

- 129** Nefrotski sindrom in tromboembolični zapleti pri otrocih – *Tjaša Šinkovec Savšek, Anamarija Meglič*
- 143** Sarkopenična debelost – *Taja Jordan, Petra Grebenc, Edi Dedič, Nada Rotovnik Kozjek, Milena Blaž Kovač*
- 153** Stres in stresni odziv v času epidemije COVID-19 – *Domen Kulovec, Naneta Legan Kokol, Žan Malek Petrovič, Sara Maraž, Zala Mlinarič, Magdalena Novak, Blaž Pavlakovič, Alenka Penko, Vid Rotvejn Pajič, Anja Stopar, Mojca Zvezdana Dernovšek*
- 171** Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena – *Rok Leban, Aleš Fabjan, Matej Andoljšek*
- 187** Prevalenca, etiopatogeneza in zdravljenje miomov maternice – *Špela But, Tamara Serdinšek, Igor But*
- 203** Terapevtski potencial vitamina D – *Petra Devetak, Dušanka Mičetič-Turk, Maja Šikič Pogačar*
- 215** Wilsonova bolezen – pogled internista in abdominalnega kirurga – *Jasna Klen, Jurij Janež*
- 227** Klinični znaki pomanjkanja vitamina B12 pri vegetarijskih in veganskih dietah – *Rebeka Mukenauer, Lara Medved, Petra Hrast, Nada Rotovnik Kozjek*
- 239** Magnetnoresonančna preiskava telesa ploda – *Tjaša Tomažin, Domen Plut*
- 251** Učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z deksptanentolom (Septanazol®) na nosno kongestijo po operativnem posegu v nosu in obnosnih votlinah – *Tanja Košak Soklič, Breda Barbič-Žagar, Tjaša Debelak*
- 265** Diagnostični izziv
- 269** Seznam diplomantov
- 271** Navodila avtorjem
- 277** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Jurij Martinčič,
Anita Meglič, Hana Rakuša

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara
Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina
Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek,
Tilen Kristanc, Dora Laginja, Naneta
Legan Kokol, Maja Osojnik, Hana
Rakuša, Zala Roš, Uroš Tršan, Ines
Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICI ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Gaja Markovič

Revija izhaja štirikrat letno v 1.800 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 129** Nefrotski sindrom in tromboembolični zapleti pri otrocih – *Tjaša Šinkovec Savšek, Anamarija Meglič*
- 143** Sarkopenična debelost – *Taja Jordan, Petra Grebenc, Edi Dedić, Nada Rotovnik Kozjek, Milena Blaž Kovač*
- 153** Stres in stresni odziv v času epidemije COVID-19 – *Domen Kulovec, Naneta Legan Kokol, Žan Malek Petrovič, Sara Maraž, Zala Mlinarič, Magdalena Novak, Blaž Pavlakovič, Alenka Penko, Vid Rotvejn Pajič, Anja Stopar, Mojca Zvezdana Dernovšek*
- 171** Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena – *Rok Leban, Aleš Fabjan, Matej Andoljšek*
- 187** Prevalenca, etiopatogeneza in zdravljenje miomov maternice – *Špela But, Tamara Serdinšek, Igor But*
- 203** Terapevtski potencial vitamina D – *Petra Devetak, Dušanka Mičetič-Turk, Maja Šikić Pogačar*
- 215** Wilsonova bolezen – pogled internista in abdominalnega kirurga – *Jasna Klen, Jurij Janež*
- 227** Klinični znaki pomanjkanja vitamina B12 pri vegetarijanskih in veganskih dietah – *Rebeka Mukenauer, Lara Medved, Petra Hrast, Nada Rotovnik Kozjek*
- 239** Magnetnoresonančna preiskava telesa ploda – *Tjaša Tomažin, Domen Plut*
- 251** Učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazol®) na nosno kongestijo po operativnem posegu v nosu in obnosnih votlinah – *Tanja Košak Soklič, Breda Barbič-Žagar, Tjaša Debelak*
- 265** Diagnostični izziv
- 269** Seznam diplomantov
- 271** Navodila avtorjem
- 277** Guidelines for Authors

Tjaša Šinkovec Savšek¹, Anamarija Meglič²

Nefrotski sindrom in tromboembolični zapleti pri otrocih*

Nephrotic Syndrome and Thromboembolic Events in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nefrotski sindrom, tromboembolični dogodki, otroci

IZHODIŠČA. Tromboembolični dogodek je relativno redek, a življenje ogrožajoč zaplet nefrotskega sindroma. Njegova pojavnost v pediatrični populaciji je glede na objavljeno literaturo precej raznolika in znaša 2,0–9,2 %. Dejavniki tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka pri otrocih so poleg nefrotskega sindroma tudi okužbe, starost manj kot eno leto ali več kot 12 let, membranski glomerulonefritis, uporaba centralnih venskih katetrov in drugo. Namen raziskave je bil ugotoviti pogostost tromboemboličnih dogodkov pri otrocih z nefrotskim sindromom, ki so se v zadnjih desetih letih zdravili na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, in povezavo z dejavniki tveganja. **METODE.** V retrospektivno raziskavo smo vključili 73 otrok z nefrotskim sindromom, zdravljenih med decembrom 2009 in septembrom 2019. Za oceno povezanosti različnih spremenljivk s tromboemboličnimi dogodki smo izvedli Fisherjev test, pri povezanih spremenljivkah pa smo nato za oceno moči povezanosti izračunali še Cramérjev koeficient. Naše rezultate smo primerjali z rezultati primerljivih tujih objavljenih raziskav. **REZULTATI.** Tromboembolični dogodek smo zabeležili pri štirih (5,5 %) otrocih z nefrotskim sindromom, kar je primerljivo s pogostostjo v tujih raziskavah. Kot možne dejavnike tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka smo ugotovili na steroide neodziven nefrotski sindrom, uporabo centralnega venskega katetra in prisotnost kronične ledvične bolezni. Povezav z ostalimi dejavniki tveganja, ki jih navajajo tuje raziskave, nismo ugotovili. **RAZPRAVA.** Pogostost tromboemboličnih dogodkov pri otrocih z nefrotskim sindromom v naši raziskavi je primerljiva z rezultati, pridobljenimi v tujih raziskavah. Na steroide neodziven nefrotski sindrom kot vrsta nefrotskega sindroma, uporaba centralnih venskih katetrov in prisotnost kronične ledvične bolezni so pri bolnikih z nefrotskim sindromom, upoštevajoč majhen vzorec bolnikov, možni, ne pa zanesljivi dejavniki tveganja za razvoj tromboemboličnih dogodkov.

¹ Tjaša Šinkovec Savšek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sinkovec.tjasa@gmail.com

² Doc. dr. Anamarija Meglič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; anamarija.meglic@mf.uni-lj.si

* Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2020.

ABSTRACT

KEY WORDS: nephrotic syndrome, thromboembolic events, children

BACKGROUND. Thromboembolic events are rare but serious complications of nephrotic syndrome. Relative frequency in the pediatric population in different published scientific papers varies between 2.0 and 9.2%. Risk factors in children are nephrotic syndrome, infections, under one year or over 12 years of age, membranous nephropathy, the use of central venous catheter and others. The aim of the study was to determine the relative frequency of thromboembolic events and the known risk factors among children with nephrotic syndrome treated at University Children's Hospital Ljubljana in the last 10 years. **METHODS.** In a retrospective study 73 children with nephrotic syndrome, who were treated between December 2009 and September 2019, were included. The connection between different variables and thromboembolic events was evaluated by performing Fisher's exact test. Afterwards, Cramér's coefficient was calculated to evaluate the association between two nominal variables. We compared the results of our study with those obtained in similar foreign studies. **RESULTS.** Thromboembolic events were registered in four children (5.5%), which is comparable to results in foreign studies. The steroid resistant nephrotic syndrome, the use of central venous catheter, and the presence of chronic kidney disease were found to be risk factors for thromboembolic events. Other risk factors, published in foreign studies, were not detected. **DISCUSSION.** The relative frequency of thromboembolic events in children with nephrotic syndrome, found in our study, is comparable with the results of other studies. The steroid resistant nephrotic syndrome, the use of central venous catheter and the presence of chronic kidney disease could be possible, but not reliable risk factors for thromboembolic events.

IZHODIŠČA

Nefrotski sindrom (NS) je bolezen ledvic, za katero so značilni proteinurija, hipalbuminemija, hiperlipidemija in edemi. Incidenca idiopatskega NS je 2–7/100.000 otrok, prevalenca pa 16/100.000 otrok. Bolezen je pogostejša pri moškem spolu, zbolijo dva do trije dečki na eno deklico (1, 2).

Proteinurija pri NS je obilna: več kot 3,0 g v 24-urnem urinu pri odraslem bolniku, pri otroku pa več kot 40 mg/m² na uro ali razmerje med beljakovinami in kreatininom v enkratnem urinskem vzorcu več kot 200 mg/ml (2, 3). Hiperlipidemija se v sklopu NS razvije kot posledica več mehanizmov na področju metabolizma maščob (4, 5). V klinični sliki so za NS značilni edemi, in sicer najpogosteje v periorbitalnem območju, v območju spolovila, v predelu spodnjih okončin, pri dojenčkih pa tudi lumbosakral-

no. Pri težjih primerih se lahko razvije anasarka, ki pomeni edem podkožnega tkiva in se lahko kaže v obliki ascitesa, plevralnega in perikardialnega izliva (6).

NS natančneje opredelimo z imunohistopatološkim pregledom ledvičnega tkiva, odvzetega z biopsijo. Etiološko NS delimo na primarni in sekundarni NS. Med primarne NS uvrščamo glomerulonefritis (GN) z minimalnimi spremembami, fokalno segmentno glomerulosklerozo (FSGS), mezangio-proliferativni GN, membransko nefropatijo, membranoproliferativni GN in C3 GN. Sekundarni NS je možen v sklopu drugih imunsko pogojenih bolezni, kot so sistemski eritematozni lupus (SLE), Henoch-Schönleinova purpura, IgA-nefropatija in druge. Lahko se razvije tudi kot posledica izpostavljenosti toksinom ali ob malignih boleznih (1–3, 5, 7).

V pediatrični populaciji je v skupini primarnih NS histološko najpogostejši GN z minimalnimi spremembami, pri odraslih pa membranska nefropatija (1, 3, 7). FSGS, ki skupaj z GN z minimalnimi spremembami predstavlja večino oblik NS v pediatrični populaciji, je za razliko od GN z minimalnimi spremembami na steroidno zdravljenje pogosto neodzivna in vodi v končno ledvično odpoved (1, 6, 7).

Kadar se NS pojavi v prvih treh mesecih življenja, govorimo o kongenitalnem NS. Pri teh otrocih gre običajno za gensko mutacijo, ki prizadene podocyte ali glomerulno bazalno membrano. Redkeje je kongenitalni NS povezan z okužbami ob rojstvu, kot je okužba s citomegalovirusom (8–10).

Glede na odziv bolezni na zdravljenje s kortikosteroidi (KS) bolnike z NS delimo v dve skupini: na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*, SSNS) in na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*, SRNS). NS je med otroki v 90 % primerov prisoten kot SSNS, ostalih 10 % pa je SRNS. V skupini SSNS je nekaj takšnih, ki so od KS-zdravljenja odvisni, kar pomeni, da se bolezen ob nižanju odmerka ali ob ukinitvi KS kmalu ponovi (2, 3, 6, 7).

Nefrotski sindrom in tromboembolični dogodki

V aktivni fazi NS neselektivna obilna proteinurija povzroči izgubo fizioloških fibrinolitičnih beljakovin, kot so antitrombin III (AT III), plazminogen, protein S in plazmin, kar vodi v protrombotično stanje, spreminjeno ravnovesje med protrombotičnimi in fibrinolitičnimi snovmi. Delež protrombotičnih snovi je v primerjavi z deležem fibrinolitičnih snovi večji, kar pomeni, da gre za hiperkoagulabilno stanje (11, 12). Posledica povečane proteinske sinteze v jetrih, sprožene s hipoproteinemijo, je povišana plazemska koncentracija protrombotičnih belja-

kovin z večjo molekulsko maso, kamor spadajo fibrinogen, ki poveča aktivnost trombocitov in agregacijo eritrocitov, ter faktorja V in VIII (13).

Dodatni dejavniki v sklopu NS, ki spodbujajo nastanek tromboemboličnih (TE) dogodkov, so (11, 13, 14):

- Hipoalbuminemija, značilna za NS, naj bi spodbujala sintezo tromboksana A₂, ki pospeši adhezijo trombocitov.
- Raven proteina C je celo blago povišana, vendar pa je njegova aktivnost znižana. S proteinurijo se namreč izgublja aktivna, prosta oblika proteina S, ki je pomemben kofaktor za učinkovito delovanje proteina C.
- Koncentraciji plazminogena in tkivnega aktivatorja plazminogena sta pri bolnikih z NS le blago znižani, koncentraciji α -2-makroglobulina in lipoproteina (a), ki sta pomembna zaviralca fibrinolize, pa sta povišani. Te spremembe vodijo v zmanjšano fibrinolitično aktivnost.

Tveganje za pojav venskih tromboembolizmov (VTE) in TE-dogodkov je povečano pri otrocih in pri odraslih z NS (14). TE-dogodki poleg okužb predstavljajo enega najbolj življenje ogrožajočih zapletov NS. Mnogi avtorji sicer navajajo, da je ta zaplet v pediatrični populaciji veliko redkejši kot pri odraslih bolnikih, kjer je pojavnost 20–30 %. VTE je redek, a pogosto hud zaplet NS pri otrocih. Po navedbah različnih avtorjev se VTE pojavi pri 2,0–9,2 % otrok z NS in je precej pogostejši od TE-dogodkov v arterijskem sistemu (14–23). VTE v sklopu NS lahko prizadene globoke vene zgornjih in spodnjih okončin, spodnjo in zgornjo votlo veno, jetrne in ledvične vene, sagitalni sinus in sinoveno žilje (11, 12).

Poleg prisotnosti centralnih venskih katetrov (CVK), ki so najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek VTE, so med dejavniki tveganja (14, 24–28):

- starost manj kot en mesec in več kot 11 let,

- NS (posebej nekatere histopatološke entitete NS),
- trombofilija,
- podaljšana hospitalizacija, daljše mirovanje in zdravljenje v enotah intenzivne terapije,
- kirurški posegi in vnetje,
- prirojene srčne bolezni in
- nekatera zdravila (steroidi, estrogen, asparaginaza).

CVK sprožijo nastanek TE-dogodka preko mehanskega vpliva, direktnega draženja stene žile in oviranja laminarnega toka krvi. Dodaten dejavnik tveganja predstavlja tudi s CVK povezana okužba in posledično lokalno vnetje, ki aktivira koagulacijsko kaskado (29, 30).

Izrazito visoka pojavnost TE-dogodkov (25 %) je v literaturi navedena pri otrocih s histološko sicer redko dokazano membransko nefropatijo (31). Mehanizem, odgovoren za višjo pojavnost TE-dogodkov pri membranski nefropatiji, za zdaj še ni znan, možno pa je, da avtoprotitelesa proti enolazi motijo fibrinolizo (32).

Tveganje za nastanek TE-dogodka je večje pri otrocih s kongenitalnim NS v primerjavi z otroki z GN z minimalnimi spremembami, ki je odziven na KS-zdravljenje. Še nekoliko večje tveganje za nastanek TE-dogodka kot pri otrocih s kongenitalnim NS je prisotno pri otrocih s sekundarnim NS (14, 22, 27). Pri sekundarnem NS v sklopu SLE povečano tveganje za TE-dogodke pripisujemo prisotnosti antifosfolipidnih protiteles (33). Bolniki s primarno FSGS imajo visoko raven krožečih endotelijskih celic in topnih bioloških označevalcev endotelijske disfunkcije – topnega trombomodulina, von Willebrandovega dejavnika in drugih – kar kaže na kronično aktivirano stanje endotelija, ki morda spodbuja nastanek TE-dogodkov pri teh bolnikih (33, 34).

V primerjavi s pojavnostjo VTE so arterijske tromboze (AT) pri bolnikih z NS redkejše, vendar pri otrocih pogostejše kot pri

odraslih (35). Prizadeta je lahko katerakoli arterija, npr. femoralna ali mezenterična arterija, lahko pa so prizadeti tudi predeli znotraj srca (36). Najvišja pojavnost AT je v pljučnih arterijah in nastane kot posledica odtrganja in premestitve tromba iz globoke vene spodnjih okončin (35). Pojav AT v femoralni arteriji povezujejo s poškodbo žile ob težavnem vstavljanju femoralnega CVK pri hipovolemičnih bolnikih (35, 37). Dejavniki tveganja za nastanek AT pri otrocih se razlikujejo od tistih pri odraslih. V otroštvu imajo najpomembnejšo vlogo, poleg prirojenih ali pridobljenih protrombotičnih stanj (kot je NS), tudi (25, 26, 29, 34, 35):

- prirojene srčne bolezni,
- arteriopatije (vaskulitisi),
- akutne in kronične sistemske bolezni,
- okužbe,
- maligne bolezni,
- hemoglobinopatije,
- prisotnost CVK in
- prisotnost antifosfolipidnih protiteles (npr. pri otrocih z arterijsko ishemično kapjo v neonatalnem obdobju).

Dejavniki tveganja, ki so pomembni za razvoj tako VTE in AT ter so lahko pridruženi diagnozi NS in niso povezani z ledvično boleznijo, so genetska nagnjenost bolnikov za trombofilijo, npr. prirojeno pomanjkanje AT III ali faktorja V Leiden ter pomanjkanje faktorja XII in drugih (29, 30).

TE-dogodki predstavljajo ogrožajoč zaplet NS, vendar pa se pri kliničnem delu z njimi redko srečujemo. Objav o pojavnosti in vzrokih TE-dogodkov pri otrocih z NS je razmeroma malo. V različnih raziskavah avtorji večinoma poročajo o istih dejavniki tveganja za razvoj TE-dogodkov pri otrocih z NS, medtem ko je pojavnost TE-dogodkov precej raznolika. Z raziskavo smo želeli preveriti pojavnost TE-dogodkov pri naših bolnikih z NS in prepoznati dejavnike tveganja zanje. Podatke smo primerjali z navedbami drugih avtorjev.

METODE

Preiskovanci

Pregledali smo seznam vseh bolnikov, ki so se zaradi NS zdravili na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana s postavljeno diagnozo NS med decembrom 2009 in septembrom 2019 ter so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 19 let. V računalniški bazi informacijskega sistema Pediatrične klinike smo bolnike poiskali s pomočjo šifer za diagnozo NS, in sicer N04.0–N04.9 po Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (avstralska modifikacija, Verzija 6, MKB-10-A). Vsi bolniki so bili kavkazijske rase. V raziskavo smo vključili 73 od skupno 75 otrok. Dva smo iz raziskave izključili, ker sta bila prehodno zdravljena v tujini.

Iz zdravstvene dokumentacije vključenih bolnikov smo retrospektivno iz bolnišničnih in ambulantnih zapisnikov ter iz laboratorijske baze zbrali klinične in laboratorijske podatke. Kot kriterij NS smo po mednarodnih smernicah upoštevali vrednost proteinurije: beljakovine v 24-urnem urinu, višje od 40 mg/m²/dan, ali v enkratnem vzorcu urina kot razmerje med beljakovina in kreatininom, višje od 200 mg/mmol.

Pri večini bolnikov je bila, skladno s kliničnimi smernicami, opravljena ledvična biopsija in postavljena histopatološka diagnoza. Pri tistih otrocih, kjer biopsija ni bila opravljena, smo privzeli, da je šlo za GN z minimalnimi spremembami.

Bolnike smo po mednarodnih smernicah delili na bolnike s primarnim, sekundarnim in kongenitalnim NS. Med primarne NS smo uvrstili naslednje histopatološke diagnoze:

- GN z minimalnimi spremembami,
- FSGS,
- mezanjioproliferativni GN,
- C3 GN in
- membranoproliferativni GN.

Ker smo pri bolnikih s C3 GN pod svetlobnim mikroskopom ugotovili značilno sliko

membranoproliferativnega GN, smo jih obravnavali skupaj s tistimi z membrano-proliferativnim GN. Med sekundarne NS smo uvrstili IgA-nefropatijo in SLE.

Bolnike smo delili na dve skupini: bolniki s SSNS in bolniki s SRNS. V skupino preiskovancev s SSNS smo uvrstili vse tiste, pri katerih je v 4–6 tednih zdravljenja s polnim odmerkom metilprednizolona (1 mg/kg/dan) prišlo do remisije, tj. upada proteinurije na normalno vrednost. Pet otrok (7 %) smo uvrstili med SRNS, saj glede na klinično in histološko sliko NS niso bili zdravljeni s KS, ker uspeha ob zdravljenju z metilprednizolonom ni bilo pričakovati.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (referenčna številka: 0120-46/2020/5).

Primerjava rezultatov z drugimi objavljenimi primerljivimi raziskavami

Za primerjavo naših rezultatov o pogostosti TE-dogodkov in dejavnih tveganja zanje pri otrocih z NS z rezultati drugih avtorjev smo opravili pregled objavljenih člankov v mednarodni bazi PubMed. Pri iskanju smo uporabili naslednji iskalni ukaz: »*nephrotic syndrome AND children AND adolescents AND thrombosis AND stroke AND thromboembolic*«. Pregledali smo objave od januarja 1985 do decembra 2019 v angleškem jeziku. Iz nabora vseh člankov smo v ožji izbor vključili tiste, ki so vsebovali klinične podatke o otrocih in mladostnikih z NS ter so vsebovali dovolj podatkov o vrsti zdravljenja, odgovoru NS na KS ter o zapletih NS, predvsem TE-dogodkih (14, 16–20). Našli smo šest primerljivih raziskav.

Za primerjavo rezultatov petih od šestih primerljivih raziskav smo skupino naših preiskovancev prilagodili demografskim in kliničnim značilnostim preiskovancev (starost preiskovancev in vrsta NS) primerjane tuje raziskave. Le preiskovanci raziskave

Kerlina s sodelavci se od naših bolnikov niso razlikovali v starosti in vrsti NS, zato smo lahko upoštevali vse (14). V raziskave Mehls in sodelavcev, Tavil in sodelavcev ter Carpenter in sodelavcev so bili vključeni samo bolniki s primarnim in kongenitalnim NS. Za primerjave s temi tremi raziskavami smo izmed naših preiskovancev izključili tiste s sekundarnim NS (18–20). Dodatno so bili v raziskavi Carpenter in sodelavcev bolniki v času sledenja mlajši od 18 let, kot TE-dogodek pa so beležili zgolj VTE, zato smo v primerjavi s to raziskavo dodatno izključili naše preiskovance, starejše od 18 let, in bolnika z AT (20). Za primerjavo z raziskavo Lilove in sodelavcev, kjer so bili vsi preiskovanci ob postavitvi diagnoze NS stari med šestimi dnevi in 16 leti, smo izključili naše preiskovance, starejše od 16 let (17). Za primerjavo z raziskavo Citak in sodelavcev, kjer so bili vključeni le bolniki s primarnim NS, smo izključili naše preiskovance s sekundarnim in kongenitalnim NS in vključili le bolnike s primarnim NS (16).

Statistične metode in testi

Za prikaz porazdelitve zveznih spremenljivk smo uporabili srednjo vrednost in interval med najnižjo in najvišjo vrednostjo, kategorične spremenljivke pa smo opisali s frekvencami. Izračunali smo srednjo vrednost starosti bolnikov ob postavitvi diagnoze NS in ob pojavu TE-dogodka ter srednjo vrednost števila dni od postavitve diagnoze NS do nastanka TE-dogodka. Pripadnost spolu smo izrazili v obliki relativne frekvence moških in ženskih bolnikov.

Število bolnikov s TE in NS je bilo majhno, zato smo za obdelavo podatkov izbrali statistične analize, ki so namenjene majhnim vzorcem. Za oceno tveganja za pojav TE-dogodka pri otrocih z NS smo za različne pare spremenljivk opravili Fisherjev natančni test. Test smo izvedli za ničelno hipotezo o neodvisnosti med primerjanima spremenljivkama za pojav TE-dogodka, ki

predpostavlja, da se verjetnost nastanka TE-dogodka pri bolnikih, ki spadajo v kategorijo prve opazovane spremenljivke, ne razlikuje od verjetnosti nastanka TE-dogodka pri bolnikih, ki spadajo v kategorijo druge opazovane spremenljivke.

Za ugotavljanje vpliva dejavnikov tveganja na pojav TE-dogodka pri otrocih z NS smo uporabili metodo multiple logistične regresije. Pri primerjavi spremenljivk, ki so v eni celici zavzele vrednost nič, smo uporabili korekcijo Haldane-Anscombe, ki nam je omogočila izračun razmerja obovetov. Za razmerja obovetov smo izračunali 95-odstotni interval zaupanja in p-vrednost, na podlagi katere smo ugotavljali, ali je naš rezultat statistično pomemben. Za mejo statistične značilnosti smo pri vseh testih uporabili vrednost $p < 0,05$. Pri razmerjih obovetov, kjer smo ugotovili statistično značilno povezavo med spremenljivkama, smo izračunali Cramérjev koeficient.

REZULTATI

Klinične značilnosti preiskovancev

V raziskavo smo vključili 73 bolnikov z NS, od novorojencev do mladih odraslih. Dečkov je bilo nekoliko več kot deklic. Večina bolnikov je imela primarni NS. Skupni čas sledenja vsem bolnikom je bil 440,5 let. Čas od pojava prvih simptomov in znakov NS do postavitve diagnoze NS je znašal od enega do 60 dni, srednja vrednost pa je bila štiri dni. Pri 16 bolnikih (22 %) je bila proteinurija odkrita na sistematskem pregledu ali v sklopu drugih preiskav, saj je bila klinična slika NS nema. Od ugotovitve proteinurije do obravnave na Pediatrični kliniki so pretekli en do trije meseci. Ledvična biopsija je bila opravljena pri 63 bolnikih (86 %), pri ostalih 10 bolnikih pa poseg po strokovnih smernicah ni bil indiciran. Značilnosti preiskovancev so predstavljene v tabeli 1.

