>16</sup> Pomembna je natančna rekonstrukcija obeh ekstenzijskih retinaklov, saj nepopolno zaprtje namreč lahko vodi v izbočenje kite, spremenjeno mehaniko in izgubo moči.<sup>24</sup>

Za okrevanje po operaciji so prav tako različne smernice. Prvih 6 tednov po operaciji je potrebna imobilizacija z dokolenkim nehodilnim mavcem ali z opornico, s stopalom v dorzifleksiji 0° in blagi inverziji. Po odstranitvi mavca sledi štiri- do šesttedenska rehabilitacija, katere namen je okrepiti moč prednje golenske mišice, zmanjšati nastanek zarastlin med kito in okoliškimi strukturami ter v čim večji meri povrniti začetni obseg gibljivosti gležnja.<sup>10,16</sup> Pri rehabilitaciji se lahko uporablja tudi pulzna in kontinuirana ultrazvočna terapija. Pulzna UZ terapija preprečuje nastajanje mehkotkivnih zarastlin in poveča podajnost brazgotin, kar je pomembno za povrnitev gibljivosti sklepa. Kontinuirano UZ-zdravljenje ima analgetični učinek. Za zmanjševanje bolečin in pospeševanje zdravljenja je uporabna tudi elektroterapija.<sup>41,42</sup>

Glede na to, da je šlo za starejšega moškega s pridruženo kronično boleznijo, ki sodi med dejavnike tveganja, torej napredovalo sladkorno bolezen s polinevropatijo, je bilo za pričakovati, da bo rezultat zdravljenja slabši ali da bo prišlo do zapletov ob zdravljenju. Vendar je bolnik lepo napredoval in tudi končni rezultat je bil zanj ugoden, saj je nogo lahko spet polno obremenjeval, brez omejitev.

## Zaključek

Ruptura kite TA je redka. Vzrok rupture je lahko akutni travmatski ali netravnatski, kar pa je običajno posledica degenerativnih sprememb v kiti. Znaki so neredko prikriti ali neizraziti, zlasti pri delni rupturi. Diagnoza se pogosto spregleda ali zakasni, zato je ključen natančen klinični pregled. V veliko pomoč pri potrditvi diagnoze so slikovne

metode, zlasti UZ in MRI. Posledica pozne diagnoze je bodisi slabši pooperativni rezultat, bodisi odločitev za konzervativno zdravljenje, ki pa ima številne dolgoročne zaplete. Terapija izbire je kirurška rekonstrukcija kite, ki vključuje šivanje tetive, kostno sidranje tetive in uporaba kitnih avtograftov in alograftov.

Kirurško zdravljenje je najbolj primerno pri svežih poškodbah in mlajši populaciji. Za konzervativno zdravljenje se odločimo pri rupturah, starejših od treh mesecev, in če bolnik sodi med manj aktivno starejšo populacijo s visokim tveganjem za operacijo.