Tabela 1. Klinične značilnosti 73 bolnikov z nefrotskim sindromom. Starost ob postavitvi diagnoze NS, starost ob koncu sledenja in čas sledenja so navedeni v letih in prikazani kot: interval (srednja vrednost). N – število, NS – nefrotski sindrom, SSNS – na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*), SRNS – na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*), GN – glomerulonefritis, FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, SLE – sistemski eritematozni lupus, TE-dogodek – tromboembolični dogodek, KLB – kronična ledvična bolezen, KLB-1 do KLB-5 – kronična ledvična bolezen prve do pete stopnje, KLB-1T in KLB-2T – kronična ledvična bolezen prve in druge stopnje po transplantaciji.

Značilnost	Dečki N (%)	Deklice N (%)	Skupaj N (%)
Spol	39 (53)	34 (47)	73 (100)
Starost ob postavitvi diagnoze NS	0,2–14,3 (4,3)	0–17,6 (6,2)	0–17,6 (4,8)
Starost ob koncu sledenja	1,1–23,3 (10,4)	3,3–25,2 (13,6)	1,1–25,2 (12,0)
Čas sledenja^a	0,6–10,6 (5,5)	1,5–10,1 (7,4)	0,6–10,6 (6,2)
Vrsta NS			
SSNS	25 (58)	18 (42)	43 (59)
SRNS	14 (47)	16 (53)	30 (41)
Histopatološka diagnoza			
Primarni NS	37 (56)	29 (44)	66 (90)
GN z minimalnimi spremembami	24 (65)	13 (35)	37 (56)
FSGS	6 (43)	8 (57)	14 (21)
C3 in membranoproliferativni GN	2 (33)	4 (67)	6 (9)
Mezangioproliferativni GN	3 (60)	2 (40)	5 (8)
Drugo	2 (50)	2 (50)	4 (6)
Sekundarni NS	2 (40)	3 (60)	5 (7)
IgA-nefropatija	1 (50)	1 (50)	2 (40)
SLE	0 (0)	1 (100)	1 (20)
Drugo	1 (50)	1 (50)	2 (40)
Kongenitalni NS	0 (0)	2 (100)	2 (3)
Sprožilci prve epizode NS			
Virusne okužbe dihal	11 (65)	6 (35)	17 (23)
Bakterijske okužbe dihal	4 (67)	2 (33)	6 (8)
Virusne okužbe prebavil	4 (40)	6 (60)	10 (14)
Nepojasnjena vročina	1 (33)	2 (67)	3 (4)
Pnevmokokcemija	2 (100)	0 (0)	2 (3)
Brez očitnih sprožilcev	17 (49)	18 (51)	35 (48)
TE-dogodki	2 (50)	2 (50)	4 (5,5)
KLB	6 (40)	9 (60)	15 (21)
KLB-1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KLB-2	1 (16,5)	2 (22)	3 (20)
KLB-3	1 (16,5)	0 (0)	1 (6,5)
KLB-4	0 (0)	2 (22)	2 (13,5)
KLB-5	4 (67)	3 (34)	7 (47)
KLB-1T	0 (0)	1 (11)	1 (6,5)
KLB-2T	0 (0)	1 (11)	1 (6,5)
Hemodializa	4 (80)	1 (20)	5 (7)
Peritonealna dializa	1 (25)	3 (75)	4 (5,5)
Presaditev ledvice	0 (0)	2 (100)	2 (3)
Umrli	1 (50)	1 (50)	2 (3)

^a Čas sledenja od postavitve diagnoze NS.

Pojavnost tromboemboličnih dogodkov in značilnosti teh bolnikov

Med 73 bolniki smo zabeležili štiri TE-dogodke pri štirih otrocih (5,5%), katerih izračunana srednja vrednost starosti ob razvoju TE-dogodka je bila 10,25 let.

Štiri bolnike, pri katerih smo zabeležili TE-dogodek, smo označili s številkami 1, 2, 3 in 4. Med bolniki, pri katerih je prišlo do TE-dogodka, sta imela bolnika 3 in 4 primarni NS, kar predstavlja 3% v skupini bolnikov s primarnim NS. Bolnica 2 je imela kongenitalni NS, en TE-dogodek v tej podskupini predstavlja 50%. Bolnica 1 je imela sekundarni NS, kar pomeni, da je med otroki s sekundarnim NS pojav TE-dogodka 20%. Vsi štirje bolniki so imeli SRNS.

V času pojava TE-dogodka so imeli trije bolniki KLB, ki se je razvila kot posledica neodzivnosti NS na zdravljenje. Bolnica 1 in bolnik 3 sta imela KLB pete stopnje, bolnica 2 pa KLB prve stopnje po transplantaciji. Druge značilnosti bolnikov s TE-dogodkom so navedene v tabeli 2.

Ocena tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka

Iz podatkov v tabeli 3 je razvidno, katere značilnosti bolnikov statistično značilno povečajo verjetnost za pojav TE-dogodka.

Analiza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov pri naših bolnikih v primerjavi s podatki drugih avtorjev

Izračunali smo razmerja obetov za TE-dogodek za naše bolnike v primerjavi s podatki drugih raziskav (tabela 4).

RAZPRAVA

V retrospektivni raziskavi smo ugotovili pogostost pojava TE-dogodkov pri slovenskih otrocih z NS, zdravljenih na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v zadnjih desetih letih. Raziskali smo značilnosti bolnikov z NS in dejavnike tveganja za TE-dogodke pri omenjenih bolnikih. Ugotovitve smo primerjali z rezultati šestih tujih primerljivih raziskav. Kot smo pričakovali, je pojavnost TE-dogodkov pri pediatričnih bolnikih z NS zelo nizka.

Tabela 2. Značilnosti bolnikov z nefrotskim sindromom in tromboemboličnim dogodkom v naši raziskavi. Ž - ženska, M - moški, TE-dogodek - tromboembolični dogodek, NS - nefrotski sindrom, FSGS - fokalna segmentna glomeruloskleroza, GN - glomerulonefritis, AT - arterijska tromboza, VTE - venski tromboembolizem, CVK - centralni venski kateter, EIT - enota intenzivne terapije.

Značilnost	Bolnica 1	Bolnica 2	Bolnik 3	Bolnik 4
Spol	Ž	Ž	M	M
Starost ob pojavu TE-dogodka (leta)	5,7	15,3	14,8	5,8
Histopatološka diagnoza NS	FSGS v sklopu sindroma Schimke	kongenitalni NS ^a	C3 oz. membrano-proliferativni GN	GN z minimalnimi spremembami
Vrsta in mesto TE-dogodka	AT - leva možganska hemisfera	VTE - desni atrij srca	VTE - vene leve spodnje okončine	VTE - vene leve zgornje okončine
Dejavniki tveganja za TE-dogodka	sindrom Schimke z arteriopatijo, CVK, daljša hospitalizacija, mirovanje in zdravljenje v EIT	CVK	heterozigotno stanje za faktor V Leiden	CVK

^a Bolnica je imela heterozigotno mutacijo *NPHS1* in *NPHS2*.

Tabela 3. Fisherjev test za opredelitev tveganja za razvoj tromboemboličnega dogodka in razmerja obetov za tromboembolični dogodek glede na vrsto nefrotskega sindroma, prisotnost centralnega venskega katetra in kronične ledvične bolezni. RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja, NS – nefrotski sindrom, SRNS – na kortikosteroidno zdravljenje neodziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*), SSNS – na kortikosteroidno zdravljenje odziven nefrotski sindrom (angl. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*), GN – glomerulonefritis, CVK+ – vstavljen CVK, CVK- – brez vstavljenega CVK, KLB+ – prisotna kronična ledvična bolezen, KLB- – brez kronične ledvične bolezni.

Spremenljivki	Fisherjev test		Razmerja obetov	
	p-vrednost	RO	95-% IZ	p-vrednost
Ženski spol/moški spol	1	/	/	/
Starost ob postavitvi diagnoze NS < 1 leto ali > 1 leto	0,378	/	/	/
Starost ob postavitvi diagnoze NS < 12 let ali > 12 let	0,143	/	/	/
SRNS/SSNS	0,025 ^a	22,7	1,12–456,81	0,025 ^a
Drugi histopatološki tipi NS/GN z minimalnimi spremembami	0,358	/	/	/
Sekundarni NS/primarni in kongenitalni NS	0,252	/	/	/
Sekundarni NS/GN z minimalnimi spremembami	0,226	/	/	/
Kongenitalni NS/primarni in sekundarni NS	0,107	/	/	/
CVK+/CVK-	0,016 ^a	17,7	1,67–187,53	0,016 ^a
KLB+/KLB-	0,026 ^a	14,3	1,36–149,01	0,026 ^a

^a Statistično značilen rezultat ($p < 0,05$).

Tabela 4. Razmerja obetov za tromboembolični dogodek pri bolnikih v naši raziskavi v primerjavi s posameznimi tujimi raziskavami. N – število, TE-dogodek – tromboembolični dogodek, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja, sod. – sodelavci.

Avtorji primerjane raziskave	Naši podatki ^a		Podatki primerjane raziskave		RO	95-% IZ	p-vrednost
	Vključeni bolniki N	Bolniki s TE-dogodkom N (%) ^b	Vključeni bolniki N	Bolniki s TE-dogodkom N (%) ^b			
Kerlin in sod.	73	4 (5,5)	326	30 (9,2)	2,1	0,63–7,19	0,224
Carpenter in sod.	55	1 (1,8)	370	11 (3,0)	1,7	0,21–13,07	0,633
Mehls in sod.	68	3 (4,4)	204	9 (4,4)	1,0	0,26–3,81	1,000
Lilova in sod.	68	3 (4,4)	447	9 (2,0)	0,3	0,098–1,10	0,071
Tavil in sod.	68	3 (4,4)	188	17 (9,0)	2,2	0,61–7,60	0,233
Čitak in sod.	66	2 (3,0)	49	2 (4,1)	1,4	0,19–10,02	0,762

^a Preiskovanci po demografskih in kliničnih značilnostih, prilagojeni preiskovancem primerjane raziskave.

^b Odstotke smo izračunali kot: $\frac{\text{število bolnikov z NS in TE-dogodkom}}{\text{število vseh bolnikov z NS}} \times 100$.

Glede na majhen vzorec preiskovancev in nizko število bolnikov z NS in TE-dogodkom smo rezultate kritično ovrednotili.

S primerjavo rezultatov naše raziskave, po prilagoditvi vzorca preiskovancev po starosti in vrsti NS z namenom skladnosti s preiskovanci primerjanih raziskav, smo ugotovili, da statistično pomembnih razlik med pojavnostjo ni in da je pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS v naši raziskavi primerljiva s pojavnostjo, ugotovljeno v tujih raziskavah.

Enako pojavnost (4,4 %) TE-dogodkov kot v naši raziskavi navajajo v raziskavi Mehls in sodelavci (18). V primerjavi z raziskavo Kerlin in sodelavcev, Carpenter in sodelavcev, Tavil in sodelavcev ter Citak in sodelavcev je pojavnost pri naši raziskavi nekoliko nižja (14, 16, 19, 20). Le v primerjavi z raziskavo Lilove in sodelavcev je pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS v naši raziskavi nekoliko, vendar statistično neznačilno, višja (17).

Pri vseh naših bolnikih z NS in TE-dogodkom smo ugotovili možno povezanost z nekaterimi znanimi dejavniki tveganja, ki so opisani v literaturi. Poleg osnovne bolezni NS smo ugotovili rahlo povezanost (Cramérjev koeficient povezanosti 0,2–0,4) tudi z neodzivnostjo NS na KS (SRNS) ter s prisotnostjo CVK in KLB. Po drugi strani nismo ugotovili povezanosti med TE-dogodkom in spolom, okužbo ali starostjo ob postavitvi diagnoze (manj kot leto dni in več kot 12 let) (14, 19, 20). V času nastanka TE-dogodka vsi štirje bolniki bakterijske ali virusne okužbe niso prebolevali. Pri bolnikih z NS, vključenih v našo raziskavo, koagulacijski dejavniki niso bili spremljani, z izjemo enega bolnika z NS in TE-dogodkom, pri katerem je bila ugotovljena prisotnost mutacije za faktor V Leiden. Koagulopatija druge vrste, ki jo v literaturi navajajo kot pogostejšo pri otrocih kot pri odraslih, bi lahko bila spregledana kot dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodka pri bolnikih z NS (16, 18). Drugih v litera-

turi navedenih dejavnikov tveganja za pojav TE pri bolnikih z NS, kot so višja starost ob postavitvi diagnoze NS, hipoalbuminemija in izrazitejša proteinurija, v naši raziskavi nismo ugotovili (14, 17).

Otroci s sekundarnim NS naj bi imeli večje tveganje za pojav TE-dogodka kot otroci s primarnim NS. Nekoliko višjo pojavnost TE-dogodkov pri naših preiskovancih v primerjavi z rezultati raziskave Lilove in sodelavcev lahko morda pripišemo večjemu deležu bolnikov s sekundarnim NS v naši raziskavi (14, 17, 22, 27, 33). Nekoliko višjo pojavnost TE-dogodkov v raziskavi Kerlina in sodelavcev v primerjavi z našimi rezultati lahko morda razložimo z višjim deležem bolnikov s SLE v raziskavi Kerlina in sodelavcev, kjer je kar 59 % bolnikov s sekundarnim NS imelo tudi SLE, v naši raziskavi pa le 20 % (14). Višjo, sicer statistično neznačilno, pojavnost TE-dogodkov pri bolnikih v raziskavi Tavil in sodelavcev kot v naši raziskavi bi morda lahko razložili z deležem bolnikov s histopatološko dokazano FSGS, pri katerih naj bi se TE-dogodki pogosteje pojavljali kot pri bolnikih z drugimi histopatološkimi entitetami NS (33, 34). V raziskavi Tavil in sodelavcev je bilo bolnikov s histopatološko dokazano FSGS 36 %, v naši pa le 19 % (19). Dodatno bi razlike v pojavnosti TE-dogodkov v raziskavah Kerlina in sodelavcev ter Carpenter in sodelavcev z našo raziskavo morda lahko povezali z razlikami v rasni sestavi preiskovancev: v obeh tujih raziskavah so bili vključeni tudi temnopolti preiskovanci, pri nas pa le bolniki kavkaške rase (14, 20). Znano je, da je pojavnost TE-dogodkov pri temnopolnih otrocih na splošno višja, ne le pri tistih z NS, v naši raziskavi pa zaradi majhnega vzorca preiskovancev zanesljivih tovrstnih zaključkov ne moremo oblikovati (38).

V naši raziskavi smo pri treh od štirih bolnikov ugotovili možno večje tveganje za razvoj TE-dogodka pri bolnikih z vstavljenim CVK, kar je v skladu z ugotovitvami

raziskav Kerlina in sodelavcev ter Tavit in sodelavcev (14, 19). V raziskavi Kerlina in sodelavcev, v kateri je bila petina otrok temnopoltih, je bila pojavnost TE-dogodkov 9,2 %, pri 45 % bolnikov pa povezana z uporabo CVK (14). V raziskavi Tavit in sodelavcev je bila pojavnost TE-dogodkov pri 188 otrocih 53 % in pri štirih bolnikih povezana s prisotnostjo CVK (19).

Čeprav gre za majhen vzorec bolnikov, se v raziskavi tudi nakazuje, da napredovanje ledvične bolezni prinaša dodatno tveganje za nastanek TE-dogodkov. Pojavnost TE-dogodka je bila statistično značilno višja pri bolnikih z NS in KLB v primerjavi z bolniki z NS brez KLB, prav tako je bilo tveganje za TE-dogodek statistično značilno večje pri bolnikih z NS in KLB kot pri bolnikih brez KLB. Glede na podatke iz literature naj bi bilo povečano tveganje za nastanek TE-dogodkov pri otrocih s KLB povezano z boleznimi drugih organskih sistemov, ne samo s KLB, medtem ko pri odraslih bolnikih KLB predstavlja ključni dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodkov (39, 40). Le eden od treh otrok s KLB in TE-dogodkom je imel boleznimi drugih organskih

sistemov, vsi trije bolniki pa so imeli še dodaten dejavnik tveganja za nastanek TE-dogodka: prisoten CVK ali heterozigotno stanje za faktor V Leiden. Posledično zanesljivih zaključkov o vplivu KLB na večje tveganje za nastanek TE-dogodka pri bolnikih z NS, ob že tako majhnem vzorcu bolnikov, ne moremo podati.

Pojavnost TE-dogodkov pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih z NS, starih od štirih dni do 25 let, ki so se v zadnjih desetih letih zdravili na Pediatrični kliniki, je 5,5 %. Pojavnost TE-dogodkov pri otrocih z NS, ugotovljena v naši raziskavi, je primerljiva s pojavnostjo TE-dogodkov v podobnih tujih raziskavah. Od dejavnikov tveganja za nastanek TE-dogodkov pri otrocih z NS, ki so znani v literaturi, se kot možni nakazujejo SRNS, prisotnost CVK in morda KLB. V slovenskem prostoru zaradi majhnega vzorca bolnikov ne moremo priti do zanesljivih zaključkov. V nadaljevanju raziskave bomo pri vseh bolnikih preverjali tudi možnost pridružene druge vrste koagulopatije, ki bi po navedbi tujih primerljivih raziskav lahko bila prisotna, vendar spregledana.

LITERATURA

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003; 362 (9384): 629–39.
2. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66 (1): 73–85.
3. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 (2): 139–274.
4. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12 (1): 37–47.
5. Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, et al. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest*. 1990; 86 (2): 600–5.
6. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: Hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011; 108 (1): 33–6.
7. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37 (4): 248–58.
8. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: Current status and challenges. *World J Pediatr*. 2016; 12 (2): 149–58.
9. Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: A clinico-pathologic study of thirty children. *J Nephrol*. 2001; 14 (2): 104–9.
10. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG. Genetics of nephrotic syndrome presenting in childhood: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 74 (4): 549–57.
11. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1985; 28 (3): 429–39.
12. Sharp W, Olivero JJ. Venous thrombosis in nephrotic syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018; 14 (3): 237–8.
13. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (3): 513–20.
14. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr*. 2009; 155 (1): 105–10.
15. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29 (6): 989–97.
16. Citak A, Emre S, Sâirin A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14 (2): 138–42.
17. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol*. 2000; 15 (1–2): 74–8.
18. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, et al. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr*. 1987; 110 (6): 862–7.
19. Tavit B, Kara F, Topaloglu R, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19 (3): 506–13.
20. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (2): 261–7.
21. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004; 145 (4): 563–5.
22. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23 (3): 271–80.
23. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Hematology*. 2007; 12 (1): 69–73.
24. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23 Suppl 1): 19–16.
25. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 65 (4): e26881.
26. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Brit J Haematol*. 2010; 149 (6): 824–33.
27. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10 (1): 88–99.

28. Serbic-Nonkovic O, Kuzmanovic MB, Rakicevic LB, et al. Risk factors for thrombosis in Serbian children. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25 (1): 25-32.
29. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, et al. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: A meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (1): 70-5.
30. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N, et al. Thromboembolism in children. *Curr Opin Hematol*. 2002; 9 (5): 448-53.
31. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016; 89 (5): 1111-8.
32. Wakui H, Imai H, Komatsuda A, et al. Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol*. 1999; 118 (3): 445-50.
33. Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (7): 2060-8.
34. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17 (4): 27.
35. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risk and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008; 117 (2): 224-30.
36. Fahal IH, McClelland P, Hay CR, et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J*. 1994; 70 (830): 905-9.
37. Kavčič A, Renner Primec Z, Perković Benedik M, et al. Ishemična možganska kap pri otrocih in mladostnikih. *Zdrav Vestn*. 2019; 88 (3/4): 184-96.
38. Patel RK, Ford E, Thumpston J, et al. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost*. 2003; 90 (5): 835-8.
39. Bauman M, Massicotte MP, Yiu V. Disordered hemostasis and renal disorders. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. St Louis: Elsevier; 2008. p. 385-94.
40. Kerlin BA, Smoyer WE, Tsai J, et al. Healthcare burden of venous thromboembolism in childhood chronic renal diseases. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (5): 829-37.

Prispelo 29. 10. 2020

Taja Jordan¹, Petra Grebenc², Edi Dedič³, Nada Rotovnik Kozjek⁴,
Milena Blaž Kovac⁵

Sarkopenična debelost

Sarcopenic Obesity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klinična prehrana, sarkopenija, debelost

Debelost predstavlja spekter prehranskih in bolezenskih stanj. Sarkopenična debelost je najnevarnejša oblika debelosti. Telesna masa je povečana na račun maščevja, temu pa je pridružena izguba skeletne mišičnine in mišične zmogljivosti. Ker je sarkopenična debelost tesno povezana tako s staranjem kot tudi s sodobnim sedečim načinom življenja, predstavlja naraščajoč javnozdravstveni problem. V Sloveniji je bil leta 2014 delež prebivalcev starejših od 15 let, ki so glede na ITM debeli, 18,6 %, podatkov o razširjenosti sarkopenične debelosti pa za Slovenijo še ni. Dejavniki, ki vplivajo na nastanek debelosti in sarkopenije, so sistemski vnetni procesi, inzulinska neodzivnost, (pre)nizke koncentracije spolnih hormonov, pomembni pa so tudi vedenjski dejavniki (zmanjšanje telesne dejavnosti in neprimeren vnos hranil). Sarkopenična debelost predstavlja zapleteno presnovno stanje, ki na različne načine vpliva na mnoge vidike posameznikovega življenja in bolezni. Nezdravljena sarkopenična debelost vodi v začaran krog, ki močno otežuje zdravljenje, zato sta zgodnje odkrivanje in preventivno ravnanje ključnega pomena. Ogroženi posamezniki potrebujejo medicinsko obravnavo, ki zagotavlja strokovni nadzor, vodstvo in redno spremljanje. Zdravljenje sarkopenične debelosti temelji na klinični prehrani in mora biti zdravstveno nadzorovano. Osnovni terapevtski pristop predstavljata individualno prilagojen vnos energije z zadostnim vnosom beljakovin in telesna dejavnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: clinical nutrition, sarcopenia, obesity

Obesity represents a whole spectrum of nutritional and disease states. Sarcopenic obesity is the most dangerous disease form of obesity. Bodyweight is increased due to the expansion of fat tissue with associated loss of muscle mass and function. Closely related both to aging and to the modern sedentary lifestyle, it is becoming a significant public health issue. In 2014, the prevalence of obesity among the Slovenian population over 15 years of age was 18.6%, however, the data on the prevalence of sarcopenic obesity in

¹ Dr. Taja Jordan, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; taja.jordan@gmail.com

² Petra Grebenc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Edi Dedič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁵ Asist. dr. Milena Blaž Kovac, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Ljubljana, enota Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana

Slovenia are yet unknown. Factors that affect the onset of sarcopenic obesity are inflammation, insulin resistance, sex hormones deficiency, and behavioural factors, such as decreased physical activity and inappropriate nutrient intake. Sarcopenic obesity is a complex condition that in many ways affects an individual's life and illness. Untreated sarcopenic obesity leads to a vicious cycle that greatly complicates treatment; therefore, early detection and prevention are crucial. Individuals at risk need medical treatment that provides professional supervision, guidance, and regular monitoring. Treatment for sarcopenic obesity is based on clinical nutrition guidelines and should be medically controlled. The basic therapeutic approach is represented by individually regulated energy intake with sufficient protein intake and physical activity.

UVOD

Sarkopenična debelost je naraščajoč javno-zdravstveni problem, ki je odraz staranja prebivalstva in sedečega načina življenja. Tako sarkopenija kot debelost predstavlja tveganje za zdravje predvsem starejših oseb, pri kombinaciji obeh pa se tveganje za negativne izhode zdravljenja in zgodnejši pojav zmanjšane zmogljivosti poveča. Pomembno je, da bolezen pravočasno prepoznamo in jo z različnim ukrepi preprečujemo, prav tako pa se jo moramo naučiti tudi učinkovito zdraviti.

SARKOPENIJA, DEBELOST IN SARKOPENIČNA DEBELOST

Debelost je večslojen in zapleten spekter prehranskih stanj, za katerega je značilno čezmerno kopičenje maščobnega tkiva (1). Različni dejavniki, in sicer predvsem nezdravi vzorci prehranjevanja in telesna nedejavnost, neredko vodijo v presnovne motnje in debelost (1). Debelost kot oblika kronične bolezni je predvsem odraz adipozopatije (tj. patološka disfunkcija maščobnega tkiva) (2). V stanju adipozopatije so spremenjeni proces adipogeneze, presnova maščob in razporeditev maščobnega tkiva. Za debelost je tako kot za številne kronične bolezni značilna kahektična presnova z nizko stopnjo kroničnega vnetja in povečanim katabolizmom beljakovin. Ob povečani količini maščobe se povečata velikost in število adipocitov. Ti s svojimi beljako-

vinskimi presnovki adiponektini z aktivacijo makrofagov, ki se nabirajo v maščevju in izločajo citokine (npr. tumor nekrotizirajoči dejavnik α , interlevkin 6, interlevkin 1), povzročajo zmerno kronično vnetje. Debelost vpliva tako na presnovo maščob in glukoze kot na presnovo beljakovin preko inzulinske neodzivnosti in povečane proteolize, ki je posledica povečanega obrata levcina (3). Ravno zato se pri posameznikih s povišanim deležem maščobe pogosteje razvije tudi sarkopenija. Debelost se kaže kot povišana maščobna masa, tako celokupna kot visceralna.

Sarkopenija je opredeljena kot izguba mase in funkcije skeletne mišičnine (4). Je posledica številnih dejavnikov, predvsem zmanjšane telesne dejavnosti in nižjih koncentracij anabolnih hormonov (4). Evropska delovna skupina za sarkopenijo pri starejših (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) je za večjo jasnost podrobneje opredelila podkategorije sarkopenije. Glede na vzroke je sarkopenijo razdelila na primarno (tj. s staranjem povezano sarkopenijo) in sekundarno sarkopenijo, pri kateri je vzrok znan – ta je lahko povezana z nedejavnostjo, boleznimi ali prehrano (3). Glede na izraženost simptomov in znakov sarkopenije so predlagali delitev na presarkopenijo (znižan delež mišične mase brez vpliva na funkcijo), sarkopenijo (znižan delež mišične mase in bodisi zmanjšana mišična moč bodisi

zmanjšana fizična zmogljivost) in hudo sarkopenijo (znižan delež mišične mase, zmanjšana mišična moč in fizična zmogljivost). Takšna delitev je klinično uporabna za načrtovanje obravnave pacientov (3). V zadnji opredelitvi EWGSOP posebej poudarjajo, da je potrebna zgodnja zaznava in obravnava sarkopenije, saj ima ta hude posledice na zdravje posameznika in predstavlja veliko breme za zdravstvene sisteme.

Bolj kot spoznavamo patofiziološko ozadje in zdravstvene posledice debelosti in sarkopenije, bolj razumemo, zakaj je za zdravje najbolj ogrožajoče stanje sarkopenična debelost (3). Debelost, pri kateri je telesna masa povečana na račun maščevja ob hkratni izgubi skeletne mišičnine in mišične funkcije, povzroča podobno neravnovesje v telesni sestavi, kot je značilno za starostnike in nekatere kronične bolezni. Poleg zmanjšane mase mišičnega tkiva opazamo tudi spremenjeno sestavo – infiltracijo mišičnega tkiva z maščobo ali miosteatozo (t. i. marmoriranje mišic), kar dodatno zmanjšuje funkcijsko učinkovitost tkiv (3). Patofiziološki mehanizmi miosteatoze so kompleksni in nadgrajujejo primarne presnovne katabolne spremembe, ki so značilne za kronično debelost (5). Kopičenje maščevja povzroča tudi anabolno rezistenco, zato se mišično tkivo slabše odziva na presnovno podporo (6). Posledice kopičenja ektopičnega maščevja so kompleksne prooksidativne in vnetne spremembe, ki se kažejo tudi s kopičenjem lipotoksičnih presnovkov, kot so diacilglicerol in ceramidi, ki dodatno vplivajo na obrat beljakovin v mišicah (7).

Presnovne posledice debelosti se kažejo tudi na delovanju mitohondrijev v mišici. Ti z oksidativnim stresom povzročajo inzulinsko neodzivnost in prispevajo k razgradnji mišičnega tkiva – posledično pride do zmanjšane tvorbe ATP, kar vpliva na moč in vzdržljivost mišice (8). Z napredovanjem debelosti postanejo izvirne mišične celice podvržene diferenciaciji v adipocite, kar še

dodatno proži razgradnjo beljakovin v mišici, ima negativen vpliv na njeno zmogljivost in vodi v sarkopenijo (9).

EPIDEMIOLOGIJA

Svetovna zdravstvena organizacija poroča, da je debelost v evropskem prostoru vzrok za 10–13 % smrti (10). V zadnjih desetletjih pojavnost debelosti v razvitem svetu narašča. V evropsko raziskavo iz leta 2014 so vključili prebivalce, stare 15 let in več iz 27 evropskih držav. Raziskava je pokazala, da je razširjenost debelosti v Sloveniji 18,6 %, kar je nad evropskim povprečjem (15,4 %) (10). Slovenija je bila med 27 vključenimi državami na sedmem mestu (10).

Pojavnost sarkopenične debelosti je v Evropi slabše raziskana, ameriški strokovnjaki pa v svojih raziskavah ugotavljajo, da sta sarkopenija in sarkopenična debelost pogojeni s starostjo, raso in deloma tudi spolom. Po podatkih, zbranih med leti 1999 in 2004 v ZDA, trpi 16,3 % prebivalstva za sarkopenijo, 5,2 % pa za sarkopenično debelostjo (11).

Nove epidemiološke raziskave potrjujejo povezavo med višjo umrljivostjo in zmanjšanim deležem mišične mase ter zmanjšano mišično močjo (12).

ETIOLOGIJA

V sarkopenično debelost vodijo številni različni patofiziološki mehanizmi. Dejavniki, ki vplivajo na nastanek debelosti in sarkopenije, so različni sistemski vnetni procesi, inzulinska neodzivnost in (pre)niske koncentracije rastnih in spolnih hormonov (13). Dodatni dejavniki so vedenjski, to sta npr. zmanjšanje telesne dejavnosti in neprimeren vnos hranil (13, 14).

Telesna dejavnost

Številne raziskave so pokazale vzajemne učinke med znižano telesno dejavnostjo in izgubo mišične mase in kakovosti mišičnine (funkcija in moč) (15). To vodi v zmanjšanje količine presnovno aktivnih tkiv, ki jih

spremlja padec v porabi energije (13). Porast telesne mase in debelost nastaneta kot posledica neravnovesja med telesno dejavnostjo in vnosom hranil, kar vodi v pozitivno energijsko bilanco. Za debelost je značilno kronično vnetno stanje nizke stopnje, saj visceralna maščoba povzroča nastanek vnetnih adipokinov. Vnetje ima dodaten katabolni učinek na mišično maso (15). Dodaten učinek na mišično maso ima tudi staranje, saj se s staranjem pusta mišična masa z infiltracijo maščobe v mišice spremeni v maščobno mišično maso (16).

Prehrana

Namerna ali nenamerna izguba telesne mase lahko vpliva na nastanek sarkopenije, zmanjšanje kostnine, pomanjkanje določenih hranil in povišano smrtnost pri starostnikih (17). Ocenjuje se, da je približno 25 % izgubljene mase, dosežene s kratkoročnimi nizkokaloričnimi dietami, pravzaprav puste mišične mase (17). Ob zaključeni dieti pa je telesna masa običajno pridobljena predvsem na račun maščobne mase. Tako ponavljanje ciklov izgube in pridobitve telesne mase lahko vodi do pojava ali poslabšanja sarkopenične debelosti (18). Hranila, ki so najbolj povezana s sarkopenijo in sarkopenično debelostjo, so beljakovine oz. (esencialne) aminokisljine, saj je mišično tkivo sestavljeno pretežno iz teh in predstavlja največjo zalogo aminokislin v telesu (13). V več epidemioloških raziskavah so pokazali povezavo med neustreznim vnosom beljakovin in slabšimi telesnimi zmogljivostmi pri starejših odraslih (13).

PREPOZNAVA IN DIAGNOSTIKA

Opredelitev sarkopenične debelosti vključuje prisotnost sarkopenije in debelosti. Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje debelost kot indeks telesne mase (ITM) nad 30 kg/m² in centralno debelost kot obseg pasu več kot 102 cm pri moških in 88 cm pri ženskah (19). Ker ima kriterij

ITM številne omejitve, je bolj primerna diagnostična metoda opredelitev deleža maščobnega tkiva pri posamezniku, pri čemer se dogovorjene meje za primerno količino maščobne mase razlikujejo in predstavljajo 30–40 % telesne mase oz. pri ženskah več kot 32 % telesne mase (20).

Opredelitev sarkopenije po EWGSOP vključuje tri kriterije (3):

- znižana moč,
- znižana masa ali kakovost mišic,
- slabša mišična funkcija.

Kriterij znižane mišične moči napoveduje verjetnost sarkopenije. Mišično moč v klinični praksi najpogosteje merimo z metodo stiska roke. Test stiska roke (angl. *hand grip strength*) je izometričen test, ki je povezan tudi z močjo spodnjih okončin in je zato široko uporabljan. Preiskovanec v roko prime in stisne hidravlični dinamometer, ki nato v kilogramih poda moč stiska dlani. Test mišične moči naj bi bil boljši napovednik poteka bolezni kot mišične mase (3). Padec mišične moči se kaže sistemsko, zato ga lahko premosorazmerno ugotovimo v vseh mišičnih skupinah, test z dinamometrom pa je najbolj dostopen in prenosen (3, 21). Na osnovi podatkov, ki temeljijo na raziskavi na populaciji v Veliki Britaniji, se predlaga, da se postavi sum na sarkopenijo pri moči stiska roke ≤ 27 kg pri moških in ≤ 16 kg pri ženskah (22).

Diagnozo sarkopenije dodatno potrdimo z meritvijo mišične mase. Za oceno mišične mase obstaja več različnih metod meritve sestave telesa, kot so dvojno energijska rentgenska absorpciometrija (angl. *dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA), bioelektrična impedančna analiza (BIA), CT in MRI (3). Izmed naštetih je BIA najbolj dostopna in cenovno ugodna obstojna metoda. Natančnost BIA pod standardiziranimi pogoji je preučevana že več kot 10 let, rezultati pa so primerljivi z rezultati MRI (3). Kriterij za sarkopenijo pri BIA je indeks nemaščobne mase (angl. *fat free*

mass index, FFMI) manj kot 15 kg/m^2 za ženske in manj kot 17 kg/m^2 za moške.

Znižano mišično maso, izmerjeno z metodo DEXA, opredelimo kot znižano apendikularno skeletno mišična maso (ASM), in sicer manj kot 15 kg pri ženskah in 20 kg pri moških, ali znižano razmerje ASM/m^2 telesne višine na manj kot $5,5 \text{ kg/m}^2$ pri ženskah in $7,0 \text{ kg/m}^2$ pri moških. Kadar je pri posamezniku prisoten tudi tretji kriterij, tj. zmanjšanje funkcionalne zmogljivosti, stanje sarkopenije opredelimo kot napredovalo obliko. Funkcionalne omejitve lahko opredelimo npr. z omejitvijo pri hoji (hitrost hoje $\leq 0,8 \text{ m/s}$ ali da posameznik porabi za 400 m hoje 6 minut ali več) (3).

Sarkopenija je danes opredeljena tudi v Mednarodni klasifikaciji bolezni (različica 10) kot bolezensko stanje mišičja (23).

OBRAVNAVA BOLNIKOV

Sarkopenična debelost predstavlja kompleksno prehransko in presnovno stanje, ki na različne načine vpliva na mnoge vidike posameznikovega življenja in bolezni. Pogosto ne moremo določiti njenega vzroka, saj gre za sinergističen vpliv različnih dejavnikov, ki vodijo v začaran krog neprestanega poslabševanja stanja. Življenjski slog ogroženih posameznikov pogosto že sam vodi v takšen začarani krog, zato nujno potrebujejo medicinsko obravnavo, ki zagotavlja strokovni nadzor, vodstvo in redno spremljanje.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje sarkopenične debelosti temelji na izhodiščih klinične prehrane, pri katerih po presejanju in opredelitvi diagnoze sledi zdravljenje debelosti in spremljanje posameznika. Pri tem je za dolgoročni uspeh nujno, da tako terapevt kot bolnik razumeta, da gre za kronično stanje, ki potrebuje vzdrževanje in prilagajanje posamezniku primerne dosmrtno terapije (24). Še posebej moramo biti pozorni pri prepoznavanju in obravnavi sarkopenične debelosti pri

debelih, ki so starejši od 65 let, pri tistih s pridruženo kronično boleznijo ali novonastalim akutnim obolenjem, bolnikov po bariatričnih kirurških posegih, po nenadzorovanih shujševalnih terapijah, pri debelih bolnikih v enotah intenzivne terapije in pri bolnikih z endokrinimi motnjami (sladkorna bolezen, hipogonadizem, Cushingov sindrom, bolniki na dolgotrajni terapiji s kortikosteroidi) (25).

Opredelitev diagnoze sarkopenične debelosti temelji na podlagi antropometrične in klinične komponente diagnoze debelosti in sarkopenije (tj. zapletov, povezanih z maščobnim tkivom in sarkopenijo na zdravje posameznika) (26). Osnovna antropometrična meritev je ocena telesne sestave, medtem ko je treba pri interpretaciji ITM upoštevati njegove omejitve.

Na podlagi ocene motivacije za spremembo, diagnoze in vzroka debelosti, starosti in spola bolnika, njegovega zdravstvenega stanja, anamneze dosedanjih hujšanj, števila let povečane telesne mase in maksimalne telesne mase opredelimo ustrezen posamezniku primeren cilj zdravljenja. Cilj je vedno ohraniti zdravje bolnika, in sicer s čim manjšo izgubo puste telesne mase, kar za nekatere pomeni le vzdrževanje obstoječe telesne mase, za druge pa le zmerno znižanje s poudarkom na vzdrževanju sprememb, kar že pomembno vpliva na izboljšanje zdravstvenih zapletov.

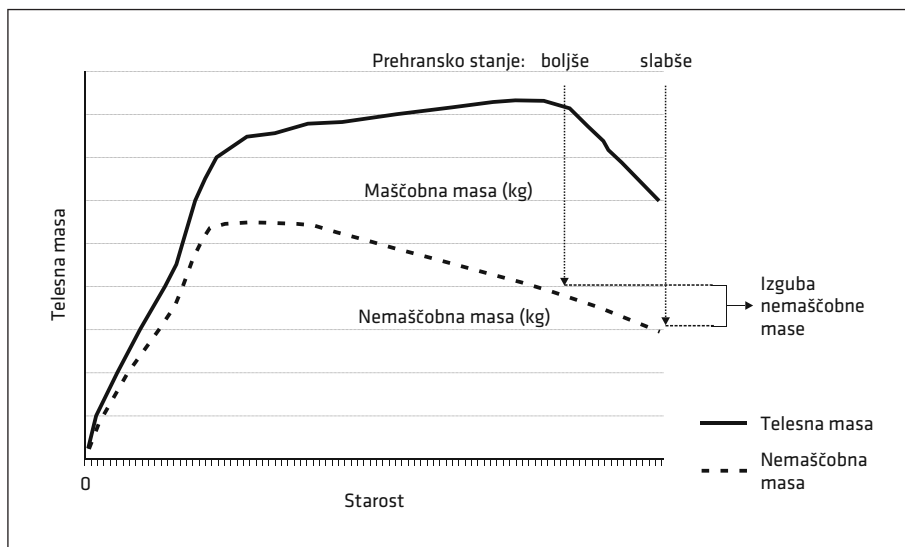
Multidisciplinarni pristop izobraženih strokovnjakov (zdravnik, dietetik, kineziolog, fizioterapevt, psiholog) temelji na prehranski podpori, primerni telesni dejavnosti in podpori vedenjskim spremembam. Zdravljenje temelji na individualni prehranski obravnavi, ki prilagaja dnevni vnos energije glede na bazalno presnovo in telesno dejavnost posameznika (27).

Posamezni strokovnjaki priporočajo znižanje energijskega vnosa za $500\text{--}1000 \text{ kcal}$ s hkratno uporabo beljakovinskih dopolnil, v več odmerkih, razporejenih preko dneva (28). Takšne prehranske strategije morajo

biti zdravstveno nadzorovane, posebno pozornost je treba nameniti načrtovanju prehranske strategije glede na telesno dejavnost bolnika ob natančnem nadzoru prehranskega in funkcionalnega stanja bolnika med terapijo. Med obetajoče prehranske strategije spada predvsem zvišanje beljakovinskega vnosa, saj naj bi pri bolnikih s sarkopenično debelostjo odmerki med 1 g in 1,2 g beljakovin/kg telesne mase spodbujali nastajanje mišičnih beljakovin (28). Raziskave kažejo, da takšen dnevni vnos beljakovin zadostuje za vzdrževanje mišične mase, medtem ko višji dnevni vnos beljakovin od priporočenega ne vpliva na povečanje mišične mase, mišično funkcijo in moč (29). Dodatno se za preprečevanje morebitnih motenj v presnovi kosti med uravnavanjem telesne mase priporočajo prehranska dopolnila s kalcijem in vitaminom D (28).

Potrebam po telesni dejavnosti zadosti kombinacija vzdržljivostne in uporovne vadbe, ki mora biti prilagojena posameznikovim zmožnostim. Stathokostas in sodelavci so v raziskavi večje populacije aktivnih starostnikov ugotovili, da do poškodbe naj-

večkrat pride pri uporovni vadbi, natančneje je najpogostejši vzrok čezmerno naprežanje oz. izvajanje težjih gibov (30, 31). Od 18 zabeleženih poškodb so bile le štiri posledica hoje. Colbert in sodelavci v raziskavi ugotavljajo, da je hoja varnejša od teka in da večji obseg dnevne hoje ne predstavlja večjega tveganja za poškodbe (32). Hoja je tako dokaj varna oblika vadbe, primerna tudi za starejšo populacijo. Vzdržljivostna vadba ima na ohranjanje mišične mase zanemarljiv vpliv oz. lahko deluje ravno nasprotno in mišično maso še zmanjša, zato obstaja potreba tudi po drugi obliki treninga – uporovni vadbi, ki vodi v ohranjanje mišične mase oz. njeno povečanje (ob ustrezni prehrani, zadostnem počitku in regeneraciji ter omejenem katabolizmu na račun hormonskega neravnovesja ali vnetnega stanja), zmanjšanje mase maščobnega tkiva zaradi višje energijske porabe (ob ustrezni prehrani), večjo mišično moč in vzdržljivost, boljše delovanje imunskega sistema ter nižanje srčno-žilnih zapletov. Vpliva tudi na delovanje mitohondrijev, zmanjša nastajanje mitohondrijskih reaktivnih kisikovih spojin, posledično pa prihaja tudi do nižje-



Slika 1. Shematični prikaz odnosa med maščobno in funkcionalno (nemaščobno) maso (34).

ga števila mutacij mitohondrijske DNA, kar vodi v manjšo pojavnost apoptoz ter zmanjša izražanje s katabolizmom povezanih genov. To vodi v bolj anabolno stanje, ki je za mišično maso, ki je največji porabnik energije, ugodno (4, 15, 33).

Pri zdravljenju sarkopenične debelosti se moramo ves čas zavedati, da vsakršna izguba telesne mase posega v dodatno izgubo funkcionalne mase ob sicer že znižanem deležu funkcionalne mase. Ta dodatna izguba funkcionalne mase lahko ogrozi delovanje posameznih organov in organskih sistemov in pri kroničnih bolnikih še dodatno poslabša obvladovanje njihovih bolezenskih stanj (slika 1) (34). Ta spoznanja so tudi podlaga za razumevanje paradoksa debelosti, ki poudarja, da je za optimalno obvladovanje različnih kroničnih bolezn

včasih bolje, da ima posameznik višjo celokupno telesno maso.

ZAKLJUČEK

Slovenija je v Evropi med najvišje uvrščeni glede na razširjenost debelosti. Čeprav v našem prostoru sarkopenična debelost še ni bila predmet epidemioloških raziskav, lahko na podlagi klinične prakse predvidevamo, da ima znaten delež debele populacije pridruženo tudi sarkopenijo. Ker je takšno stanje terapevtsko težje obvladljivo kot debelost z normalno mišično maso, je nujno, da se začnemo s sarkopenično debelostjo spopadati, preden se razvije polna klinična slika. V ta namen je treba uvesti učinkovite preventivne ukrepe, uvesti presejalne programe, ki merijo telesno sestavo, ter standardizirati ukrepe ob ugotovljeni sarkopeniji.

LITERATURA

1. Šuput D. Patofiziologija razvoja in zapletov debelosti. In: Ribarič S. Temeljni patološke fiziologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014. p. 75–83.
2. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: How do diet, exercise, weight loss and drug therapies improve metabolic disease? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006; 4 (6): 871–95.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31.
4. Mrevlje Ž, Pokorn D. Prehrana. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 725–68.
5. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016; 126 (1): 12–22.
6. Powers SK, Morton AB, Ahn B, et al. Redox control of skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med.* 2016; 98: 208–17.
7. Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8 (2): 190–201.
8. Dahlmans D, Houzelle A, Schrauwen P, et al. Mitochondrial dynamics, quality control and miRNA regulation in skeletal muscle: Implications for obesity and related metabolic disease. *Clin Sci.* 2016; 130 (11): 843–52.
9. Vettor R, Milan G, Franzin C, et al. The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297 (5): E987–98.
10. NIJZ: Zdravstveni Statistični Letopis 2017: Determinante zdravja – dejavniki tveganja [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2017 [citirano 2019 Jul 7]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2017/3.2_cezmerna_hranjenost_in_debelost_2017.pdf
11. Du K, Goates S, Arensberg MB, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity vary with race/ethnicity and advancing age. *Diversity & equality in health and care.* 2018; 15 (4): 175–83.
12. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: The effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (10): 819–29.
13. Welch AA. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *Proc Nutr Soc.* 2014; 73 (1): 16–33.
14. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11 (6): 693–700.
15. Speakman JR, Westerterp KR. Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92 (4): 826–34.
16. Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Sarcopenic obesity: Molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology.* 2015; 16 (1): 15–29.
17. Mathus-Vliegen EM. Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (7): 533–44.
18. Prado CM, Wells JC, Smith SR, et al. Sarcopenic obesity: A critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr.* 2012; 31 (5): 583–601.
19. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation [internet]. World Health Organization; 2000 [citirano 2019 Jul 7]. Dosegljivo na: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
20. ASBP: Obesity Algorithm [internet]. Denver: Obesity Medicine Association; 2015 [citirano 2019 Jul 7]. Dosegljivo na: <http://www.asbp.org/obesityalgorithm.html>
21. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, et al. Hand grip strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes.* 2011; 4: 127.
22. Dodds RM, Syddall HE, Copper R, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e113637.
23. IVZ: Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: Avstralska modifikacija: Verzija 6 [internet]. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2008 [citirano 2019 Jul 7]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/files/uploaded/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf
24. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definition and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
25. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obes Facts.* 2018; 11 (4): 294–305.
26. Goisser S, Kemmler W, Porzel S, et al. Sarcopenic obesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons – A narrative review. *Clin Interv Aging.* 2015; 10: 1267–82.

27. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2018; 10 (5): 605.
28. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: Aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (9): 513–37.
29. Bhasin S, Apovian CM, Travison TG, et al. Effect of protein intake on lean body mass in functionally limited older men. *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (4): 530–41.
30. Stathokostas L, Theou O, Vandervoort T, et al. Psychometric properties of a questionnaire to assess exercise-related musculoskeletal injuries in older adults attending a community-based fitness facility. *BMJ Open*. 2012; 2 (6): e001777.
31. Stathokostas L, Theou O, Little RMD, et al. Physical activity-related injuries in older adults: A scoping review. *Sports Med*. 2013; 43 (10): 955–63.
32. Colbert LH, Hootman JM, Macera CA. Physical activity-related injuries in walkers and runners in the aerobics center longitudinal study. *Clin J Sport Med*. 2000; 10 (4): 259–63.
33. Yoo S, No M, Heo J, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *J Exerc Rehabil*. 2018; 14 (4): 551–8.
34. Soeters PB, Sobotka L. The pathophysiology underlying the obesity paradox. *Nutrition*. 2012; 28 (6): 613–5.

Prispelo 25. 4. 2020

Domen Kulovec^{1*}, Naneta Legan Kokol^{2*}, Žan Malek Petrovič^{3*}, Sara Maraz^{4*}, Zala Mlinarič^{5*}, Magdalena Novak^{6*}, Blaž Pavlakovič^{7*}, Alenka Penko^{8*}, Vid Rotvejn Pajič^{9*}, Anja Stopar^{10*}, Mojca Zvezdana Dernovšek^{11*}

Stres in stresni odziv v času epidemije COVID-19

Stress and the Stress Response during the COVID-19 Outbreak

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna stresna motnja, COVID-19, koronavirus, odpornost na stres, prilagoditvena motnja, stresni dejavniki, stresni odziv

Stres je sistemski odgovor na neugodne fiziološke, psihološke ali okoljske dejavnike, ki organizmu potencialno ali dejansko škodijo. Akutni stres ne predstavlja grožnje in je celo pozitiven (evstres), saj omogoča varovanje organizma. Kronična oblika stresa po drugi strani zmanjšuje kognitivne funkcije in povzroča mnoge organske in duševne bolezni. Po travmatičnih dogodkih je normalen in pričakovan odziv na hud stres akutna stresna motnja, ki se odraža z anksioznostjo in povečanim delovanjem simpatičnega živčnega sistema. Ob neustreznem čustvenem ali vedenjskem odgovoru na nek psihološki dejavnik lahko pride do prilagoditvene motnje. Holmes-Rahejeva lestvica stresnih odgovorov je pripomoček za ocenjevanje vpliva različnih stresnih dejavnikov na posameznika. S skupno oceno lahko predvidimo možnost za nastanek stresne motnje v naslednjih dveh letih. Ob upoštevanju stresnih dejavnikov, neposredno povezanih z epidemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), znaša ta vsota 150, kar se pretvori

¹ Domen Kulovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; domen.kulovec@outlook.com

² Naneta Legan Kokol, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; naneta.legan@gmail.com

³ Žan Malek Petrovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zan_malek@hotmail.com

⁴ Sara Maraz, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sara.maraz.11@gmail.com

⁵ Zala Mlinarič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mlinaric.zala@gmail.com

⁶ Magdalena Novak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; magdalena.novak8@gmail.com

⁷ Blaž Pavlakovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; pav.blaz@gmail.com

⁸ Alenka Penko, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; alenka.penko@gmail.com

⁹ Vid Rotvejn Pajič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vid.pajic@hotmail.com

¹⁰ Anja Stopar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anja.stopar@hotmail.com

¹¹ Prof. dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Psihiatrična ambulanta, Zdravstveni dom Sevnica, Trg svobode 14, 8290 Sevnica; Hippocratis Medico, Peričeva ulica 21, 1000 Ljubljana; mojca-zvezdana.dernovsek@guest.arnes.si

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja

v 50-odstotno tveganje za razvoj stresne motnje. Kako se bo posameznik odzval na stres, je odvisno od več psihosocialnih in genetskih dejavnikov in od tega, kako doživlja določen stresni dejavnik ali situacijo. Razmerje med pozitivnim in negativnim stresom opisujemo s pojmom odpornost in prožnost. Svetovna zdravstvena organizacija in državne zdravstvene organizacije so v času epidemije posredovale veliko priporočil za zmanjšanje vplivov stresnih dejavnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute stress disorder, COVID-19, coronavirus, stress resistance, adjustment disorder, stressor, stress response

Stress is a systemic response to unfavourable physiological, psychological and environmental factors that may harm or potentially endanger our body. Acute stress does not present a threat and can even be considered beneficial, protecting our body from harm (eustress). Chronic stress however decreases cognitive functions and is the cause of many medical and mental illnesses. After experiencing a traumatic event, our body's expected response is acute stress disorder with anxiety and increased sympathetic nervous system activation as its main features. When the emotional and behavioural responses to a psychological factor are maladaptive, an adjustment disorder can develop. The Holmes-Rahe Stress Inventory is a tool to assess the stress load carried by an individual. The final score predicts the probability of stress disorder development in the next two years. If solely taking into account stressors related to the COVID-19 epidemic, the final score exceeds 150, which translates into a 50% chance of developing a stress disorder. An individual's reaction to stress depends on psychosocial factors, genetic predisposition, and one's way of perceiving stressors. The terms stress resistance and stress resilience are used to express the ratio of positive to negative stress. During the COVID-19 epidemic the World Health Organization and national health organizations have developed many recommendations to diminish the effect of stressors.