## Literatura

- Gallo RA, Kolman BH, Daffner RH, Sciulli RL, Roberts CC, DeMeo PJ. MRI of tibialis anterior tendon rupture. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 102–6.
- Otte S, Klinger HM, Lorenz F, Haerer T. Operative treatment in case of a closed rupture of the anterior tibial tendon. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122: 188–90.
- Aydingöz U, Aydingöz O. Spontaneous rupture of the tibialis anterior tendon in a patient with psoriasis. *Clin Imaging* 2002; 26: 209–11.
- Mankey MG. Treatment of tibialis anterior tendon rupture. *Oper Tech Orthop* 1994; 4: 141–5.
- Markarian GG, Kelikian AS, Brage M, Trainor T, Dias L. Anterior tibialis tendon ruptures: an outcome analysis of operative versus nonoperative treatment. *Foot Ankle Int* 1998; 19: 792–802.
- Sammarco VJ, Sammarco GJ, Henning C, Chaim S. Surgical repair of acute and chronic tibialis anterior tendon ruptures. *J Bone Joint Surg* 2009; 91: 325–32.
- Ellington JK, McCormick J, Marion C et al. Surgical outcome following tibialis anterior tendon repair. *Foot Ankle Int* 2010; 31: 12–417.
- Velan GJ, Hendel D. Degenerative tear of the tibialis anterior tendon after corticosteroid injection – augmentation with the extensor hallucis longus tendon, case report. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 308–9.
- Aderinto J, Gross A. Delayed repair of tibialis anterior rupture with Achilles tendon allograft. *J Foot Ankle Surg* 2011; 50: 340–2.
- Jerome JT, Varghese M, Sankaran B, Thomas S, Thirumagal SK. Tibialis anterior tendon rupture in gout – case report and literature review. *Foot Ankle Surg* 2008; 14: 166–9.
- Anagnostakos K, Bachelier F, Furst OA, Kelm J. Rupture of the anterior tibial tendon: three clinical cases, anatomical study, and literature review. *Foot Ankle Int* 2006; 27: 330–9.
- DiDomenico LA, Williams K, Petrolla AF. Spontaneous rupture of the anterior tibial tendon in a diabetic patient: results of operative treatment. *J Foot Ankle Surg* 2008; 47: 463–7.
- Patten A, Pun WL. Spontaneous rupture of the tibialis anterior tendon: a case report and literature review. *Foot Ankle Int* 2000; 21: 697–700.
- Omari AM, Lee AS, Parsons SW. The clinical presentation of chronic tibialis anterior insufficiency. *Foot and Ankle Surgery* 1999; 5: 251–6.
- Scheller AD, Kasser JR, Quigley TB. Tendon injuries about the ankle. *Orthop Clin North Am* 1980; 11: 801–1.
- Jellad A, Salah S, Bouaziz MA, Bouzaouache H, Ben Salah Z. Unusual clinical presentation of a partial tibialis anterior rupture. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2012; 55: 38–43.
- El Marghy A, Deveraux MW. Bone tunnel fixation for repair of tibialis anterior tendon rupture. *Foot and Ankle Surg* 2010; 16: 47–50.
- Van Acker, Gijs, et al. Rupture of the tibialis anterior tendon. *Acta Orthop Belg* 2006; 72: 105–7.
- Petersen W, Stein V, Tillmann B. Blood supply of the tibialis anterior tendon. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119: 371–5.
- Barnett T, Hammond NL. Anterior tibial tendon rupture. *Contemp Orthop* 1991; 23: 365–7.
- Jozsa L, Kannus P. Human tendons: Anatomy, physiology and pathology. Human kinetics. Champaign, IL, 1997.
- Leadbetter WB. Cell-matrix response in tendon injury. *Clin Sports Med* 1992; 11: 533–42.
- Bianchi S, Zwass A, Abdelwahab IF, Zoccola C. Evaluation of tibialis anterior tendon rupture by ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 564–6.
- Wong MWN. Traumatic tibialis anterior tendon rupture – delayed repair with free sliding tibialis anterior tendon graft. *Injury* 2004; 35: 940–4.
- Khoury NJ, El-Khoury GY, Saltzman CL, et al. Rupture of the anterior tibial tendon: diagnosis by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 351–4.
- Ouzounian TJ, Anderson R. Anterior tibial tendon rupture. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 406–10.
- Jerome JT, Varghese MS, Sankaran B, Thirumagal K. Tibialis anterior rupture: A missed diagnosis. *The Foot and Ankle Online Journal* 2010; 3: 2.
- Michels F et al. Minimally invasive repair of the tibialis anterior tendon using a semitendinosus autograft. *Foot Ankle Int* 2014; 35: 264–71.
- Trout BM, Hosey G, Wertheimer SJ. Rupture of the tibialis anterior tendon. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39: 54–8.
- Benzakein R, Wakim WA, DeLauro TM, Marcus R. Neglected rupture of the tibialis anterior tendon. *J Am Podiatr Med Assoc* 1988; 10: 529–32.
- Cohen DA, Gordon DH. The long-term effects of an untreated tibialis anterior tendon rupture. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999; 89: 149–152.
- Burman MS. Subcutaneous rupture of the tendon of the tibialis anticus. *Ann Surg* 1934; 100: 368.
- Fishco WD. Tibialis anterior tendon rupture. *The Podiatry Institute* 2011; 2.
- Forst R, Forst J, Heller KD. Ipsilateral peroneus brevis tendon grafting in a complicated case of

- traumatic rupture of tibialis anterior tendon. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 440–4.
35. Boyette D, Nunley J. Repair of a chronic anterior tibial tendon rupture using allograft. *Tech Foot Ankle* 2008; 7: 120–4.
  36. Bonasia D, Amendola A. Graft choice in ACL reconstruction. In: Bonnin M, Amendola NA, Bellemans J, MacDonald SJ, Menetrey J, eds. *The Knee Joint: Surgical Techniques and Strategies*. Paris: Springer 2012; 173–82.
  37. Prodromos C, Rogowski J, Joyce B. The economics of anterior cruciate ligament reconstruction. In: Prodromos C, ed. *The Anterior Cruciate Ligament: Reconstruction and Basic Science*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 79–83.
  38. Tucker SA, Sammarco GJ, Sammarco VJ. Surgical repair of tibialis anterior tendon rupture. *Tech Foot Ankle* 2012; 11: 39–44.
  39. Miller RR, Mahan KT. Closed rupture of the anterior tibial tendon – a case report. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998; 88: 394–9.
  40. Pereira DS, Kvitne RS, Liang M, Giacobetti FB, Ebramzadeh E. Surgical repair of distal biceps tendon ruptures, a biomechanical comparison of two techniques. *Am J Sports Med* 2002; 30: 432–6.
  41. Dyson M, Niinikoski J. Stimulation of tissue repair by therapeutic ultrasound. *Infect Surg* 1982; 37–44.
  42. Ribinik P, Quesnot A, Barrois B. Prise en charge en médecine physique et de readaptation des patients présentant des douleurs neuropathiques Lett. *Med Phys Readapt* 2010; 26: 42–50.