UVOD

Stres je stanje motene homeostaze organizma zaradi fizioloških, psiholoških ali okoljskih dejavnikov (1, 2). Akutni odziv na stres je normalen sistemski odgovor telesa na takšno motnjo, ki pa je lahko dejanska ali zgolj potencialna (3, 4). Organizem se odzove z vrsto specifičnih reakcij, katerih cilj je aktivacija obrambnih mehanizmov, obnovitev tkiva, uničenje oz. omejitev povzročitelja in celjenje rane (1).

Odgovor sestavlja usklajeno delovanje živčnega, hormonskega in citokinskega odziva. Višji možganski centri, kot so skorja in limbični sistem, aktivirajo paraven-

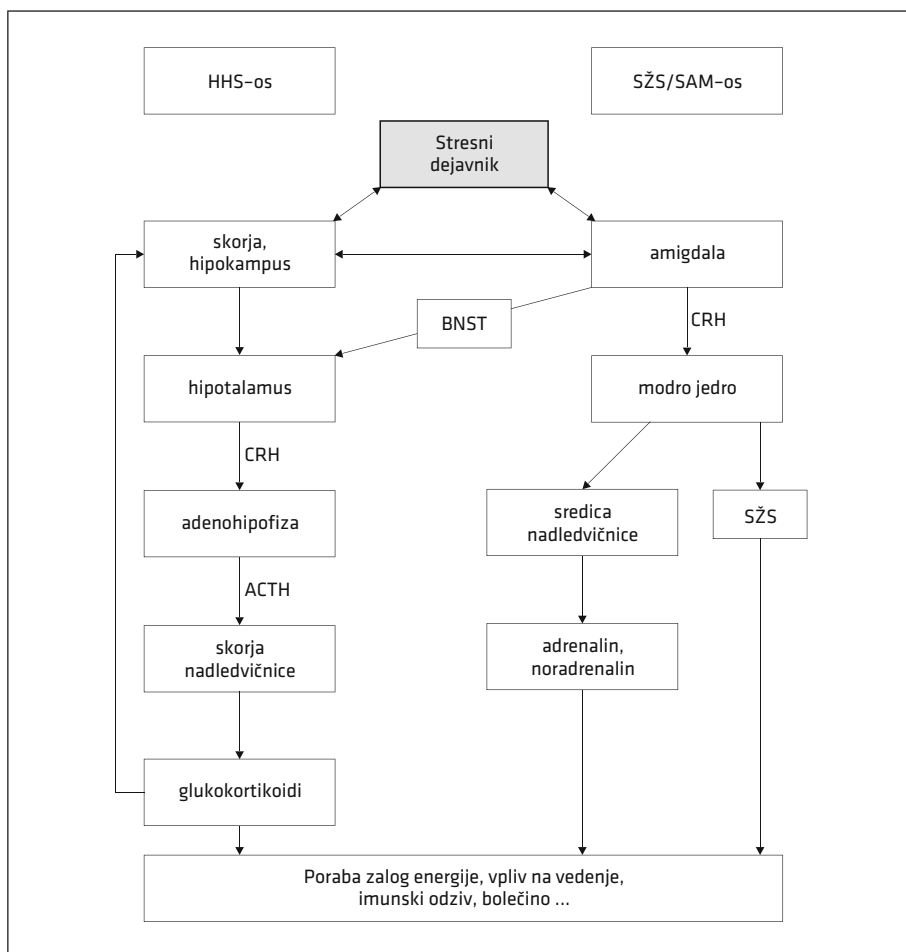
trikularno jedro hipotalamusa in centralno jedro amigdale. Obe začneta sproščati kortikoliberin (angl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), ki je glavni koordinator stresnega odziva. CRH iz hipotalamusa spodbudi adenohipofizo k izločanju kortikotropina (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), kar vodi do nastanka kortizola v skorji nadledvičnice (2, 4). Obenem CRH vzdraži modro jedro (lat. *locus coeruleus*) k sproščanju noradrenalina in posledično k aktivaciji simpatičnega živčnega sistema (SŽS) (2, 5). Centralna aktivacija SŽS spodbudi tudi kromafine celice v sredici nadledvičnice, da začnejo v krvni obtok izločati adrenalin.

Kortizol, adrenalin in noradrenalin so ključni hormoni pri akutnem stresnem odzivu, saj organizmu omogočijo takojšnjo uporabo zaloga energije (2, 4). V manjši meri sodelujejo še glukagon, rastni hormon, os renin-angiotenzin-aldosteron, substanca P in drugi (2). Odgovor živčnega in hormonskega sistema ob stresu prikazuje slika 1.

Poti nastanka glukokortikoidov in kateholaminov sta med sabo povezani. Prva povezava je preko CRH, saj tako CRH iz hipotalamusa kot iz amigdale aktivirata modro

jedro, druga pa preko spodnjega jedra končne strije (angl. *bed nucleus of stria terminalis*, BNST) (2, 6). BNST je pomembna struktura, ki povezuje limbični sistem, hipotalamus in možgansko deblo. Sodeluje pri uravnavanju avtonomnega odziva na stres in vedenja, povezanega s strahom (6).

Stresni dejavnik spodbudi tudi nastanek vnetnih citokinov v poškodovanem tkivu. Citokini izzovejo odgovor v endoteliju in imunskih celicah, ki zato sprostitjo dodatne citokine. Najpomembnejši med njimi so



Slika 1. Akutni odziv na stres (7). HHS-os – os hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvičnice, SŽS – simpatični živčni sistem, SAM-os – simpatiko-adrenalno-medularna os, BNST – spodnje jedro končne strije (angl. *bed nucleus of stria terminalis*), CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropin-releasing hormone*), ACTH – kortikotropin (angl. *adenocorticotropic hormone*).

dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interleukin-1 in interleukin-6. Ti vstopijo v krvni obtok in povzročijo vrsto sistemskih sprememb: povišano telesno temperaturo, anoreksijo, katabolizem in negativno bilanco dušika. Z laboratorijskimi testi najdemo znižanje števila levkocitov in lipoproteinov v krvi, aktivirana koagulacijski sistem in komplet ter spremenjene koncentracije beljakovin in ionov – t. i. reaktantov akutne faze – zaradi spremembe jeterne presnove. Pozitivni reaktanti akutne faze, katerih vrednost se zviša, so C-reaktivni protein, serumski amiloid A, haptoglobin, fibrinogen, α -globulini in ceruloplazmin. Negativni reaktanti akutne faze, katerih koncentracija se zniža, pa so transferin, retinol vežoča beljakovina, albumin, transtiretin, kortizol vežoč globulin in kalcijevi, cinkovi ter železovi ioni (3). Citokinski odziv ponavadi spodbudi fizična motnja, lahko pa nastane zaradi psihološkega stresa preko aktivacije z adrenalinom in kortizolom (2).

Akutni stres za telo ni škodljiv, temveč zdrav odziv, ki omogoča varovanje organizma (1, 4). Težave nastanejo šele, ko je stresni odgovor podaljšan oz. tako intenziven, da zadosti kriterijem za stresno motnjo.

Podaljšana izpostavitve stresnim dejavnikom in posledično dolgotrajno povišana raven kortizola ima za telo škodljive posledice in lahko vodi v razvoj presnovnega sindroma, debelosti, raka, psihiatričnih bolezni, srčno-žilnih bolezni in povečano nagnjenost k okužbam (8).

Kronični stres ima negativne učinke tudi na delovanje osrednjega živčevja in lahko povzroči motnje spomina, učenja in kognicije. Dolgotrajno povišana raven kortizola zmanjša število živčnih celic, povzroča strukturne spremembe v živčnih končičih in niža raven nevrogeneze v tkivu hipokampusa (9, 10). Te spremembe lahko vodijo v atrofijo hipokampusov in povzročajo motnje spomina, včasih že pri terapevtskih odmerkih glukokortikosteroidov

(11–13). Te spremembe so povratne – ko raven plazemskega kortizola pade, se spominna funkcija izboljša (14).

Znani so tudi negativni učinki kroničnega stresa na kognitivne funkcije. Lipofilnost glukokortikosteroidom omogoča prehod skozi krvno-možgansko pregrado in njihovo vključevanje v obdelavo informacij (15). Stres vpliva na kognicijo tako v akutni (preko kateholaminov) kot v kronični fazi (preko glukokortikosteroidov) (16). Patogenetski dejavnik je motnja nevrogeneze v dentatni vijugi (lat. *gyrus dentatus*) hipokampusa, ki je lahko upočasnjena ali pa se celo ustavi (to je eno izmed redkih področij v možganih, kjer nevrogeneza poteka tudi pri odraslih) (17, 18). Izpostavljenost različnih ljudi enakim stresnim dejavnikom ima lahko raznolik učinek na njihove kognitivne funkcije (19).

AKUTNA STRESNA MOTNJA

Akutna stresna motnja (ASM) je normalen in pričakovan odziv posameznika na zelo stresen dogodek (20). Dogodek lahko prizadeta oseba doživi sama, je prisotna in opazuje dogodek, a v njem ni neposredno udeležena, izve za dogodek, v katerem je bila prizadeta bližnja oseba, ali pa je oseba ponavljajoče izpostavljena zelo travmatskim posledicam nekega dogodka (npr. reševalci na kraju prometne nesreče). Primeri, ki lahko sprožijo takšen odziv, so dogodki, v katerih je ogroženo življenje posameznika v vojnem času (kot civilista ali kot vojak), grožnja ali dejanski napad na življenje posameznika, fizično, spolno in psihično nasilje, naravne katastrofe in hude prometne ali industrijske nesreče (21). Znaki, kot so povečana anksioznost s povečanim odzivom SŽS, ki se odraža s tahikardijo, potenjem, bruhanjem in suhimi usti, se pojavijo v nekaj minutah ali urah. Opazimo lahko še zbežanost, dezorientiranost, zmanjšano doživljanje dražljajev iz okolice in brezciljno tavanje. Osebe pogosto podoživljajo dogodke s spomini, ki se sami vsiljujejo, ali

z nočnimi morami, kar se lahko odraža z disociativno prezentacijo in močnimi čustvenimi odzivi na stvari, ki jih spomnijo na travmatični dogodek. Pogosto je doživljanje jeze, ki se izrazi kot razdražljivost ali celo agresija. Pojavljata se depersonalizacija in derealizacija (20–22). Motnja traja od treh dni do enega meseca (21).

Dejavniki tveganja za motnjo so predhodna duševna bolezen, visok nevroticizem (negativna čustva), hušje dojemanje travmatičnega dogodka, spopadanje z dogodkom z izogibanjem, predhodno doživljanje travmatičnih dogodkov in ženski spol. Večje možnosti za razvoj ASM imajo tudi tisti, ki so bili v trenutkih pred stresnim dogodkom v stanju povečane pozornosti (npr. stanje preplaha zaradi močnega zvočnega dražljaja) (21).

Določanje incidence motnje je zahtevno, saj lahko diagnostika poteka le v prvem mesecu po travmatičnem dogodku. Večino podatkov pridobimo s proučevanjem oseb, ki so preživele prometno nesrečo (23). Metaanaliza z 2.989 pacienti je pokazala, da jih 15,8 % izpolnjuje kriterije za postavitev diagnoze ASM (24).

ASM je bila prvič opredeljena leta 1994 v Diagnostičnem in statističnem priručniku duševnih motenj, saj so s to diagnozo želeli predvideti pojavnost posttravmatske stresne motnje (PTSM). ASM se je izkazala za slab prognostični dejavnik PTSM (23). Pacienti, ki so bili deležni zgodnjega zdravljenja ASM, so imeli manjšo verjetnost za pojavnost PTSM v obdobju 12 tednov po travmatičnem dogodku v primerjavi s kontrolno skupino (25).

Običajno ASM samodejno mine po nekaj urah, vendar se je za zelo uspešno izkazala na travmo usmerjena kognitivno-vedenjska terapija (KVT) (20, 23). Sestavlja jo učenje o psihološki travmi, večšine obvladovanja anksioznosti, izpostavitvena terapija (pogovor o travmatičnem spominu in izpostavljanje dražljajem, ki se jim izogiba in ga spominjajo na dogodek) in kogni-

tivno restrukturiranje dogodka (26). Osebe, ki so zaposlene v poklicih, pri katerih se pričakuje dejavnike akutnega stresa, so dodatno usposobljene za spopadanje s tovrstnim stresom. Priučeni algoritmi za pristopanje k obvladovanju stresa so izjemnega pomena, saj stres moti kognicijo in racionalne odzive (21). Farmakološke oblike zdravljenja s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina se v primerjavi s kontrolno skupino niso izkazale za učinkovite (27). Dve neodvisni raziskavi sta pokazali, da je bodisi enkratno vbrizganje hidrokortizona v urah po travmi ali desetdnevno uživanje hidrokortizona po travmi zmanjšalo jakost PTSM v treh mesecih po travmi v primerjavi s kontrolno skupino (23).

Izdaja Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB), ki bo stopila v veljavo 1. januarja leta 2022, ASM ne uvršča več med duševne motnje, temveč med dejavnike, ki vplivajo na duševno zdravje (28).

PRILAGODITVENA MOTNJA

Prilagoditvena motnja je stanje čustvene nelagodja, ki se pojavi v obdobju, ko se mora oseba prilagoditi večji spremembi v življenju, npr. upokojitvi, ločitvi, partnerjevi smrti ali soočanju s hudo boleznijo (20). Pri prilagoditveni motnji pride do neustreznega čustvenega in/ali vedenjskega odgovora na določen psihološki dejavnik. Osebe imajo glede na jakost stresnega dejavnika nesorazmerne težave pri prilagajanju nanj. Simptomi so povezani s stresnimi odzivi in so odraz obnašanja, ki presega okvire pričakovanih socialnih ali kulturnih odzivov in/ali moti vsakdanje delovanje (29). Simptomi se pojavijo znotraj meseca dni po dogodku in običajno ne trajajo več kot šest mesecev. Bolj kot pri PTSM in ASM je pomembna osebnostna sposobnost spopadanja z obremenitvami, a se tudi prilagoditvena motnja brez stresnega dogodka ne bi pojavila. Simptomi prilagoditvene motnje so depresivnost, mešana anksioznost in depresivnost, bolnikov občutek, da ne zmore opravljati

vsakdanjih opravil, zaskrbljenost za lastno prihodnost, povečana razdražljivost in izbruhi nasilnega vedenja (20). Pri prilagoditveni motnji uporabljamo diagnostične kriterije, opredeljene v 5. izdaji Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-5) in 11. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-11), ki se med seboj nekoliko razlikujeta. Njune značilnosti so povzete v tabeli 1 (29). Na podlagi klasifikacije DSM-5 lahko prilagoditveno motnjo razdelimo na šest podtipov, in sicer (21):

- prilagoditvena motnja s prevladujočo depresivnostjo,
- prilagoditvena motnja s prevladujočo anksioznostjo,
- prilagoditvena motnja s prevladujočo depresivnostjo in anksioznostjo,
- prilagoditvena motnja s prevladujočimi motnjami vedenja,

- prilagoditvena motnja s prevladujočimi motnjami vedenja in čustev in
- nedoločena prilagoditvena motnja.

Prilagoditvena motnja je ena izmed pogostejše postavljenih diagnoz v klinični praksi. Kljub temu so podatki o prevalenci prilagoditvene motnje zaradi redkih raziskav maloštevilni. Razpoložljive raziskave govorijo o prevalenci 1–2% v splošni populaciji (30). Prilagoditveno motnjo so pogosteje potrdili pri ženskah, mladih, nižje izobraženih, samskih, študentih in osebah iz mestnega okolja (30, 31).

Zdravljenje prilagoditvene motnje lahko začnemo s primernim antidepresivom z namenom zmanjšanja občutkov tesnobe in izboljšanja spanja. Sočasno s farmakološkim zdravljenjem je uporabna in uspešna KVT, s katero pacienta spodbudimo, da

Tabela 1. Primerjava med diagnostičnimi kriteriji DSM-5 in MKB-11 (29). DSM-5 – 5. izdaja Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj, MKB-11 – 11. izdaja Mednarodne klasifikacije bolezni.

DSM-5	MKB-11
<ul style="list-style-type: none"> • Začetek čustvenih ali vedenjskih simptomov se mora pojaviti kot odgovor na stresni dejavnik, ki ga določimo znotraj treh mesecev po izpostavljenosti dejavniku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prisotnost določljivega psihološkega stresnega dejavnika. Simptomi se pojavijo znotraj enega meseca po delovanju stresnega dejavnika.
<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi so klinično pomembni, označuje jih: distres, ki je nesorazmeren stopnji ali moči stresnega dejavnika, ob upoštevanju konteksta in kulturnih dejavnikov, ali vidna oškodovanost socialnega, poklicnega ali drugega področja delovanja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preobremenjenost, povezana s stresnim dejavnikom ali njegovimi posledicami v obliki (vsaj ena izmed sledečih): <ul style="list-style-type: none"> • Pretirana skrb zaradi stresnega dejavnika. • Ponavljajoče se in zaskrbljene misli o stresnem dejavniku. • Stalno premišljevanje o posledicah stresnega dogodka. • Nezmožnost prilagoditve na stresni dejavnik, ki povzroči opazno oviranost na osebnem, družinskem, socialnem, izobraževalnem ali drugem področju delovanja.
<ul style="list-style-type: none"> • Motnja ne dosega kriterijev za drugo duševno bolezen in ni poslabšanje predhodne motnje. 	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi niso dovolj specifični ali hudi, da bi zadostili diagnozi druge duševne ali vedenjske motnje.
<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi ne predstavljajo normalnega žalovanja. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi ne trajajo več kot šest mesecev po stresnem dejavniku ali razrešitvi posledic stresnega dejavnika. 	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi tipično izvenijo znotraj šestih mesecev, razen če je stresni dejavnik prisoten dlje.

postane aktivna figura, ki ima moč spopadanja z novonastalimi okoliščinami (20). Omenjajo tudi uspešnost na pacienta osredotočene psihoterapije, gestalt psihoterapije in psihodinamičnih tehnik, kot je meditacija (32). Avtorji sicer navajajo, da je malo zadostnih dokazov, ki bi potrjevali učinkovitost psihofarmakološkega ali psihosocialnega zdravljenja (30, 32).

Tako kot ASM tudi prilagoditvene motnje MKB-11 ne prišteva več med duševne motnje (28).

POSTTRAUMATSKA STRESNA MOTNJA

PTSM je pogost odziv, ki se razvije po tem, ko je posameznik doživel ali bil prisoten pri stresnem dogodku, ki je ogrožal njegovo življenje. Značilno je pojavljanje vsiljivih spominov in misli ter nočnih mor, povezanih s stresorjem. Osebe z motnjo se izogibajo dejavnikom, krajem in osebam, ki bi sprožili spomine, misli ali občutja, povezana s travmatičnim dogodkom; po dogodku razvijejo negativno dožemanje in čustvanje v povezavi z dogodkom. Osebe z motnjo postanejo razdražljive in vzkipljive, pretirano oprezne, razvijejo samopoškodbeno vedenje ali imajo težave z zbranostjo in spanjem (33). Motnja se razvije z zamikom od nekaj tednov do nekaj mesecev (redko več kot šest mesecev) in traja dlje kot en mesec (20).

Epidemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in PTSM povezujemo predvsem s tremi skupinami ljudi: okuženimi osebami, pri katerih se razvije bolezen in njeni zapleti, osebami, ki vsakodnevno spremljajo obolele (npr. zdravstveni delavci in svojci obolelih) ter osebami, ki doživljajo hud strah pred boleznijo (34). Povečano tveganje za razvoj PTSM ima tudi splošna javnost v času epidemije COVID-19 zaradi splošnih ukrepov za zajezitev širjenja okužb (omejevanje socialnih stikov, izolacija, karantena) ter prekomernega spremljanja informacij o pote-

ku epidemije preko javnih občil in družabnih omrežij (35). Ranljivejše so osebe z nižjim socioekonomskim statusom ali grozečo izgubo službe, ženske, mladi odrasli in osebe z depresijo ali anksiozno motnjo (36–38).

Asim in sodelavca poročajo o prevalenci PTSM med 4,6 in 29,5 % (36). Johnson in sodelavca ugotavljajo, da je pojavnost PTSM pri zdravstvenih delavcih in javnih uslužbencih povečana v primerjavi s splošno populacijo. Poleg dejavnikov, ki ogrožajo splošno populacijo, se zdravstveni delavci dodatno spopadajo z izgorelostjo, skrbjo za bolnikovo in lastno zdravje ter občutkom nemoči. Subklinična ali klinična oblika PTSM se pojavi pri 28,9 % zdravstvenih delavcev in javnih uslužbencev – v 36,6 %, če neposredno delajo z bolniki s COVID-19 in v 27,3 %, če nimajo stika z okuženimi bolniki (38).

Motnja običajno spontano izveni, a lahko preide v kronično obliko in zahteva zdravljenje (20). Za učinkovite so se izkazale kognitivna vedenjska terapija, izpostavitvena terapija in kognitivno restrukturiranje dogodka. Farmakoterapija se je izkazala za manj učinkovito obliko zdravljenja PTSM in vključuje selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ter zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (39).

SPLOŠNI IN SPECIFIČNI STRESNI DEJAVNIKI V ČASU EPIDEMIJE COVID-19

V času epidemije COVID-19 je naš vsakdan popolnoma spremenjen, umika se iz ustaljenih tirnic, soočamo se s spremembami, skrbmi zase in za svoje bližnje, z nevarnostjo neznanega, možnostjo izgube ter s čustveno obremenitvijo. Vse to so stresni dejavniki, ki sprožajo stresni odziv našega telesa.

Holmes-Rahejeva lestvica stresnih dogodkov (2019) je predloga Ameriškega inštituta za stres, s katero lahko posameznik sešteva življenjske dogodke – stresne dejavnike, ki so se mu zgodili v zadnjem letu. Utež, ki jo tak dogodek ima, je določena s številom,

sam seštevek pa pove, kakšno nagnjenost za razvoj stresne motnje ima posameznik v prihodnosti.

Osredotočili se bomo na opis stresnih dogodkov, ki so aktualni v času epidemije COVID-19 in bodo lahko pomembno prispevali k razvoju stresnih motenj, ko se bo ta končala.

Najbolj stresen dogodek za posameznika je, sodeč po Holmes-Rahejevi lestvici, smrt soproga (utež 100), med bolj stresne pa spada tudi smrt bližnjega družinskega člana (utež 63) (40). Zabeleženih smrti zaradi COVID-19 v Sloveniji je bilo na dan 4. 4. 2020 22, okuženih pa je 977 ljudi (41). Sama številka morda na prvi pogled ni tako visoka, če pa ji prištejemo še vse smrti bolnikov s kroničnimi boleznimi, rakavih bolnikov, kritično bolnih in vseh, ki trenutno umirajo sami, od katerih se svojci zaradi dane situacije ne smejo posloviti, pa ni več nepomembna. Smrt bližnjih, ne glede na njen vzrok, zaradi vseh ukrepov za zajezitev epidemije prinaša še dodatne stresne dejavnike, kot so občutki krivde svojcev, ker jih ni bilo zraven, odsotnost opore, prijateljev in človeške bližine.

Med bolj stresnimi dogodki za posameznika je tudi to, da sam zbolijo (utež 53) (40). Soočanje z boleznijo je v tem času še težavnejše, nihče namreč ne zna dobro in natančno napovedati prognoze, vse je odeto v negotovost in medicinska stroka se vsak dan uči iz posameznih primerov, kar je za bolnika zagotovo bolj stresno. Prav tako ne smemo pozabiti tudi na vse, ki jim bo v tem času postavljena kakšna druga težka diagnoza, ki jo bo s takšno količino stresnih dejavnikov zagotovo veliko težje sprejeti.

Epidemija in ukrepi za njeno zajezitev so odgovorni za številne živiljenjske situacije, ki imajo po Holmes-Rahejevi lestvici stresnih dogodkov nekoliko manjšo vrednost uteži, vendar prizadenejo večinski del populacije in ob seštevanju pomenijo resno tveganje za povečanje dovzetnosti za stresno motnjo (40).

Večina delovno aktivnih državljanov se je soočila s spremembo na delovnem mestu (utež 36) ali spremembo v delovnem urniku (utež 20), ki so jo povzročili spodbujanje dela od doma ali čakanje na domu. Tudi spremembe v delu zakonskega partnerja (utež 26) predstavlja pomemben stresni dejavnik. Spremembe v šoli (utež 20) so prizadele vso šoloobvezno populacijo, od vrtcev do univerz. Tudi spremembe v rekreaciji (utež 20), verskih dejavnostih (utež 19), družabnih dejavnostih (utež 18) in spremembe v številu družinskih srečanj (utež 15) kot posledica ukrepov za omejitev gibanja in druženja vplivajo na vsakega državljanja. Glede na številne zakonsko določene omejitve v času epidemije bo manjši delež populacije verjetno zagrešil manjše kršitve zakona (utež 11), kar predstavlja dodaten stresni dejavnik (40). Stresni dejavniki, neposredno povezani z epidemijo, so prikazani v tabeli 2.

Epidemija COVID-19 je poleg sicer prisotnih vsakodnevnih stresnih dejavnikov doprinesla še nekatere nove stresne situacije, za obvladovanje katerih ljudje morda nimajo ustreznih mehanizmov. Če upoštevamo samo stresne dejavnike, neposredno povezane z epidemijo, ki smo jim podvrženi vsi državljani, dobimo seštevek uteži po Holmes-Rahejevi lestvici, višji od 150. Višji seštevek dobimo pri sicer aktivnejšem delu prebivalstva, tj. pri delovno aktivnih ali vključenih v proces izobraževanja, nekoliko nižji seštevek pa pri upokojenih ali manj aktivnih. To pomeni, da bi že brez številnih z epidemijo posredno povezanih stresnih dejavnikov (izguba delovnega mesta, poslovna sprememba, bivalne spremembe, spremembe življenjskih pogojev ali prehrabnih navad), od epidemije neodvisnih stresnih dejavnikov ali stresnih dejavnikov, ki ne bodo prizadeli večinske populacije (smrt zakonca ali družinskega člana, osebna bolezen ali bolezen družinskega člana) lahko dosegli 50-odstotno tveganje za razvoj stresne motnje v naslednjih dveh letih (40).

Tabela 2. Stresni dejavniki, povezani z epidemijo COVID-19, in njihove uteži na Holmes-Rahejevi lestvici (40). COVID-19 – koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*).

Stresni dejavniki (izbrani stresni dejavniki so povezani z epidemijo COVID-19, na lestvici jih je skupaj 43)	Utež
Smrt soproga	100
Smrt bližnjega družinskega člana	63
Huda osebna poškodba/bolezen	53
Sprememba delovnega mesta	36
Spremembe v delu zakonskega partnerja	26
Sprememba v delovnem urniku	20
Spremembe v šoli	20
Spremembe v rekreaciji	19
Spremembe verskih dejavnosti	19
Spremembe v družabnih dejavnostih	18
Spremembe v številu družinskih srečanj	15
Manjše kršitve zakona	11
VSOTA	< 150 150–300 > 300

Pomen vsote:

< 150 – razmeroma malo življenjskih sprememb in nizko tveganje za stresno motnjo,
150–300 – 50-odstotno tveganje za razvoj stresne motnje v naslednjih dveh letih in
300 – 80-odstotno tveganje za razvoj stresne motnje v naslednjih dveh letih.

ODPORNOST NA STRES, PROŽNOST

V splošni populaciji je večjo travmo doživelo približno 50 % ljudi, prevalenca hujše stresne motnje pa je okoli 7,5 % (42). Večina ljudi torej doživi večji stres, le malo od teh pa zaradi tega nosi hujše psihološke posledice. Od kod takšna velika razlika? Odgovor na stres je lahko fiziološki ali patološki. Fiziološki nam pomaga, da se ga hitro in učinkovito znebimo, lahko nam celo koristi (evstres), medtem ko patološki pogosto povzroča veliko težav (distres). Razmerje med njima opredeljuje odpornost na stres, ki določa, koliko stresa lahko posameznik prenese, preden se fiziološki odgovor spremeni v patološkega (43). A tudi patološki mehanizmi ne vodijo nujno v bolezensko stanje, prav tako niso večni – to opredeljuje prožnost. Ta je definirana kot sposobnost

normalnega delovanja pod velikim stresom in izogibanja njegovim negativnim posledicam (44). Opredeljujejo jo tudi kot dinamični proces, ki zajema pozitivne prilagoditve znotraj povečane ogroženosti, ali kot lastnost posameznika, da stres dojema kot priložnost (42, 45). Odpornost in prožnost torej določata, kako se bomo soočili s težkimi situacijami. Z drugimi besedami: odpornost nam pove, s kakšne višine lahko pade-mo, ne da bi se poškodovali, prožnost pa, kako hitro in s kakšnimi posledicami se bodo te poškodbe pozdravile.

Vzroke za individualne razlike v prožnosti lahko najdemo na skoraj vseh ravneh človekovega delovanja. V genetiki so pomembni polimorfizmi v genih za neuropeptid Y, os hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvičnice, možganski nevrotrofični dejavnik ter dopaminergični, serotoninški

in noradrenalinski sistemi (44, 46). Epigenetika opisuje predvsem vpliv razvoja otroka na njegovo spopadanje s stresom v odraslosti. Tisti, ki so bili v otroštvu zlorabljeni, imajo denimo večje tveganje, da bodo tudi sami zlorabljali svoje otroke (44). Po drugi strani pa lahko zmerna izpostavljenost stresu izboljša spopadanje z njim, kakor tudi izpostavljenost strahovom koristi pri zdravljenju fobij (47). Na tem znanju temelji terapija izpostavljenosti stresu (angl. *stress exposure therapy*), ki lahko povzroči strukturne in epigenetske spremembe v možganih (47, 48).

V času epidemije COVID-19 so ti vplivi že določeni in jih ne moremo kaj prida spremeniti, prav tako so našim očem skriti in ne moremo zagotovo vedeti, kateri geni so pri nas bolj izraženi, kateri pa manj. Namesto tega se lahko osredotočimo na sedanost, na dejavnike v okolju in v naši duševnosti, ki so prav tako izrednega pomena pri spopadanju s stresom.

Dejavniki, ki ublažijo ali povečajo odziv na stres

Opisujemo nekatere psihosocialne dejavnike in njihov vpliv na odziv na stres.

Pozitivna čustva

Optimizem je močno povezan s prožnostjo. Opisuje odnos med prožnostjo na eni in doživim stresom ter življenjskim zadovoljstvom na drugi strani (49). Opredeljen je bil tudi kot blažilec s stresom povezanih boleznih. Dokazano je bilo, da je odgovoren za hitrejšo znižanje ravni kortizola po stresnem dogodku (50). Prav tako je opisan vpliv pozitivnih čustev v širšem smislu na dolgoročno dobro počutje in prožnost, saj naj bi pozitivna čustva razširila nabor idej za rešitev stresnih situacij (51, 52). Z ugodnejšim odzivom na stres je povezan tudi humor (53).

Kognitivna fleksibilnost

Sposobnost sprejeti stresne situacije je eden izmed ključnih elementov pri spopa-

danju z njimi. Samoučinkovitost je skupek prepričanj posameznika, da lahko z lastnimi sposobnostmi in dejanji nadzoruje svoje delovanje in dogodke, ki vplivajo na njegovo življenje (54). Je pomemben dejavnik pri obvladovanju stresa, a so povezave najverjetneje dvosmerne, saj tudi raven stresa vpliva na določene vidike samoučinkovitosti (55, 56). Dokazan je bil tudi vpliv nizke samopodobe na subjektivno višjo oceno težavnosti stresnih situacij v primerjavi z osebami z visoko samopodobo (57).

Pomemben koncept je tudi t. i. osebnostna čvrstost. Ta je opredeljena kot skupek lastnosti, ki predstavljajo odpornost posameznika na stres oz. kot tendenca k doživljanju potencialno stresnih dogodkov kot manj ogrožajoče. Pravzaprav zajema tudi nekaj v tem članku opisanih lastnosti – zavzetost zase, vedrina do okolja, občutek smisla in notranji lokus nadzora (58). Učenje (tudi »trening«) osebne čvrstosti je zlasti pomembno pri posameznikih, ki že imajo težave zaradi stresa (59). Nemška raziskava, ki je vključevala 332 ljudi na vodstvenih položajih, je dokazala povezavo med višjo doživetim ravno stresa in osebnostjo tipa A (tekmovalnost, ciljna usmerjenost, nepotrpežljivost, močan občutek dolžnosti), sploh, kadar je pridružen zunanji lokus nadzora. Tip osebnosti B (netekmovalnost, sproščenost, premišljenost, potrpežljivost) in notranji lokus nadzora je povezan z nižjim zaznavanjem stresa (60, 61).

Občutek smisla

Pomemben dejavnik odziva na stres je tudi posameznikov občutek smisla, k čemur pomembno prispevajo verska in duhovna prepričanja ter prakse. Občutek smisla lahko človek najde tudi v delu za skupno dobro, skrbi za družino ali v profesionalnem življenju (49).

Socialna podpora

Socialna podpora je eden izmed najbolj raziskanih psihosocialnih dejavnikov v povezavi

z zdravjem. Socialna mreža je teoretično opredeljena z dvema dimenzijama: strukturno, ki vključuje velikost mreže in pogostost interakcij, in funkcionalno, ki ima čustveno in instrumentalno komponento (62). Socialna izolacija in nizka raven socialne podpore sta povezani z višjo ravno stresa, depresijo, PTSM in slabšim izhodom telesnih bolezni, medtem ko ima višja raven socialne podpore obraten vpliv (49, 63). Pomembnejše kot sama raven socialne podpore je subjektivno zaznavanje le-te. Pri tem je zanimivo, da je bil dokazan različen vpliv posameznih podpornih okolij v odzivu na določene stresne dejavnike. Pri primerjavi (subjektivnega zaznavanja) vpliva podpore družine in nadrejenih na učinke visokostresnih situacij na ljudi na vodstvenih položajih, se je za bolj učinkovitega izkazal slednji. Zaznavanje podpore v družini se je v odsotnosti lastne osebne čvrstosti izkazalo celo za škodljivega, saj lahko potencialno vodi v samopomilovanje in pretirano ukvarjanje z lastnimi čustvi (64). Socialna podpora je torej uspešen dejavnik odpornosti na stres predvsem, če prihaja ravno iz okolja, v katerem posameznik doživlja stresne okoliščine (65).

Družbena klima

Z epidemijo se soočamo po celem svetu. Različne države se na različne načine soočajo z epidemijo in njenimi posledicami (66). Odgovorne državne ustanove komunicirajo z državljani po načelih kriznega komuniciranja, katerega namen je, da zmanjšuje negotovost in strah ter državljanom posreduje preverjene, jasne, verodostojne informacije, ki pomagajo ljudem sprejemati ustrezne odločitve in upoštevati omejitve (67). Pričakovati je, da bo med ljudmi krožilo tudi precej neustreznih informacij, ki povečujejo paniko ali pa spodbujajo zanižanje. Zaradi neustreznih informacij so dodatno ogroženi zlasti starejši ljudje, kar je ob vse večji prisotnosti tega dela populacije na socialnih omrežjih in njihovi že

siceršnji večji ogroženosti v primeru okužbe pomembna težava, ki zahteva specifične ukrepe (68). Nedavna ameriška raziskava je pokazala, da lahko pomembno zmanjšamo pretok napačnih informacij na družbenih omrežjih z relativno enostavnimi ukrepi, ki uporabnika pred deljenjem vsebine prisilijo, da premisli o njeni verodostojnosti (69). Svetovna zdravstvena organizacija glede kriznega komuniciranja v zvezi s COVID-19 priporoča nenehne optimizacije glede na povratne informacije s strani javnosti ter ustrezno odzivanje na morebitne pomisleke, govornice in napačne informacije. Odzivnost, empatija, preglednost in doslednost so bistvene za vzpostavitev avtoritete in zaupanja (67).

Osebnostne lastnosti

Ekstravertiranost

Ekstravertiranost je osebnostna lastnost, ki se nanaša na željo in uživanje v socialnih interakcijah, vključevanje v družbene aktivnosti in v močno socialno mrežo (70–73). Ekstravertirane osebnosti se lahko bolj zanesejo na pomoč drugih, so redkeje osamljene in navajajo večjo stopnjo zadovoljstva (74–76). Dosedanje raziskave so pokazale, da je glede na raven posameznikove ekstravertiranosti mogoče predvideti njegovo doživetje stresa – nižja raven ekstravertiranosti je bila povezana z bolj intenzivnim doživetjem stresa in več anksioznosti (77). V raziskavi, ki so jo izvedli v Švici med šesttedenskim zaprtjem javnega življenja, je sodelovalo 466 ljudi z različnimi osebnostnimi lastnostmi. Raziskovali so povezavo med strategijami regulacije čustev in osamljenostjo ter osebnim blagostanjem. Ugotovili so, da ekstravertiranost izgubi svojo zaščitno vlogo, ko so socialne interakcije omejene, saj so medosebni stiki tisti dejavnik, ki ekstravertiranim osebnostim zagotavlja čustveno stabilnost in jih zato socialno distanciranje bolj omejuje kot introvertirane osebnosti. Ugotovili so tudi, da večina ekstravertiranih osebnosti vseeno

uspe najti stik s socialnim okoljem, zaradi česar so manj osamljene in anksiozne. Poleg tega ohranjajo pozitiven pogled mnogo dlje kot introvertirane osebnosti in se posledično bolje spopadajo s čustveno zahtevnimi situacijami, kot je epidemija COVID-19 (78). Po drugi strani pa so ekstravertirane osebnosti bolj nagnjene k okužbam, saj so v tesnejšem stiku s svojo okolico in se pogosteje tvegano vedejo (79).

Vestnost

Vestnost je osebnostna lastnost, ki vključuje lastnosti, kot so organiziranost, odgovornost in delavnost. Osebnostne lastnosti so dokazano povezane s posameznikovim dojemanjem stresa. Tako se npr. posamezniki, ki so vestnejši, učinkoviteje spopadajo s stresom in posledično manj pogosto zaznavajo stresorje kot ogrožujoče (80). Bolj kot so ljudje vestni, manj stresa zaznajo (81). V raziskavah so proučevali spopadanje teh oseb s stresom ob epidemiji COVID-19. Ugotovili so, da so vestnejši posamezniki, še posebej tisti, ki stremijo k visokim ciljem, bolj dojemljivi pri upoštevanju ukrepov. Njihovo boljše spopadanje s stresom in višje upoštevanje ukrepov vodita v manjše zaznavanje stresa. Vestnejše osebe so bolj nagnjene k dojetanju epidemije COVID-19 kot izziv in ne kot grožnja, hkrati pa se jim zdijo ukrepi bolj smiselni (80). Krepitev vestnosti na dolgi rok vodi v manjše doživljanje stresa, povezana je s pozitivnim mišljenjem, ki ugodno vpliva na zmanjšano doživljanje stresa (81).

Nevroticizem

Nevroticizem je opredeljen kot nagnjenost k čustveni nestabilnosti, tesnobi, strahu, skrbem in negativnim čustvom. Znana je nagnjenost nevrotičnih posameznikov k dojetanju višjih ravni stresa v primerjavi z drugimi osebnostnimi tipi, prav tako imajo omejene sposobnosti za spopadanje s stresom (82). Nevroticizem je povezan z izogibanjem, premlevanjem in potlače-

vanjem težav, po drugi strani pa s slabšo sposobnostjo spoprijemanja z njimi (78, 83). V nedavnih raziskavah so ugotovili povišano raven dojetanja epidemije kot grozeče situacije in posledično več stresa glede na stanje pred njo pri k nevroticizmu nagnjenih oseb. Doživljanje stresa pri nevrotičnih oseb dodatno poslabšajo sporočila in informacije, ki pred ostalim poudarjajo predvsem nevarnost okužbe (80). Dokazana je bila tudi povezava med nevroticizmom in večjo osamljenostjo ter slabšim splošnim počutjem med dlje trajajočimi omejitvenimi ukrepi za preprečevanje širjenja virusa (78).

Odprtost

Odprtost je osebnostna lastnost, ki se navzven kaže z ustvarjalnostjo, dojemljivostjo za umetnost, domišljijo, nove izkušnje in estetiko, pozornostjo in kontemplativnostjo (80). Pretekle raziskave so pokazale, da se posamezniki z nizko ravno odprtosti pogosteje izognejo okužbi z nalezljivimi boleznimi (84). Pokazale so tudi, da ima odprtost šibkejšo povezavo z ravno doživetega stresa, zato se raziskave v pregledani literaturi niso osredotočale na to osebnostno lastnost ali pa se odprtost ni izkazala za pomembno spremenljivko pri napovedi dojetanja stresa (80, 85).

Sprejemljivost

Sprejemljivost je osebnostna lastnost, za katero je značilna nagnjenost k prijaznosti, empatiji, nesebičnosti, radodarnosti in kooperativnosti (80). Sprejemljivost je v obratnem sorazmerju z izvajanjem socialnega distanciranja, posledično imajo posamezniki z visoko ravno sprejemljivosti večjo možnost za okužbo z nalezljivo boleznijo (84). Pretekle raziskave so pokazale, da ima tudi sprejemljivost šibkejšo povezavo z dojemljivostjo za stres kot vestnost, nevroticizem in ekstravertiranost (80). Med epidemijo COVID-19 je bila stopnja sprejemljivosti obratno sorazmerna z intenzivnostjo doživetega stresa. Posamezniki z visoko

izraženo sprejemljivostjo so manj konfliktni in sumničavi, kar verjetno vodi v večjo prilagodljivost in sprejemanje neželenih situacij, kot so vsi ukrepi proti širjenju epidemije (85).

PRIPOROČILA ZA POSAMEZNIKA

Povsem normalno je torej, da se v času epidemije COVID-19 počutimo žalostno, razdraženo, zmedeno, prestrašeno ali celo jezno. Zelo je pomembno, da se zavedamo dejanj, ki nas lahko v teh trenutkih razbremenijo, in jih čim bolj dosledno uporabljamo.

Pogovor

V času samoizolacije so naši socialni stiki zelo omejeni, zato je zelo pomembno, da se še toliko bolj potrudimo in se povezujemo s prijatelji in sorodniki. Pogovor z bližnjimi, ki jim lahko zaupamo svoje skrbi in občutja, bo pomagal nam in njim (86). Kot izziv si lahko zadamo, da vsak večer drugemu znancu napišemo sporočilo in ga povprašamo o tem, kako je; tako se bomo morda po dolgem času spet spomnili na osebo, s katero smo izgubili stike.

Omejitev spremljanja novic

Pomembno je, da si vzamemo odmor od gledanja, branja in poslušanja novic oz. spremljanje novih podatkov omejimo na zgolj enkrat dnevno. Stalno poslušanje informacij o epidemiji je namreč lahko zelo vznemirjujoče (86).

Meditacija

Meditacija je vaja za naše telo in razum. Pomaga nam, da se umirimo in za trenutek odmislimo skrbi. Zato je koristno, da v časih, ko je naša glava polna skrbi, posežemo po njej (87). Izvajanje meditacije je lahko različno, začnemo pa lahko s tem, da poiščemo umirjen prostor v našem stanovanju, se udobno namestimo in se osredotočimo na naše dihanje. Na spletu lahko poiščemo vodeno meditacijo in ji sledimo.

Rutina

V času, ko je vse tako nepredvidljivo, je pomembno, da imamo vsaj nekaj konstantnega, kar nam daje občutek tega, da imamo stvari pod nadzorom. Osredotočiti se moramo na to, kar lahko nadziramo (88). Zato je pomembno, da (če je to mogoče) ohranimo našo dnevno rutino oz. jo prilagodimo tako, da ustreza našemu novemu razporedu dela. Ustaljena rutina nas bo motivirala, da bomo kljub morebitnim »slabim dnevom«, ki bi jih najraje preležali v postelji, disciplinirani in bomo dan nadaljevali po načrtu.

Spanje

Spanje je za normalno delovanje organizma nujno potrebno. Tudi minimalno pomanjkanje spanca lahko vpliva na naš spomin, presojo in razpoloženje. Zato je v stresnem obdobju, kot je epidemija COVID-19, še kako pomemben kakovosten spanec. Osnova za dober spanec so dobre spalne navade. Bodimo konstantni in spimo vsaj sedem ur. Spat se odpravimo vsak večer ob isti uri in se zbudimo ob isti uri, tudi med vikendi. Poskrbimo, da je v naši spalnici tiho in temno. Potrudimo se tudi za sproščujoče vzdušje in primerno temperaturo. Iz prostora, kjer spimo, odstranimo vse elektronske naprave, kot so televizija, računalnik in pametni telefoni. Lahko jih tudi samo ugasnemo. Izogibajmo se obilnim obrokom, kofeinu in alkoholu pred spanjem. Čez dan bodimo telesno dejavni, saj tako zvečer lažje zaspimo (89).

Telovadba

Med epidemijo COVID-19, ko je naše gibanje omejeno, je zelo pomembno, da ostanemo kar se da telesno dejavni. Ugodno na nas lahko vpliva že kratek premor od sedenja, da se sprehodimo in raztegnemo naše mišice ter s tem sprostimo napetost in izboljšamo kroženje krvi po telesu. Redna telesna dejavnost lahko pomaga tudi pri vzdrževanju dnevne rutine in nam pomaga ostati v stiku z družino in prijatelji.

Če nam razmere dopuščajo, se vsak dan odpravimo na kratek sprehod ali vožnjo s kolesom, pri tem pa seveda poskrbimo za primerno socialno razdaljo.

Telesno smo lahko dejavni tudi v udobju svojega doma. Poskušajmo kar se da zmanjšati čas, ki ga preživimo sede. Vsakih 20–30 minut naredimo krajši premor in se sprehodimo. Lahko se pridružimo vodenim vadbam na spletu ali pa se za telovadbo prek video klica dogovorimo s prijatelji. Zadajmo si cilje in jih skušajmo doseči. Pri tem nam lahko pomagajo družina in prijatelji tako, da si zastavimo skupne cilje in drug drugega spodbujamo. Spremljajmo svoj napredek in se zanj tudi nagradimo (90).

Zdravo prehranjevanje

Za učinkovito obvladovanje stresa je nad vse pomembna zdrava in uravnotežena prehrana. Prehrani dodajajmo zdrave nenasičene maščobe, ki jih najdemo v olivnem olju, oreščkih, semenih, nekaterih ribah in avokadu. Zmanjšajmo količino soli in sladkorja v naši prehrani, tako da se izogibamo procesirani in vnaprej pripravljene hrani. Povišajmo vnos vlaknin z uživanjem svežega sadja in zelenjave, polnozrnatih žitaric in stročnic.

Nekatere raziskave so pokazale, da določene vrste hrane zmanjšujejo tesnobo. To je npr. hrana, bogata z magnezijem (špinača, stročnice, semena, oreščki ...), cinkom (ostrige, govedina, jajčni rumenjaki ...), ω -3-maščobnimi kislinami, vitamini kompleksa B (avokado, mandlji ...). Tovrstna hrana poveča sproščanje živčnih prenašalcev dopamina in serotonina in je učinkovit zgodnji ukrep pri spopadanju s tesnobo (91).

Poskrbimo tudi za zadosten vnos tekočin, predvsem vode. Izogibajmo se pitju velikih količin kave, kar lahko negativno vpliva na naš spanec (92).

Alkohol

Za sprostitev ne posegajmo po alkoholu, tobaku in drugih drogah. Alkohol vpliva na naše duševno stanje in sprejemanje odločitev. Ob prekomernem uživanju smo bolj dovzetni za padce, poškodbe in nasilno vedenje. Poleg tega poslabša simptome depresije, tesnobe, strahu in panike, ki so v obdobju izolacije že lahko prisotni. Ukvarjajmo se z dejavnostmi, ob katerih se počutimo dobro. Če se počutimo preobremenjeno, se obrnimo na zdravstvene delavce ali svetovalce. Pripravimo načrt, kako se bomo soočili s takšnimi trenutki in kje bomo poiskali pomoč (93).

ZAKLJUČEK

Pri vrednotenju vpliva, ki ga bo imela epidemija COVID-19 na posameznika, je treba za vsakega posameznika posebej upoštevati seštevek uteži stresnih dogodkov na eni in osebne ter družbene dejavnike spopadanja s stresnimi situacijami na drugi strani. Čeprav bo natančnejša ocena omenjenega vpliva v populaciji možna šele v prihodnosti, bi bilo, glede na to, da so vplivi prisotni v danem trenutku in je njihova časovna daljnosežnost še neznana in nepredvidljiva, treba širši vpliv epidemije na stresne in tudi ostale duševne motnje ustrezno nasloviti sočasno z njenim potekom. Dobrodošle bi bile denimo promocije priporočil za obvladovanje stresa na osebni ravni in relevantne ter pomirjujoče informacije tako s strani medijev kot oblasti. Posebno mesto pri soočanju s stresom, povezanim z epidemijo COVID-19, zagotovo zasedajo zdravstveni delavci in delavci v ostalih panogah, ki se spopadajo s stresnimi dejavniki, povezanimi z zdravjem posameznika in njegovih bližnjih ter delom v zahtevnih razmerah (94). Ustrezno obvladovanje stresa je tako pri njih ključnega pomena in si zasluži posebno mesto v spoprijemanju z epidemijo.

LITERATURA

1. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun.* 2003; 17 (5): 350–64.
2. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002; 16 (6): 622–53.
3. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005; 6 (11): 1045–56.
4. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: Psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 607–28.
5. Jedema HP, Grace AA. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci.* 2004; 24 (43): 9703–13.
6. Crestani CC, Alves FHF, Gomes FV, et al. Mechanisms in the bed nucleus of the stria terminalis involved in control of autonomic and neuroendocrine functions: A review. *Curr Neuropharmacol.* 2013; 11 (2): 141–59.
7. Murison R. The neurobiology of stress. In: al'Absi M, Flaten MA, eds. *Neuroscience of pain, stress, and emotion.* Elsevier; 2016. p. 29–49.
8. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (9): 525–34.
9. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, et al. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci.* 1990; 10 (9): 2897–902.
10. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, et al. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95 (6): 3168–71.
11. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci.* 1990; 10 (10): 3247–54.
12. Keenan P, Jacobson MW, Soleymani RM, et al. Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory. *Ann NY Acad Sci.* 1995; 761: 400–2.
13. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, et al. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.* 1996; 58 (17): 1475–83.
14. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, et al. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (8): 2458–65.
15. Sandi C. Stress and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2013; 4 (3): 245–61.
16. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 1995; 5 (2): 205–16.
17. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* 1999; 46 (11): 1472–9.
18. Köhler S, Thomas AJ, Lloyd A, et al. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry.* 2010; 196 (2): 143–9.
19. Hatef B, Shiri S, Sahraei H. Why human react differently to the same sensory experiences: an emotion-cognition interaction. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2015; 4: 63–72.
20. Ziherl S. Stresne motnje. In: Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, et al. *Psihiatrija. Ljubljana: Psihiatrična klinika; 2013. p. 238–41.*
21. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2017. p. 280–9.
22. Ziherl S. Osebnostne motnje. In: Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, et al. *Psihiatrija. Ljubljana: Psihiatrična klinika; 2013. p. 280–91.*
23. Bryant RA. The current evidence for acute stress disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20 (12): 111.
24. Dai W, Liu A, Kaminga AC, et al. Prevalence of acute stress disorder among road traffic accident survivors: A meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2018; 18 (1): 188.
25. Holmes EA, James EL, Coode-Bate T, et al. Can playing the computer game »tetris« reduce the build-up of flashbacks for trauma? A proposal from cognitive science. *PLoS ONE.* 2009; 4 (1): e4153.
26. Bryant RA, Mastrodomenico J, Felmingham KL, et al. Treatment of acute stress disorder: A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65 (6): 659–67.
27. Yehuda R, Bierer LM, Pratchett LC, et al. Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 51: 589–97.
28. ICD – International Classification of Diseases, 11th Revision [internet]. World Health Organization; 2019 [citirano 2020 Apr 6]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/675461815>

29. O'Donnell ML, Agathos JA, Metcalf O, et al. Adjustment disorder: Current developments and future directions. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (14): 2537.
30. Zelviene P, Kazlauskas E. Adjustment disorder: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 375–81.
31. Yaseen YA. Adjustment disorder: Prevalence, sociodemographic risk factors, and its subtypes in outpatient psychiatric clinic. *Asian J Psychiatr*. 2017; 28: 82–5.
32. Bachem R, Casey P. Adjustment disorder: A diagnosis whose time has come. *J Affect Disord*. 2018; 227: 243–53.
33. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2017. p. 271–80.
34. PTSD UK: The link between Covid-19 and PTSD [internet]. Dosegljivo na: <https://www.ptsduk.org/the-link-between-covid-19-and-ptsd/>
35. Forte G, Favieri F, Tambelli R, et al. COVID-19 pandemic in the Italian population: Validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environment Research and Public Health*. 2020; 17 (11): 4151.
36. Asim M, Tejjlingen EV, Sathian B. Coronavirus disease (COVID-19) and the risk of post-traumatic stress disorder: A mental health concern in Nepal. *Nepal Journal of Epidemiology*. 2020; 10 (2): 841–4.
37. Liu CH, Zhang E, Wong GTF, et al. Factors associated with depression, anxiety, and PTSD symptomatology during the COVID-19 pandemic: Clinical implications for U.S. young adult mental health. *Psychiatry Research*. 2020; 290: 113172.
38. Johnson SU, Ebrahimi OV, Hoffart A. PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020; 15 (10): e0241032.
39. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: Impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014; 59 (9): 460–7.
40. The American Institute of Stress: Holmes-Rahe stress inventory [internet]. 2019 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.stress.org/holmes-rahe-stress-inventory>
41. GC, KT. Pred enim mesecem prva okužba, zdaj 22 mrtvih [internet]. MMC; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.rtvoslo.si/zdravje/novi-koronavirus/pred-enim-mesecem-prva-okuzba-zdaj-22-mrtvih/519471>
42. van der Werff SJA, van den Berg SM, Pannekoek JN, et al. Neuroimaging resilience to stress: A review. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 39.
43. Fleshner M, Maier SF, Lyons DM, et al. The neurobiology of the stress-resistant brain. *Stress*. 2011; 14 (5): 498–502.
44. Wu G, Feder A, Cohen H, et al. Understanding resilience. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 10.
45. Delač M. Odpornost na stres [internet]. Prvi program Radia Slovenija; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://radioprvi.rtvoslo.si/2019/01/nevron-pred-mikrofon-25/>
46. Russo SJ, Murrrough JW, Han MH, et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*. 2012; 15 (11): 1475–84.
47. Nechvatal JM, Lyons DM. Coping changes the brain. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 13.
48. Baratta MV, Rozeske RR, Maier SF. Understanding stress resilience. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 158.
49. Reed DJ. Coping with occupational stress: The role of optimism and coping flexibility. *Psychol Res Behav Manag*. 2016; 9: 71–9.
50. Puig-Perez S, Villada C, Pulpulos MM, et al. Optimism and pessimism are related to different components of the stress response in healthy older people. *Int J Psychophysiol*. 2015; 98 (2 Pt 1): 213–21.
51. Fredrickson BL. The role of positive emotions in positive psychology: The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol*. 2001; 56 (3): 218–26.
52. Fredrickson BL. What good are positive emotions? 1998; 2 (3): 300–19.
53. Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Ann Rev Clin Psychol*. 2005; 1: 255–91.
54. Bandura A. Self-efficacy. In: Ramachandran VS, ed. *Encyclopedia of human behavior*. Vol 4. New York: Academic Press; 1994. p. 71–81.
55. Saleem A, Shah A. Self-efficacy as a stress-coping mechanism among teachers: A critical literature review. *Afr J Bus Manage*. 2011; 5 (35): 13435–41.
56. Hackett G, Betz NE, Casas JM, et al. Gender, ethnicity, and social cognitive factors predicting the academic achievement of students in engineering. *J Couns Psychol*. 1992; 39 (4): 527–38.
57. Juth V, Smyth JM, Santuzzi AM. How do you feel? Self-esteem predicts affect, stress, social interaction, and symptom severity during daily life in patients with chronic illness. *J Health Psychol*. 2008; 13 (7): 884–94.

58. Kobasa SC. Stressful life events, personality, and health: An inquiry into hardiness. *J Pers Soc Psychol.* 1979; 37 (1): 1–11.
59. Kobasa SC, Maddi SR, Kahn S. Hardiness and health: A prospective study. *J Pers Soc Psychol.* 1982; 42 (1): 168–77.
60. Kirkcaldy BD, Shephard RJ, Furnham AF. The influence of type A behaviour and locus of control upon job satisfaction and occupational health. *Pers Individ Dif.* 2002; 33 (8): 1361–71.
61. Marzidosek D. Stresni tipi in odziv na stres [internet]. Založba forum media; 2012 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.zfm.si/stresni-tipi-in-odziv-na-stres/>
62. Wills TA, Fegan MF. Social networks and social support. In: Baum A, Reverson TA, Singer JE, eds. *Handbook of health psychology.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p. 203–34.
63. Baqutayan S. Stress and social support. *Indian J Psychol Med.* 2011; 33 (1): 29–34.
64. Kobasa SC, Puccetti MC. Personality and social resources in stress resistance. *J Pers Soc Psychol.* 1983; 45 (4): 839–50.
65. Kaplan BH, Cassel JC, Gore S. Social support and health. *Med Care.* 1977; 15 (5 SUPPL): 47–58.
66. Chaccour C, Sarukhan A. COVID-19: five contrasting public health responses to the epidemic – blog [internet]. ISGlobal; 2020 [citirano 2020 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://www.isglobal.org/en/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/covid-19-cinco-respuestas-de-salud-publica-diferentes-ante-la-epidemia/2877257/0>
67. WHO: Pillar 2: Risk communication and community engagement – COVID-19 Partners Platform [internet]. World Health Organisation; 2020 [citirano 2020 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://covid-19-response.org/pillar/2>
68. Vijaykumar S. Covid-19: Older adults and the risks of misinformation [internet]. *BMJ Opinion*; 2020 [citirano 2020 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/03/13/covid-19-older-adults-and-the-risks-of-misinformation/>
69. Pennycook G, Mcphetres J, Zhang Y, et al. Fighting COVID-19 misinformation on social media: Experimental evidence for a scalable accuracy nudge intervention. *Psychol Sci.* 2020; 31 (7): 770–80.
70. John OP, Robins RW, Pervin LA. *Handbook of personality: Theory and research.* 3rd ed. New York: Guilford Press; 2008.
71. Srivastava S, Angelo KM, Vallereux SR. Extraversion and positive affect: A day reconstruction study of person–environment transactions. *Journal of Research in Personality.* 2008; 42 (6): 1613–8.
72. Lee RM, Dean BL, Jung KR. Social connectedness, extraversion, and subjective well-being: Testing a mediation model. *Personality and Individual Differences.* 2008; 45 (5): 414–9.
73. Harris K, English T, Harms PD, et al. Why are extraverts more satisfied? Personality, social experiences, and subjective well-being in college. *European Journal of Personality.* 2017; 31 (2): 170–86.
74. Asendorpf JB, Wilpers S. Personality effects on social relationships. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1998; 74 (6): 1531.
75. Albuquerque I, de Lima MP, Matos M, et al. Personality and subjective well-being: What hides behind global analyses? *Social Indicators Research.* 2012; 105 (3): 447–60.
76. Buecker S, Maes M, Denissen JJ, et al. Loneliness and the big five personality traits: A meta-analysis. *European Journal of Personality.* 2020; 34 (1): 8–28.
77. Feizi A, Keshteli A, Nouri F, et al. (2014). A cross-sectional population based study on the association of personality traits with anxiety and psychological stress: Joint modeling of mixed outcomes using shared random effects approach. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2014; 19 (9): 1–13.
78. Gubler DA, Makowski LM, Troche SJ, et al. Loneliness and well-being during the covid-19 pandemic: Associations with personality and emotion regulation. *Happiness Stud.* 2020; 10 (20): 1–20.
79. Mortensen CR, Becker DV, Ackerman JM, et al. Infection breeds reticence: The effects of disease salience on self-perceptions of personality and behavioral avoidance tendencies. *Psychological Science.* 2010; 21 (3): 440–7.
80. Liu S, Lithopoulos A, Zhang C-Q, et al. Personality and perceived stress during COVID-19 pandemic: Testing the mediating role of perceived threat and efficacy. *Personality and Individual Differences.* 2020; vol 168: 110351.
81. Do NM. A cross-country investigation of perceived stress during COVID-19 pandemic: The impact of situational factors and personality traits. *Research Square.* 2020.
82. Lecic-Tosevski D, Vukovic O, Stepanovic J. Stress and personality. *Psihatriki.* 2011; 22 (4): 290–7.
83. Barańczuk U. The five factor model of personality and emotion regulation: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences.* 2019; 139: 217–27.
84. Abdelrahman M. Personality traits, risk perception, and protective behaviors of Arab residents of Qatar during the COVID-19 pandemic. *Springer Nature.* 2020.

85. Flesia L, Fietta V, Colicino E, et al. Stable psychological traits predict perceived stress related to the COVID-19 outbreak. 2020.
86. CDC: Mental health and coping during COVID-19 [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>?CDC_AA_refVal=<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/managing-stress-anxiety.html>
87. NCCIH: Meditation: In depth [internet]. National Center for Complementary and Integrative Health. U.S. Department of Health and Human Services; 2016 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.nccih.nih.gov/health/meditation-in-depth>
88. NIJZ: Z znanjem do boljšega zdravja. Kako obvladovati stres, zmanjšati občutke strahu, panike in zaskrbljenosti zaradi koronavirusa SARS-COV-2 (COVID-19)? [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/kako-obvladovati-stres-zmanjsati-obcutke-strahu-panike-in-zaskrbljenosti-zaradi-koronavirusa-covid>
89. CDC: Sleep hygiene tips – sleep and sleep disorders [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/sleep/about_sleep/sleep_hygiene.html
90. WHO: Be active during COVID-19 [internet]. World Health Organization; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/be-active-during-covid-19>
91. Naidoo U. Nutritional strategies to ease anxiety [internet]. Harvard Health Blog; 2019 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <https://www.health.harvard.edu/blog/nutritional-strategies-to-ease-anxiety-201604139441>
92. WHO: Food and nutrition tips during self-quarantine [internet]. World Health Organization; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>
93. WHO: Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak [internet]. World Health Organization; 2020 [citirano 2020 Apr 5]. Dosegljivo na: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/coping-with-stress.pdf?sfvrsn=9845bc3a_2
94. U.S. Department of Veterans Affairs: Managing healthcare workers' stress associated with the COVID-19 virus outbreak [internet]. 2020 [citirano 2020 Apr 7]. Dosegljivo na: https://www.ptsd.va.gov/covid/COVID_healthcare_workers.asp

Prispelo 5. 5. 2020

Rok Leban¹, Aleš Fabjan², Matej Andoljšek³

Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena

Ruptures of the Extensor Mechanism of the Knee

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poškodbe kolena, raztrganine kit, kvadricepsova kita, patelarna vez

Raztrganine kvadricepsove kite in patelarne vezi so redke poškodbe, ki imajo za posledico hudo izgubo funkcije spodnjega uda, če jih ne prepoznamo in ustrezno ne zdravimo. Njihovemu nastanku pogosto botrujejo degenerativne spremembe tkiva zaradi sistemskih bolezni ali lokalnih dejavnikov tveganja. Značilne najdbe pri kliničnem pregledu so oteklina kolena, tipna vrzel v tkivu nad ali pod pogačico in nezmožnost aktivnega iztega kolena. Za ugotavljanje ter oceno obsega in mesta raztrganine uporabljamo različne slikovne preiskave. Vse raztrganine razen delnih potrebujejo operativno obravnavo. Opisane so številne tehnike šivanja raztrganin, od preprostega šiva do različnih ojačitev in rekonstrukcij. Na izid zdravljenja pomembno vpliva čas od nastanka poškodbe do operacije, ne pa tudi izbira kirurške tehnike. V pooperativnem poteku se je uveljavila funkcionalna rehabilitacija z začasno imobilizacijo kolena in zgodnjim nadzorovanim razgibavanjem. Predstavljamo nekaj kliničnih izkušenj iz Splošne bolnišnice Jesenice.

ABSTRACT

KEY WORDS: knee injuries, tendon rupture, quadriceps tendon, patellar tendon

Knee extensor mechanism ruptures are infrequent injuries, which cause severe functional deficit of the leg when unrecognised and treated improperly. Frequently, their occurrence is related to tissue degeneration due to systemic illness or local risk factors. Typical findings in clinical examination include swelling of the knee, palpable gap above or below the patella, and inability to extend the knee actively. Different imaging techniques are used to determine and assess the degree and location of rupture. In all cases, except in the case of partial rupture, a surgical treatment is required. Numerous techniques of rupture repair are described, ranging from simple suture to various augmentations and reconstructions. Unlike the duration between the onset of injury and treatment, the choice of the surgical technique does not have a substantial influence on the outcome. Postoperative functional rehabilitation with partial knee immobilisation and early controlled movement is increasingly advocated. Some clinical experiences from the General Hospital Jesenice are presented.

¹ Rok Leban, dr. med., Travmatološki oddelek, Kirurška služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; rok.leban@sb-je.si

² Aleš Fabjan, dr. med., Travmatološki oddelek, Kirurška služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

³ Prim. Matej Andoljšek, dr. med., Travmatološki oddelek, Kirurška služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

UVOD

Ekstenzorni mehanizem kolena sestavljajo štiriglava stegenska mišica oz. kvadriiceps (lat. *musculus quadriceps femoris*), njena kita, pogačica in patelarna vez. Mehanizem izteguje koleno, vzdržuje pokončno držo telesa in premaguje silo težnosti. Poškoduje se lahko kjerkoli; najpogostejši so zlomi pogačice, v prispevku pa se posvečamo raztrganinam kvadriicepsove kite (RKK) in raztrganinam patelarne vezi (RPV). V prispevku ne obravnavamo odtrganj (lat. *abruptio*) oz. zdrsov ravnega hrustanca (lat. *epiphysiolysis*) proksimalne golenice, kar so značilne poškodbe ekstenzornega mehanizma kolena pri otrocih.

ZGODOVINSKI PREGLED

Prvi opis poškodbe ekstenzornega mehanizma kolena najdemo pri grško-rimskem zdravniku Galenu v 2. stoletju, o prvem šivu kvadriicepsove kite je pisal Veslingius v 17. stoletju (1, 2). V 18. in 19. stoletju je prevladovalo konzervativno zdravljenje, operativno zdravljenje je postalo rutinsko šele v 20. stoletju. Leta 1905 sta Quénu in Duval opisala metode operativnega zdravljenja poškodb ekstenzornega mehanizma kolena (3). Gallie in LeMesurier sta leta 1927 pisala o zdravljenju raztrganin s presadki stegenske fascije (lat. *fascia lata*) (4). Prvi primer obojestranske RKK sta leta 1949 objavila Steiner in Palmer (5). V drugi polovici 20. stoletja je število objav skokovito naraščalo, večje raziskave so objavili Scuderi, Siwek in Rao, Larsen in Lund, Rougraff s sodelavci, Konrath s sodelavci in drugi (6–10).

ANATOMIJA

Ekstenzorni mehanizem kolena sestavljajo kvadriiceps in kvadriicepsova kita (lat. *tendo musculi quadricipitis femoris*), pogačica in patelarna vez (lat. *ligamentum patellae*). Kvadriiceps tvorijo štiri mišice (lat. *m. rectus femoris* ter *mm. vastus medialis, lateralis* in *intermedius*), ki se distalno združijo

jo v skupni kiti. Kvadriicepsovo kito sestavlja več slojev, ki izhajajo vsak iz svoje mišične glave. Število slojev se razlikuje, saj se vlakna med seboj na različnih mestih združujejo (11). Razslojenost si lahko prikažemo s slikanjem z MR ali UZ, kar je pomembno pri ocenjevanju delnih raztrganin kite (12). Vlakna globokih slojev kvadriicepsove kite se priraščajo na zgornji rob pogačice, vlakna povrhnjih slojev pa se preko sprednje strani pogačice nadaljujejo v patelarno vez. Ta se prirašča na grčevino golenice (lat. *tuberositas tibiae*), deloma pa se nadaljuje preko nje in se spoji s fascialnimi podaljški iliotibialnega traktusa na sprednji strani golenice (11). V ožjem smislu je patelarna vez povezava med dvema kostema, funkcionalno pa je del kvadriicepsove kite.

Poleg kvadriicepsove kite in patelarne vezi pogačico učvrščujejo še medialni in lateralni retinakulum, ki izhajata iz kitnih vlaken mišic *vastus lateralis* in *medialis* in se povezujeta s stegensko fascijo, ter sprednji del kolenske sklepne ovojnice. Ta se pri nekaterih ljudeh mestoma zadebeli in tvori patelofemoralno vez, ki povezuje pogačico s stegnjeničnima epikondiloma (11).

Kvadriicepsova kita ima v primerjavi s tkivom v okolici manjšo gostoto žil, obenem pa tudi ožiljenost kite ni enakomerna. Povrhnji del kite je v celotnem poteku preskrbljen z žiljem. V globokem delu pa je okrog 3 cm dolgo in 1,5 cm široko ovalno neožiljeno področje, ki je od zgornjega pola pogačice oddaljeno približno 2 cm (13, 14). Ta del kite ob fleksiji kolena pritiska na sprednjo stran stegenice. Neožiljeno področje patelarne vezi v literaturi ni opisano.

ETIOPATOGENEZA

Etiologija

Do raztrganine največkrat pride med hitrim, močnim ekscentričnim skrčenjem kvadriicepsa pri rahlo pokrčenem kolenu in stopalu na tleh. Tipično se zgodi pri padcu ali doskoku, lahko pa tudi pri neposrednem

udarcu v napeto kito oz. vez ali pri dvigovanju bremena (3, 4, 15–26). Možen mehanizem nastanka je tudi močno koncentrično skrčenje kvadricepsa, npr. pri brcanju (27). Sile med hitro dinamično natezno obremenitvijo dosežejo večje vrednosti kot pri statični natezni obremenitvi, zato do raztrganin pogosteje pride ob sunkovitem skrčenju kvadricepsa (28).

Za raztrganje zdrave kite so potrebne velike sile, vendar pogosto opažamo, da do raztrganin pride tudi ob manjših silah (29). Vzrok je oslABLJENO tkivo kite zaradi sistemskih in lokalnih vzrokov. Opisane so celo spontane raztrganine (30). Nekateri avtorji trdijo, da se kita raztrga pred padcem, kar kaže na spontan nastanek raztrganine (18). Delež spontanih raztrganin je okrog 3 %, pri primerih obojestranskih raztrganin pa kar ena tretjina (18, 21).

Dejavniki tveganja

Poznanih je mnogo dejavnikov tveganja za oslABLITEV tkiva (10). To so staranje ter nekateri sistemski in lokalni procesi. Raziskave kažejo, da ima nagnjenost k poškodbi 20–70 % vseh poškodovancev (10, 24, 31). Med poškodovanci z RKK, zdravljenimi v Splošni bolnišnici Jesenice (SBJ), jih ima polovica pridružene dejavnike tveganja.

Kvaliteta kolagena s staranjem upada. Kolagenska vlakna imajo vedno slabše prečne povezave, poveča se delež kolagena tipa V in elastina, zmanjša se vsebnost zunajcelične tekočine in mukopolisaharidov, poslabša se žilna preskrba (32, 33). Pojavita se maščobna in fibrinoidna degeneracija.

Sistemski vzroki za oslABLJENO tkivo kite in vezi so presnovne, endokrine, kronične vnetne, vezivnotkivne, ledvične in druge bolezni in motnje ter delovanje nekaterih zdravil. Njihovi mehanizmi okvarjanja tkiva so raznovrstni in medsebojno prepleteni, v glavnem pa okvarjajo žilno oskrbo, povzročajo kopičenje snovi v tkivu, sprožajo vnetne reakcije ali vplivajo na zorenje fibrocitov in izgradnjo kolagena. Debelost

povzroča maščobno degeneracijo. Sladkorna bolezen je povezana s fibrinoidno nekrozo, aterosklerozo in okvarami majhnih žil (19). Ob hiperparatiroidizmu pride do distrofične kalcifikacije in resorpcije subperiostalne kosti, kar oslABI narastišče (17, 19, 34). Protin povzroča fibrinoidno nekrozo in kronične vnetne spremembe (19). Otekanje endotela, perivaskularni eksudat in infiltrat motijo arterijsko oskrbo pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in sistemskim eritematoznim lupusom. Pri revmatoidnem artritisu lahko igra vlogo ob kitni degeneraciji povečana raven kolagenaze (35). Pri kronični ledvični bolezni prihaja do amiloidne degeneracije, nadomeščanja kolagena z elastinom in sekundarnega hiperparatiroidizma, spremljajoči acidoza in uremija pa vplivata na zorenje kolagena (19, 35–38). Dolžina dialize je sorazmerna z verjetnostjo spontanе raztrganine (39). Stranski učinki anabolnih steroidov so zadrževanje tekočine, pospešitev ateroskleroze, jetna bolezen, hiperkalcemija, nekroza kosti zaradi slabe prekrvavitve in prezgodnje zaprtje rastnih plošč, poleg tega pa neposredno spremenijo strukturo kolagena (40). Statini domnevno okvarjajo kite z zaviranjem matriksne metaloproteinaze in prostaglandina E2 (41). Predlagani mehanizmi fluorokinolonov pa so citotoksičen učinek na sesalsko DNA girazo, motena sinteza kolagena zaradi kelirajočega učinka na številne kovinske ione in povečana razgradnja zunajceličnega matriksa (42).

Sistemski dejavniki tveganja za raztrganine kit so (5, 7, 12, 18, 19, 24, 32, 34, 35, 37, 39–47):

- debelost,
- hiperholesterolemija,
- visok krvni tlak,
- ateroskleroza,
- sladkorna bolezen,
- hiperparatiroidizem,
- alkaptonurija,
- pomanjkanje glukoza-6-fosfataze,
- hipergalaktozemija,

- Wilsonova bolezen,
- revmatoidni artritis,
- sistemski eritematozni lupus,
- hiperurikemija,
- s kristali povzročeni artritis,
- psoriatični artritis,
- kronična ledvična bolezen,
- dolgotrajna hemodializa,
- kronična acidoza,
- uremija,
- kolagenoze,
- imperfektna osteogeneza,
- osteomalacija,
- angiopatije,
- kronična imunska trombocitopenija,
- kronična mieloična levkemija,
- steroidi,
- statini in
- fluorokinoloni.

Lokalni dejavniki, ki povečujejo tveganje za raztrganine kite in vezi, so procesi in stanja v njuni neposredni bližini. Okužbe, vnetja in tumorji ob ekstenzornem mehanizmu okvarjajo njegovo tkivo (25). Pretirana raba pri mlajših, športno aktivnih osebah povzroča kronično vnetje ekstenzornega mehanizma, znano kot skakalno koleno (angl. *jumper's knee*), ki lahko v končni stopnji povzroči raztrganino (16). Na zgornjem robu pogačice včasih nastanejo kostni izrastki, ki so lahko povezani z RKK (48). Ekstenzorni mehanizem oslabi zaradi predhodnih poškodb, posebno pri izpahih kolena in pogačice (7). Med zdravniško povzročenimi vzroki za raztrganine so operativni posegi na kolenu, dolgotrajno vbizgavanje injekcij steroidov v sklep ali kito in dolgotrajna imobilizacija kolena (7, 25, 45, 49). Možen mehanizem oslavitve kvadriicepsve kite je tudi dolgotrajno skrčenje kolena v več kot 90° fleksiji npr. pri turškem sedenju ali klečanju, kvadriicepsova kita je v takem položaju podvržena dolgotrajni ishemiji zaradi pritiska ob stegenico (22). Zanimiv je primer 42-letnega kmeta brez znanih dejavnikov tveganja, ki je utrpel spontano oboje-

stransko RKK zaradi lokalne izpostavljenosti metidationu. Ta organofosfatni insekticid je preko kože sprožil lipidno peroksidacijo in s tem spremenil strukturo in krvno preskrbo kvadriicepsve kite (50).

Mesto raztrganin

Kvadriicepsova kita in patelarna vez sta zelo močni strukturi. McMaster je pri poskusih s kitami zajcev ugotovil, da se ob natezni obremenitvi ne strga tkivo zdrave kite, temveč mišično-kitni stik, mišica ali narastišče kite na kost (20). Poleg tega mora biti poškodovana vsaj polovica kite, preden se ta strga. Harkness je izmeril, da se zdrava kvadriicepsova kita pri človeku strga ob zelo veliki natezni obremenitvi (okrog 30 kg/mm²) (29).

Kljub temu so raztrganine v sredini kite pogoste. Vzrok je verjetno v neožiljenem področju, ki predstavlja najšibkejšo mesto kite (6, 13, 14, 21, 24). Ponavljajoče se majhne poškodbe ob fleksiji lahko povzročajo degenerativne spremembe v tem področju (13). Stik kite z mišico in narastišče sta dobro ožiljena, zato so degenerativne spremembe in posledično raztrganine v tem delu redkejša (14).

Mesta RKK se razlikujejo glede na starostno strukturo. Pri mlajših se večkrat raztrga kita v osrednjem delu ali na stiku z mišico, pri starejših s pridruženimi boleznimi pa narastišče (19, 21). Patelarna vez se največkrat strga v proksimalnem delu blizu spodnjega pola pogačice, redkeje ob goleničnem narastišču (26).

Patohistologija

Kannus in Józsa sta preiskala patohistološke spremembe 891 vzorcev spontano raztrganih kit, od tega 82 vzorcev RKK in RPV, in jih primerjala s kontrolno skupino (30). Opisala sta štiri vrste degenerativnih sprememb kit in vezi: hipoksično degeneracijo, mukoidno degeneracijo, kitno kopičenje maščobe in kalcifirajočo bolezen kit. Druge, nedegenerativne spremembe so vključevale

tujke v kiti, ksantome, kitna vnetja in tumorje različnih vrst ali tumorjem podobne spremembe kot npr. ganglion. V vseh vzorcih spontano raztrganih kit sta našla patohistološke spremembe, 97 % teh sprememb je bilo degenerativnih. Pri večini kit je prevladovala hipoksična degeneracija, pri ekstenzornem mehanizmu kolena pa kitno kopičenje maščobe. To je bilo prisotno v 40 % primerov strganih in 20 % primerov kontrolnih vzorcev ekstenzornega mehanizma kolena. Vzroki za to niso jasni, očitno pa so kite različno občutljive na različne patološke procese.

EPIDEMIOLOGIJA

Natančnih podatkov oz. ocen o pogostosti RKK in RPV je malo.

Suprapatelarna raztrganina je dvakrat pogostejša od infrapatelarne (35). Glede na škotsko epidemiološko raziskavo o pogostosti poškodb mehkih tkiv gibal pri odrasli populaciji je letna incidenca RKK 1,37/100.000 prebivalcev, letna incidenca RPV pa 0,68/100.000 (51). Moški se poškodujejo v povprečju mlajši in kar štiri- do osemkrat pogosteje kot ženske (7, 32, 51).

V splošnem velja, da se večina kitnih poškodb in poškodb vezi zgodi pri mladih, aktivnih ljudeh, pri starejših prevladujejo zlomi; to pa ne drži za ekstenzorni mehanizem kolena (51). Scuderi navaja, da so pri odraslih, mlajših od 50 let, zlomi pogačice od 50- do 60-krat pogostejši kot raztrganine kite ali vezi (6). Srednja starost poškodovancev z RKK je višja kot pri večini ostalih poškodb mehkih tkiv gibal (51). Štiri petine RPV se zgodi pri mlajših od 40 let, medtem ko se enak delež RKK zgodi pri starejših od 40 let (7). Vrh incidence RKK je v šestem in sedmem desetletju življenja, kar kaže na pomembno vlogo degeneracije kite pri patofiziologiji te poškodbe (8, 32). Poleg tega je iz literature razvidno, da je bila spontana RKK pred letom 1950 redka, število primerov se v razvitem svetu od takrat povečuje (30). Zdi se, da se bo incidenca teh

poškodb v prihodnosti še povečevala, saj starejši ljudje vse dalj časa ostajajo aktivni (51).

Podatke iz literature smo primerjali z našimi podatki. V SBJ smo v obdobju 2004–2015 obravnavali 88 raztrganin ekstenzornega mehanizma kolena, od tega 71 RKK in 17 RPV. Če upoštevamo, da SBJ oskrbuje okrog 190.000 prebivalcev, lahko ocenimo povprečno letno incidenco raztrganin; za RKK je ta 3,11/100.000 prebivalcev, za RPV pa 0,75/100.000 prebivalcev. Če bi upoštevali le odraslo populacijo, bi bili vrednosti višji. Zaradi migracij prebivalstva in turizma so ti podatki le okvirna ocena. Velika večina poškodovancev je bila moških, 91 % pri RKK in 94 % pri RPV. Povprečna starost poškodovancev z RKK je bila 61,6 let. Povprečna starost poškodovancev z RPV je bila 44,7 let. Moški so se v povprečju poškodovali mlajši. Stopnja incidence raztrganin se je v tem obdobju povečevala. Med vsemi primeri sta bili dve ponovni raztrganini. Primerjali smo tudi število raztrganin in zlomov pogačice. Med poškodovanci, starimi 50 let ali več, je bilo 72 raztrganin ekstenzornega mehanizma (64 RKK in 8 RPV) in 56 zlomov pogačice (razmerje 1:0,78). Med odraslimi, mlajšimi od 50 let, je bilo 16 raztrganin ekstenzornega mehanizma (7 RKK in 9 RPV) in 30 zlomov pogačice (razmerje 1:1,88). Pri enem od poškodovancev sta bila sočasno prisotna RKK in zlom pogačice, zato je upoštevan pri skupini poškodovancev z raztrganinami in skupini poškodovancev z zlomi. Zlomi resda prevladujejo, vendar se razmerje močno razlikuje od Scuderijevih navedb (6). Verjeten razlog za razliko med razmerjem v naši in Scuderijevi raziskavi je časovna oddaljenost obeh raziskav.

DIAGNOSTIKA Klinična slika

Najpomembnejša za ugotovitev RKK ali RPV sta anamneza in klinični pregled, dodatno pomoč predstavljajo slikovne metode – RTG, artrografija, UZ ali MR (12, 52, 53).

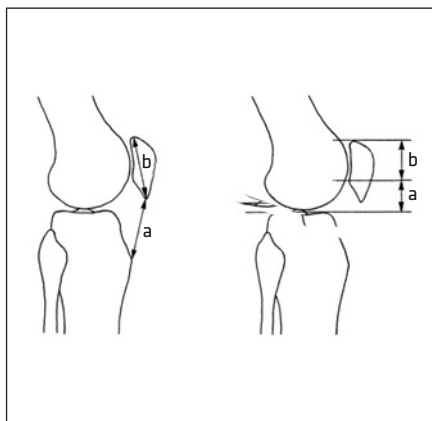
V anamnezi je pomemben opis nastanka poškodbe, npr. padec, doskok, dvig bremena, udarec. Poškodovanci pogosto povedo, da jim je koleno klecnilo ali da jim je noga zastala pri hoji navzdol, hkrati pa jih je močno zbolelo v sprednjem delu kolena, nad ali pod pogačico (7). Včasih ob nastanku raztrganine slišijo pok. Po poškodbi običajno ne morejo več hoditi. Smiselno je iskati tudi dejavnike tveganja za raztrganino, še posebej, če mehanizem nastanka poškodbe ne nakazuje hujše obremenitve.

V kliničnem pregledu poškodovano koleno primerjamo z zdravim. Značilna je trojica znakov: oteklina kolena, tipna vrzel v tkivu nad ali pod pogačico in nezmožnost aktivnega iztega kolena (17–19, 53). Na otip je predel nad mestom raztrganine boleč. Pogačica je plavajoča in lahko leži nizko (lat. *patella infera* ali *baja*) pri popolni RKK ali visoko (lat. *patella supera* ali *alta*) zaradi skrčenja mišice pri popolni RPV (7, 22, 31, 53). Glavni znak prekinitve kite ali vezi je nezmožnost aktivnega iztega kolena (7, 12, 16, 17). Poškodovanec, ležeč s hrbtom na mizi, ne more kolena samostojno iztegniti ali dvigniti iztegnjenega spodnjega uda od podlage. Odsoten je patelarni refleks. Bolnik ne zmore hoditi ali pa hodi z otrdelim kolonom, med hojo poudarjeno dviguje bok na prizadeti strani in s spodnjim udom v cirkumdukciji zamahne navzpred (53). Klinično lahko zaznamo RKK tudi z uporabo igle, ki jo v aseptičnih pogojih pravokotno zabodemo v proksimalni konec kite, nato pasivno pokrčimo koleno in opazujemo premikanje igle. Če je pod vbodnim mestom igle raztrganina, se igla ne premakne. Metoda je manj zanesljiva za ugotavljanje RPV, v klinični praksi pa se zaradi invazivnosti in dostopnosti slikovnih metod uporablja le izjemoma (54).

Slikovne metode

Diagnozo je mogoče klinično postaviti v okoli 60 %, zato si pomagamo s slikovnimi metodami (18). RTG je lahko dostopna, hitra preiskava, ki pokaže posredne znake

raztrganine: spremenjen položaj pogačice, sprednji nagib zgornjega roba pogačice pri RKK, kalcifikacije zaradi sistemske bolezni ali kostne spremembe brazgotine, kostne izrastke na zgornjem robu pogačice in sklepni izliv (19, 49). Z merjenjem višine pogačice lahko določimo verjetnost raztrganine kite ali vezi. Za oceno višine pogačice obstajajo različni indeksi npr. Insall-Salvatijev in Blackburne-Peelov indeks (slika 1) (55, 56). Za ugotavljanje mesta in obsega raztrganine z UZ je potreben izkušen preiskovalec, saj lahko mehka tkiva ali hematoma otežijo prikaz poškodbe (12). Najzanesljivejši prikaz raztrganine pa omogoča MR, s katero določamo raven raztrganine, hematoma, oteklino, skrčenje kite in druge poškodbe mehkih tkiv (19). Arthrografija nam pokaže iztekanje kontrasta iz sklepa oz. burze v mehko tkivo pred pogačico, zaradi invazivnosti je manj primerna preiskava (16).



Slika 1. Metodi določanja višine pogačice na stranskem posnetku kolena v 30° fleksiji (55–57). Insall-Salvatijev indeks (levo) primerja dolžino patelarne vezi (a) in dolžino pogačice (b). Normalna vrednost razmerja a/b je 0,8–1,2. Slabost te metode je spremenljivost v oddaljenosti tuberkla golenice od ravnih sklepa ter v velikosti spodnjega, nesklepnega dela pogačice pri različnih ljudeh. Blackburne-Peelov indeks (desno) primerja razdaljo od sklepne površine golenice do sklepne površine pogačice (a) z dolžino sklepne površine pogačice (b). Normalna vrednost razmerja a/b je 0,54–1,06 oz. 0,80–0,95.

Kadar s kliničnim pregledom in RTG ugotovimo izolirano akutno RKK ali RPV, se lahko takoj odločimo za operativno zdravljenje, v zadnjem času sicer običajno opravimo tudi UZ za oceno mesta in obsega raztrganine. Za določanje obsega zastaranih poškodb praviloma opravimo UZ in/ali MR (22).

Kljub številnim diagnostičnim možnostim se zgodi, da pravilne diagnoze ne postavimo ali da jo postavimo pozno. Glavni razlog za to je otežen ali nenatančen pregled, zato moramo pri vsaki poškodbi kolena testirati zmožnost aktivnega iztega kolena. Ostali razlogi so še zavajajoča RTG-slika, iskanje nevroloških vzrokov, pridruženih sistemskih bolezni, druge poškodbe, starost, spontan nastanek raztrganine in obojestranska prizadetost kolen (7, 22). Razpršena oteklina okrog pogačice, hematoma, sklepni izliv, debelost in huda bolečina na otip lahko otežijo pregled in izvedbo preizkusa gibljivosti (7, 31). Vrzeli v tkivu nad ali pod pogačico je najbolj očitna takoj po poškodbi, kmalu jo lahko zakrije sklepni izliv, pozno po poškodbi pa nastanek brazgotinskega tkiva (7, 31). Raztrganino ekstenzornega mehanizma lahko spregledamo pri poškodbah več kolenskih vezi (53). Zaradi neznačilnega mehanizma poškodbe in nezmožnosti primerjave z zdravim kolenom je spregledanih do 50 % spontanih obojestranskih RKK (18). Pri raztrganini retinakulumov in ohranjeni kiti je lahko aktiven izteg kolena mogoč šele po izpraznilni punkciji kolena in vbrizganju lidokaina (53). Pri delni raztrganini ali pri raztrganini z ohranjenima retinakulumoma je mogoč aktiven izteg kolena v nepopolnem obsegu, obenem pa ni tipne vrzeli v tkivu (7, 19).

Diferencialno diagnostično pri nezmožnosti iztega kolena pridejo v poštev pareza femoralnega živca, huda bolečina, znotraj-sklepne spremembe (raztrgan meniskus, prosto telo), nepopolni izpah ali zlom pogačice, udarnina kolena ali poškodba drugih kolenskih vezi (53).

ZDRAVLJENJE

Izbira načina zdravljenja

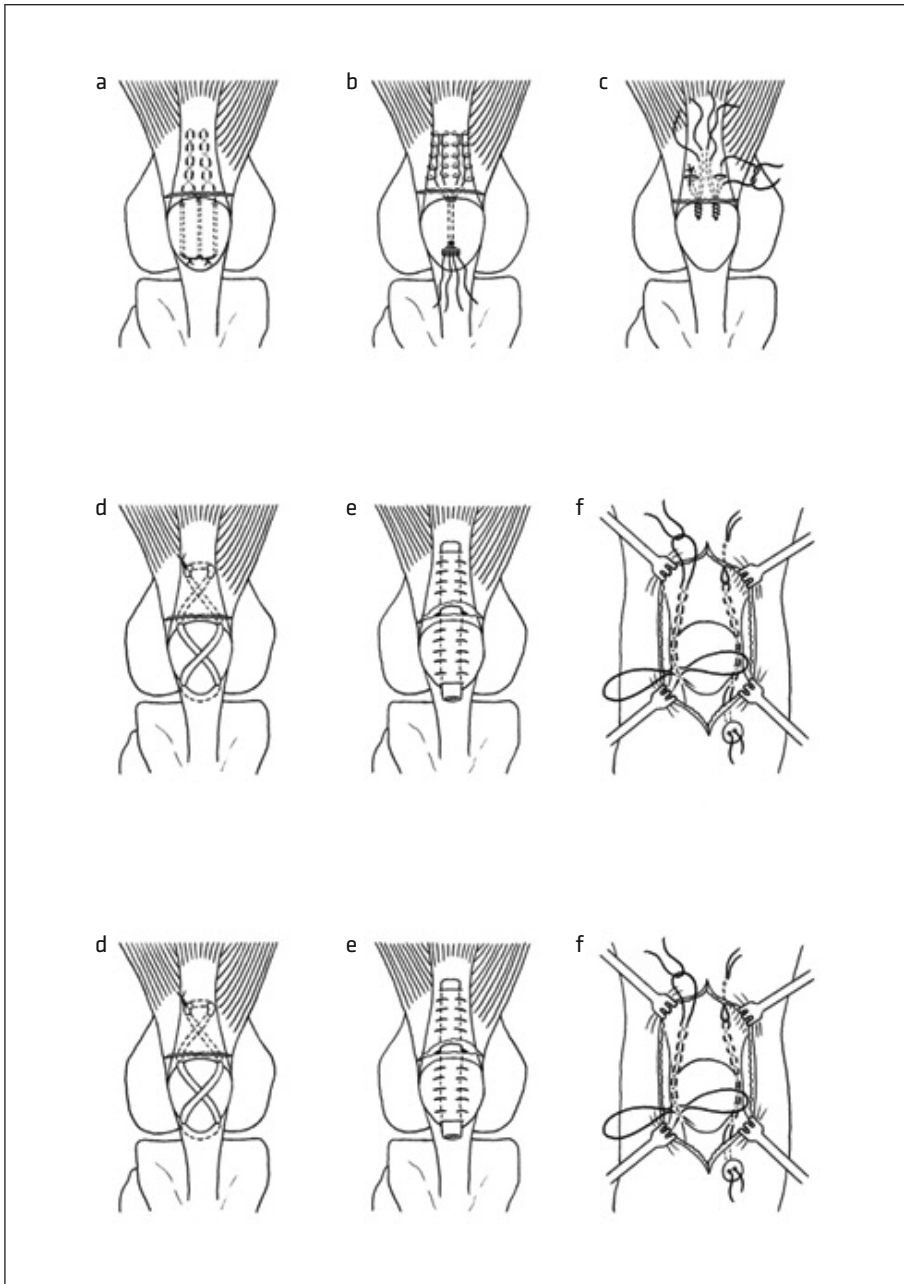
Pri delnih RKK in RPV, raztegnitvah in izoliranih raztrganinah retinakulumov operacija ni potrebna (4, 58). Zdravljenje je v osnovi enako kooperativni obravnavi pri popolnih raztrganinah.

Za operativno zdravljenje se odločimo pri popolnih raztrganinah, lahko pa tudi pri poškodovancih z delno raztrganino, ki imajo močno oslABLJENO in degenerirano kito. Obstajajo številne kirurške tehnike popravila ekstenzornega mehanizma (slika 2, slika 3).

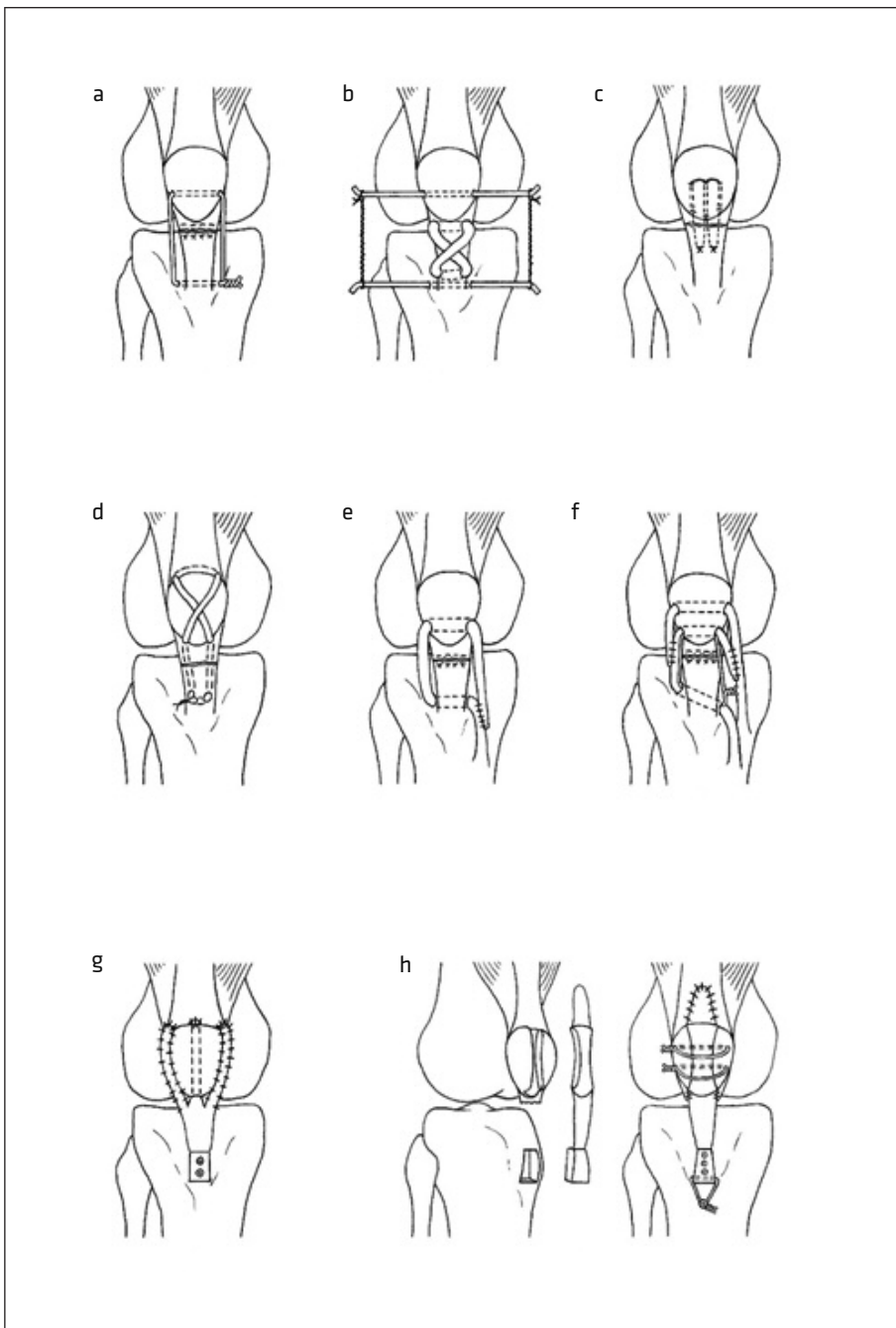
Operativno zdravljenje

Raztrganine na kostno-kitnem stiku zdravimo s pritrditvijo konca kite na narastišče, najpogosteje s kostnimi šivi, pri raztrganinah v sredini kite napravimo primarni šiv konec s koncem, šivamo z neresorbilnimi materiali (31, 52, 57). V preteklosti so uporabljali svilo, katgut in jekleno nit, danes pa niti iz polietilen tereftalata (PET), najlona ali poliglikolične kisline (3, 7, 15, 17). Uspešno uporabljajo tudi absorbilni polidioksanon (PDS) (7, 10).

Tehnik kostnih šivov je veliko. Med pogosteje uporabljenimi je tehnika tunelnih kostnih šivov. Skozi pogačico izvrtamo več tunelov in skozi napeljemo šive, ki jih zavežemo ob primernem položaju pogačice in napetosti kite (15, 26, 57, 58). Večje število kostnih tunelov oslabi pogačico in poveča tveganje za njen zlom, z uporabo kortikalnega gumba to tveganje zmanjšamo, saj potrebujemo le en tunel (31). Še bolj pa zmanjšamo poseg v pogačico z uporabo šivnih sider, ki potrebujejo le majhno izvrtino v rob pogačice. Prednosti šivnih sider so krajši operativni čas, lahek dostop do mesta vsaditve skozi majhno zarezo, večja moč popravila, manjša obremenitev materiala ob šivni liniji na pregibu, enostavna uporaba in izkušnje z uporabo drugod po telesu, manjša tvorba vrzeli v kiti med obremenjevanjem, zgodnja mobilizacija in hitrejše okrevanje.



Slika 2. Kirurške tehnike zdravljenja raztrganine kvadricepsove kite (15, 26, 31, 36, 52, 57, 60). a – tunelni kostni šivi skozi pogačico, šivanje po Bunnellu, b – kortikalni gumb, šivanje po Krackowu, c – šivna sidra, šivanje po Mason-Allenu, d – ojačitev z umetno vezjo iz poliestrskih vlaken, e – ojačitev z zvitkom polipropilenske mrežice, napeljanim skozi kito in vezivo nad pogačico, f – ojačitev z Bunnellovimi izvlečnimi jeklenimi šivi, g – tehnika ojačitve kite po Scuderiju (reženj delne debeline iz proksimalnega konca kite obrnemo preko raztrganine in prišijemo), h – tehnika podaljšave kite po Codivilli (reženj cele debeline iz proksimalnega konca kite razdelimo v dva sloja, povrhnji sloj obrnemo preko raztrganine in prišijemo, globokega pa uporabimo pri plastiki V-Y).



Slika 3. Kirurške tehnike zdravljenja raztrganine patelarne vezi (7, 15, 26, 36, 58, 62, 65, 66, 69, 72). a – McLaughlinova tehnika ojačitve s cerklažno žico, b – zunanja ojačitev s Steinmannovima vijakoma in žicama, c – transosalni šivi skozi pogačico, d – ojačitev z umetno vezjo iz poliestrskih vlaken, e – ojačitev s kito semitendinozne mišice (lat. *m. semitendinosus*) po Kelikianu, f – ojačitev s kitama mišic *semitendinosus* in *gracilis* ter žico po Eckerju in Lotkeju, g – rekonstrukcija s homognim presadkom Ahilove kite, h – rekonstrukcija s homognim presadkom ekstenzornega mehanizma kolena.

Zaradi teh lastnosti nekateri avtorji dajejo prednost uporabi šivnih sider pred klasičnimi kostnimi šivi (35, 52). Vendar imajo sidra tudi nekaj slabosti, predvsem višjo ceno in oteženo odstranitev materiala v primeru okužb, v tem primeru je potrebna osteotomija ali ostektomija (52).

Ojačitve in rekonstrukcije

Glede ojačitve ni splošno sprejetih priporočil, indikacijo zanjo in tehniko določimo po presoji posameznega primera (24). Za dodatno ojačitev se odločimo v primeru celovite raztrganine, slabe kakovosti kite, skrčenja kitnih koncev, ponovne raztrganine in zapoznele operacije ter pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (21, 36, 53). Praviloma potrebujejo ojačitev tudi akutne RPV, redko pa akutne RKK (7). V biomehanski raziskavi, narejeni na kitah prašičev, se je izkazalo, da ojačitev šiva patelarne vezi zmanjša možnost nastanka vrzeli na raztrganem mestu po izpostavitvi vezi ponavljajočim se obremenitvam (59). Če je kita močno skrčena ali če je ohranjenega premalo zdravega tkiva za neposredno šivanje raztrgane strukture, vrzel zmanjšamo bodisi s podaljšavo ostanka kite bodisi z eno od številnih tehnik rekonstrukcij ekstenzornega mehanizma.

Opisane so ojačitve in rekonstrukcije z različnimi umetnimi materiali, kot so pro-

stetična vez iz poliestrskih vlaken, zvitek polipropilenske mrežice, polietilenski žilni vsadek, vsadek iz ogljikovih vlaken, umbilikalni trak ipd. (33, 36, 52, 60, 61). McLaughlin je prvi opisal patelotibialno pritrditev s cerklažno žico pri RPV (62). Pri ojačitvi RKK cerklažna žica poteka skozi proksimalni konec kite (7, 35). Namesto žice lahko za ojačitev kite in vezi na enak način uporabimo debelo PDS-nit ali poliestrsko nit (58, 63).

V preteklosti so uporabljali tehniko Bunnellovih izvlečnih šivov, ki omogoča enostavno odstranitev ojačitvenega materiala nekaj tednov po operaciji (7, 15). Siwek in Rao sta pri zastaranih RPV priporočala zunanjo pritrditev z dvema Steinmannovima vijakoma, povezanimi z žico (7). Vijak skozi pogačico je predoperativno služil za raztezanje skrčene kite.

Namesto umetnih materialov lahko ojačitev ali rekonstrukcijo napravimo iz tkivnih režnjev in presadkov. Pri popravilu suprapatelarne raztrganine se poslužujemo predvsem ojačitve po Scuderiju, pri močnem skrčenju kite pa podaljšave po Codivilli (6, 15, 26). Opisane so še druge možnosti rekonstrukcij, npr. medialni prenos kite mišice *vastus lateralis* ali kritje vrzeli s prostim avtolognim presadkom kit mišič *gracilis* in *sartorius* skozi prečni tunel v pogačici (23, 64). V preteklosti so uporabljali tudi kengurujevo kito in proste presadke iz fascije (4, 15).

Tabela 1. Primerjava dveh kooperativnih protokolov (74).

Protokol 1	Protokol 2
šesttedenska imobilizacija v tečajasti opornici za koleno	šesttedenska imobilizacija v tečajasti opornici za koleno
omejitev aktivne in pasivne fleksije na 40°	prva dva tedna pasivna in aktivna fleksija do 30°, nato dva tedna do 60° in zadnja dva tedna do 90°
omejitev obremenjevanja poškodovane noge na največ pol telesne teže	zgodnje obremenjevanje noge s celo težo
nizkomolekularni heparin vsak dan do povrnitve polnega obremenjevanja noge	brez antitrombotične preventive
brez specifične fizioterapevtske obravnave, razen nastavitve opornice in poučevanja pravilne hoje	brez specifične fizioterapevtske obravnave, razen nastavitve opornice in poučevanja pravilne hoje

Za ojačitev patelarne vezi oz. njeno rekonstrukcijo, če pogačice ne moremo spustiti v anatomski položaj s postopnim sproščanjem retinakulumov in vzpostavljanjem gibljivosti patelofemoralnega sklepa, imamo na voljo kitne presadke in sestavljene kostno-kitne presadke, ki poleg kite vključujejo tudi njeno narastišče z delom kosti.

Za kitne presadke sta primerni kiti mišic *semitendinosus* in *gracilis*, ki sta dostopni skozi isto zarezo kot patelarna vez (15, 58, 65, 66). Različni avtorji so uporabili tudi navzdol obrnjen reženj delne debeline kvadricepsve kite in kito mišice *biceps femoris*, trak iz stegenske fascije ali vzdolžno polovico avtologne Ahilove kite (4, 7, 67).

Za izdelavo sestavljenih kostno-kitnih presadkov sta uporabna Ahilova kita in ekstenzorni mehanizem kolena, bodisi kot avto- ali homologni presadek (68–72). Kostni del presadka in njegovo sprejemno ležišče oblikujemo, da se prilegata, nato pa spojmimo z vijaki ali žicami.

Tkivne režnje in presadke moramo za nekaj tednov zavarovati z zunanjo pritrditvijo (Bunnelovi izvlečni šivi ali Steinmannova vijaka, povezana z žico) (6, 26).

Pooperativna obravnava

Mnenja o nujnosti imobilizacije in trajanju le-te niso enotna. Večina starejših objav priporoča mavčno imobilizacijo kolena v ekstenziji za 3–11 tednov, ki ji sledijo vaje za povrnitev obsega gibanja in moči kvadricepsa (21, 25). Kronične raztrganine potrebujejo daljšo imobilizacijo kot akutne. Rougraff s sodelavci ni ugotovil razlik med tritedensko in šesttedensko imobilizacijo (9). Novejše objave predlagajo takojšnje funkcionalno zdravljenje z uporabo kolenske opornice, ki dovoljuje nadzorovano razgibanje in zgodnje obremenjevanje kolena s celo težo (22, 73, 74). Langenhan s sodelavci je primerjal izid zdravljenja pri primerljivih skupinah, zdravljenih po dveh različnih pooperativnih protokolih (tabela 1) (74). Prvi je bil bolj konzervativen, drugi bolj

funkcionalen. Ugotovil je, da se v povprečju poškodovanci s funkcionalno pooperativno oskrbo prej vrnejo na delo (protokol 1: 90 dni, protokol 2: 79 dni, razlika ni bila statistično značilna), sicer pa bistvenih razlik v izidu ni bilo.

Končni izid zdravljenja je enak pri konzervativni in funkcionalni pooperativni obravnavi, vendar s slednjo skrajšamo čas rehabilitacije, saj imobilizacija povzroči skrčenje kvadricepsa, nastanek zrastlelin s posledično otrdelostjo sklepa in izgubo kostne in mišične mase, kar odpravimo šele z dolgotrajno fizioterapijo (24, 25, 74).

Pooperativni zapleti

Zapleti se pojavljajo predvsem po zapoznelih operacijah in so precej redki. Mednje prištevamo heterotopne osifikacije, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, ponovno raztrganino, površinsko in globoko okužbo (21, 24, 69). Zaradi brazgotinjenja v suprapatelarnem žepu lahko pride do artrofibroze. Z odstranitvijo in tesnim zapiranjem mišice *vastus lateralis* lahko nastane patelofemoralni sindrom zaradi slabe skladnosti med pogačico in stegnenico, kar vodi v artrozo (69). Funkcionalna zapleta po operaciji sta zmanjšana fleksija ali ekstenzija kolena. Omejitve fleksije je povezana z dolgotrajno imobilizacijo, ki povzroči skrčenje kvadricepsa, potrebna je fizioterapija. Do nepopolne aktivne ekstenzije pa lahko pride pri podaljšavah kite ali raztegnitvi šivov znotraj kostnih tunelov (22, 52).

PROGNOZA

Pri delnih raztrganinah običajno dosežemo polno okrevanje z imobilizacijo in fizioterapevtsko obravnavo (49). Pri konzervativnem zdravljenju popolnih raztrganin pa je izid slab. Funkcija kvadricepsa se sicer po več tednih lahko deloma povrne in poškodovanci lahko presenetljivo dobro hodijo po ravnem terenu, ne morejo pa se vzpenjati po stopnicah, hoditi po neravnem terenu brez opore ali dvigovati bremen (4, 7).

Po pravilnem operativnem zdravljenju lahko pričakujemo dober izid. Večini poškodovancev se obnovi obseg giba v kolenu, slabše se jim povrne mišična moč. Največkrat se lahko vrnejo na delo, ne morejo pa se več športno ali rekreacijsko udeleževati na enaki ravni kot pred poškodbo (10, 24, 41).

Večina avtorjev ugotavlja, da na prognozo najbolj vpliva čas od poškodbe do postavitve pravilne diagnoze in operacije (7, 9, 21, 22, 24, 49, 53). Dober izid je tem verjetnejši, čim zgodnejše je popravilo. Priporočila o najdaljši dolžini časovnega intervala med poškodbo in operacijo v literaturi niso enotna in segajo od 24 ur do enega meseca (6, 10, 57). Konrath s sodelavci ni ugotovil odvisnosti prognoze od časa do operacije, če ta ni bil zelo dolg (10). Yoon s sodelavci pa je opisal celo primer uspešnega zdravljenja 74-letnega moškega s 55 let staro raztrganino patelarne vezi (70).

Za razliko od časa do operacije izbira kirurške tehnike popravila ne vpliva na uspeh zdravljenja. Ob pravilni izvedbi in vzpostavitvi dobre patelofemoralne skladnosti so tehnike enakovredne (9, 21, 24, 53, 57). Na izid ne vplivajo spol, mehanizem poškodbe, mesto raztrganine, indeks telesne mase in vrsta fizioterapije (24, 57, 75). Mnenja o vplivu starosti, prisotnosti sistemskih bolezni in trajanja imobilizacije pa so deljena (8-10, 22, 24, 25, 75).

Potek zdravljenja oz. rehabilitacije spremljamo s pogovorom s poškodovancem, s fizičnimi pregledi in meritvami. Poškodovanca vprašamo o funkcionalnih zmožnostih, vztrajajočih simptomih in zadovoljstvu. Pregledamo stanje brazgotine, morebitno prisotnost otekline ali vrzeli, položaj pogačice in skladnost patelofemoralnega sklepa. Izmerimo obseg pasivnega in aktivnega giba v kolenu ter ocenimo izometrično moč kvadricepsa. Za lažje spremljanje napredka pri posamezniku ali medsebojno primerjavo različnih primerov lahko uporabimo standardizirane vprašalnike in točkovnike za ovrednotenje izhoda

po poškodbi, kot so Lysholmov kolenski točkovnik, Tegnerjeva lestvica aktivnosti, Rougraffov vprašalnik o funkcionalnem izidu, točkovnik simptomov in aktivnosti IKDC (angl. *International Knee Documentation Committee*) ter druge (9, 21, 74, 76).

V SBJ smo leta 2014 opravili predhodno retrospektivno analizo bolnikov z RKK, poškodovanih med letoma 2003 in 2012. V tem obdobju smo obravnavali 46 poškodovancev z RKK; vse smo za namen analize povabili na dodaten kontrolni pregled po končanem zdravljenju. Vabilu se je odzvalo 32 poškodovancev (69,6%), pri katerih smo preverili povrnitev k individualnim predpoškodbenim aktivnostim šest mesecev po poškodbi, z Lysholmovim kolenskim točkovnikom smo ocenili zmožnosti obremenitve kolena v vsakdanjem življenju. Dodatno smo preiskovancem postavili vprašanje o zadovoljstvu z izidom zdravljenja. Po šestih mesecih se je le 13 poškodovancev (41%) lahko vrnilo na raven predpošodbene aktivnosti; v to skupino so se uvrstili vsi zdravi poškodovanci brez dejavnikov tveganja. Starejši poškodovanci in poškodovanci z ostalimi pridruženimi boleznimi so potrebovali daljšo in intenzivnejšo rehabilitacijsko obravnavo. Na podlagi Lysholmovega kolenskega točkovnika je 13 poškodovancev doseglo odličen rezultat zdravljenja (41%), devet dober (28%), devet zadovoljiv (28%), pri enem poškodovancu je bil rezultat slab (3%). 28 preiskovancev (88%) je bilo z izidom zdravljenja zadovoljnih.

ZAKLJUČEK

Kvadricepsova kita in patelarna vez sta zelo čvrsti strukturi, ki se raztrgata le pri hudi poškodbi ali če je njuno tkivo oslabiljeno. Redke epidemiološke podatke iz literature smo primerjali s podatki naših bolnikov. Incidenca, starostna in spolna sestava poškodovancev se ujemajo, bistveno manjše pa je razmerje med pogostostjo zlomov pogačice in raztrganin ekstenzor-

nega mehanizma pri odraslih do 50 let. Raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena morajo biti čim prej diagnosticirane in kirurško oskrbljene, da dosežemo optimalen izid. V kliničnem pregledu je najpomembnejši preizkus aktivnega iztega kolena in dviga v kolenu iztegnjenega spodnjega uda. Vzpostavitev anatomske in funkcionalne celovitosti ekstenzornega mehanizma je pomembna za povrnitev poklicne in športne aktivnosti. Idealne operativne teh-

nike popravila, ki bi bistveno izstopala, ni. Mnogo bolj kot izbira tehnike je pomembna zgodnja obravnava; žal v vsakodnevni praksi še vedno najdemo tudi spregledane oz. kasneje prepoznane raztrganine ekstenzornega mehanizma kolena, ki imajo slabši klinični izid zdravljenja. Splošno sprejet način pooperativne obravnave z nekajtedensko imobilizacijo kolena v zadnjih letih zamenjuje učinkovitejše zgodnje nadzorovano funkcionalno zdravljenje.

LITERATURA

1. Galenus C. De usu partium corporis humani libri XVII. Basileae: Andreus Cratandrus & Ioannes Bebelius; 1533.
2. Veslingius I. Observationes anatomicae & epistolae medicae ex schedis posthumis selectae. Hafniae: Petrus Hauboldus; 1664.
3. Quénu E, Duval P. Traitement opératoire des ruptures sous-rotuliennes du quadriceps. *Rev chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1905; 31: 169–94.
4. Gallie WE, LeMesurier AB. The late repair of fractures of the patella and of rupture of the ligamentum patellae and quadriceps tendon. *J Bone Joint Surg.* 1927; 9 (1): 47–54.
5. Steiner CA, Palmer LH. Simultaneous bilateral rupture of the quadriceps tendon. *Am J Surg.* 1949; 78 (5): 752–5.
6. Scuderi C. Ruptures of the quadriceps tendon; Study of twenty tendon ruptures. *Am J Surg.* 1958; 95 (4): 626–34.
7. Siwek CW, Rao JP. Ruptures of the extensor mechanism of the knee joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63 (6): 932–7.
8. Larsen E, Lund PM. Ruptures of the extensor mechanism of the knee joint. Clinical results and patellofemoral articulation. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 213: 150–3.
9. Rougraff BT, Reeck CC, Essenmacher J. Complete quadriceps tendon ruptures. *Orthopedics.* 1996; 19 (6): 509–14.
10. Konrath GA, Chen D, Lock T, et al. Outcomes following repair of quadriceps tendon ruptures. *J Orthop Trauma.* 1998; 12 (4): 273–9.
11. Reider B, Marshall JL, Koslin B, et al. The anterior aspect of the knee joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63 (3): 351–6.
12. Bianchi S, Zwass A, Abdelwahab IF, et al. Diagnosis of tears of the quadriceps tendon of the knee: Value of sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162 (5): 1137–40.
13. Petersen W, Stein V, Tillmann B. Blutgefäßversorgung der Quadrizepssehne. *Unfallchirurg.* 1999; 102 (7): 543–7.
14. Yepes H, Tang M, Morris SF, et al. Relationship between hypovascular zones and patterns of ruptures of the quadriceps tendon. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90 (10): 2135–41.
15. Haas SB, Callaway H. Disruptions of the extensor mechanism. *Orthop Clin North Am.* 1992; 23 (4): 687–95.
16. Aprin H, Broukchim B. Early diagnosis of acute rupture of the quadriceps tendon by arthrography. *Clin Orthop Relat Res.* 1985; 195: 185–90.
17. MacEachern AG, Plewes JL. Bilateral simultaneous spontaneous rupture of the quadriceps tendons. Five case reports and a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66 (1): 81–3.
18. Neubauer T, Wagner M, Potschka T, et al. Bilateral, simultaneous rupture of the quadriceps tendon: A diagnostic pitfall? Report of three cases and meta-analysis of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15 (1): 43–53.

19. Mounasamy V, Chadderdon RC, McDaniel C, et al. Bilateral synchronous quadriceps tendon rupture: A case report. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2008; 18 (1): 63–7.
20. McMaster PE. Tendon and muscle ruptures: Clinical and experimental studies on the causes and location of subcutaneous ruptures. *J Bone Joint Surg*. 1933; 15: 705–22.
21. Ciriello V, Gudipati S, Tosounidis T, et al. Clinical outcomes after repair of quadriceps tendon rupture: A systematic review. *Injury*. 2012; 43 (11): 1931–8.
22. Yilmaz C, Binnet SM, Narman S. Tendon lengthening repair and early mobilization in treatment of neglected bilateral simultaneous traumatic rupture of the quadriceps tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2001; 9 (3): 163–6.
23. Leopardi P, Vico Gd, Rosa D, et al. Reconstruction of a chronic quadriceps tendon tear in a body builder. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006; 14 (10): 1007–11.
24. Wenzl ME, Kirchner R, Seide K, et al. Quadriceps tendon ruptures – is there a complete functional restitution?. *Injury*. 2004; 35 (9): 922–6.
25. Bhargava SP, Hynes MC, Dowell JK. Traumatic patella tendon rupture: Early mobilisation following surgical repair. *Injury*. 2004; 35 (1): 76–9.
26. Lobenhoffer P, Thermann H. Quadriceps and patellar tendon ruptures. *Orthopade*. 2000; 29 (3): 228–34.
27. Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, et al. Exertional muscle injury: Evaluation of concentric versus eccentric actions with serial MR imaging. *Radiology*. 1991; 179 (3): 659–64.
28. Zernicke RF, Garhammer J, Jobe FW. Human patellar-tendon rupture. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59 (2): 179–83.
29. Harkness RD. Mechanical properties of collagen tissues. In: Gould BS, ed. *Biology of collagen*. 2nd ed. London and New York: Academic Press; 1968. p. 247–310.
30. Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73 (10): 1507–25.
31. Memisoglu K, Atmaca H, Sarman H, et al. Delayed reconstruction of quadriceps tendon rupture with Endobutton: A new technique. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2011; 21 (5): 371–4.
32. Trobisch PD, Bauman M, Weise K, et al. Histologic analysis of ruptured quadriceps tendons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010; 18 (1): 85–8.
33. Kelly DW, Carter VS, Jobe FW, et al. Patellar and quadriceps tendon ruptures – jumper's knee. *Am J Sports Med*. 1984; 12 (5): 375–80.
34. Costigan PS, Innes A. Spontaneous bilateral rupture of the quadriceps mechanism in chronic renal failure. *J R Coll Surg Edinb*. 1992; 37 (5): 343–4.
35. Muratli HH, Çelebi L, Hapa O, et al. Simultaneous rupture of the quadriceps tendon and contralateral patellar tendon in a patient with chronic renal failure. *J Orthop Sci*. 2005; 10 (2): 227–32.
36. Fujikawa K, Ohtani T, Matsumoto H, et al. Reconstruction of the extensor apparatus of the knee with the Leeds-Keio ligament. *J Bone Joint Surg Br*. 1994; 76 (2): 200–3.
37. Ribbans WJ, Angus PD. Simultaneous bilateral rupture of the quadriceps tendon. *Br J Clin Pract*. 1989; 43 (3): 122–5.
38. De Franco P, Varghese J, Brown WW, et al. Secondary hyperparathyroidism, and not beta-2-microglobulin amyloid, as a cause of spontaneous tendon rupture in patients on chronic haemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24 (6): 951–5.
39. Shah MK. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in renal patients. *Clin Nephrol*. 2002; 58 (2): 118–21.
40. Laseter JT, Russell JA. Anabolic steroid-induced tendon pathology: A review of the literature. *Med Sci Sports Exerc*. 1991; 23 (1): 1–3.
41. Pullatt RC, Gadarla MR, Karas RH, et al. Tendon rupture associated with simvastatin/ezetimibe therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 100 (1): 152–3.
42. Kim GK. The Risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: What does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3 (4): 49–54.
43. Abate M, Schiavone C, Salini V, et al. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (4): 599–608.
44. Perry MB, Suwannarat P, Furst GP, et al. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. *J Rheumatol*. 2006; 33 (11): 2280–5.
45. O'Shea K, Kenny P, Donovan J, et al. Outcomes following quadriceps tendon ruptures. *Injury*. 2002; 33 (3): 257–60.

46. Grecomoro G, Camarda L, Martorana U. Simultaneous chronic rupture of quadriceps tendon and contra-lateral patellar tendon in a patient affected by tertiary hyperparathyroidism. *J Orthop Traumatol.* 2008; 9 (3): 159–62.
47. Gottsegen CJ, Eyer BA, White EA, et al. Avulsion fractures of the knee: imaging findings and clinical significance. *Radiographics.* 2008; 28 (6): 1755–70.
48. Kelly DW, Godfrey KD, Johanson PH, et al. Quadriceps rupture in association with the roentgenographic »tooth sign«: A case report. *Orthopedics.* 1980; 3 (12): 1206–8.
49. De Baere T, Geulette B, Manche E, et al. Functional results after surgical repair of quadriceps tendon rupture. *Acta Orthop Belg.* 2002; 68 (2): 146–9.
50. Papastergiou SG, Koukoulis NE, Ziogas E, et al. Spontaneous, bilateral, quadriceps tendon rupture caused by local exposure to methidathion. *BMJ Case Rep.* 2009; 2009: bcr09.2009.2256.
51. Clayton RA, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury.* 2008; 39 (12): 1338–44.
52. Bushnell BD, Whitener GB, Rubright JH, et al. The use of suture anchors to repair the ruptured quadriceps tendon. *J Orthop Trauma.* 2007; 21 (6): 407–13.
53. Volk WR, Yagnik GP, Uribe JW. Complications in brief: Quadriceps and patellar tendon tears. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472 (3): 1050–7.
54. Jolles BM, Garofalo R, Gillain L, et al. A new clinical test in diagnosing quadriceps tendon rupture. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89 (3): 259–61.
55. Insall J, Salvati E. Patella position in the normal knee joint. *Radiology.* 1971; 101 (1): 101–4.
56. Blackburne JS, Peel TE. A new method of measuring patellar height. *J Bone Joint Surg Br.* 1977; 59 (2): 241–2.
57. Hak DJ, Sanchez A, Trobisch P. Quadriceps tendon injuries. *Orthopedics.* 2010; 33 (1): 40–6.
58. Dietz SO, Rommens PM, Hessmann MH. Transossäre Naht der Patellarsehnenruptur. *Oper Orthop Traumatol.* 2008; 20 (1): 55–64.
59. Ravalin RV, Mazzocca AD, Grady-Benson JC, et al. Biomechanical comparison of patellar tendon repairs in a cadaver model: An evaluation of gap formation at the repair site with cyclic loading. *Am J Sports Med.* 2002; 30 (4): 469–73.
60. Morrey MC, Barlow JD, Abdel MP, et al. Synthetic mesh augmentation of acute and subacute quadriceps tendon repair. *Orthopedics.* 2016; 39 (1): e9–13.
61. Levy M, Goldstein J, Rosner M. A method of repair for quadriceps tendon or patellar ligament (tendon) ruptures without cast immobilisation. Preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1987; 218: 297–301.
62. McLaughlin HL, Francis KC. Operative repair of injuries to the quadriceps extensor mechanism. *Am J Surg.* 1956; 91 (4): 651–3.
63. Street JT, Lenehan B, Husyairi H, et al. Spontaneous simultaneous bilateral quadriceps rupture: Cerclage wire or Ticron augmentation? *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2005; 15: 176–8.
64. Oni OO, Ahmad SH. The vastus lateralis derived flap for repair of neglected rupture of the quadriceps femoris tendon. *Surg Gynecol Obstet.* 1985; 161 (4): 385–7.
65. Kelikian H, Riashi E, Gleason J. Restoration of quadriceps function in neglected tear of the patellar tendon. *Surg Gynecol Obstet.* 1957; 104 (2): 200–4.
66. Ecker ML, Lotke PA, Glazer RM. Late reconstruction of the patellar tendon. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61: 884–6.
67. Peyser AB, Makley JT. Patellar tendon reconstruction augmented by a free autograft of the biceps tendon attached to the fibular head. *Orthopedics.* 1996; 19 (6): 545–9.
68. Falconiero RP, Pallis MP. Chronic rupture of a patellar tendon: A technique for reconstruction with Achilles allograft. *Arthroscopy.* 1996; 12 (5): 623–6.
69. Malek MM. Complications and pitfalls in injuries of the quadriceps and patellar tendon. In: Malek MM, ed. *Knee Surgery: Complications, pitfalls, and salvage.* New York: Springer-Verlag; 2001. p. 195–206.
70. Yoon JR, Kim TS, Lee SR, et al. Patella tendon rupture neglected for 55 years. *J Orthop Sci.* 2011; 16 (5): 656–60.
71. Gomes JL, de Oliveira Alves JA, Zimmermann JM Jr. Reconstruction of neglected patellar tendon ruptures using the quadriceps graft. *Orthopedics.* 2014; 37 (8): 527–9.
72. Magnussen RA, Lustig S, Demey G, et al. Reconstruction of chronic patellar tendon ruptures with extensor mechanism allograft. *Tech Knee Surg.* 2012; 11 (1): 34–40.
73. Larson RV, Simonian PT. Semitendinosus augmentation of acute patellar tendon repair with immediate mobilization. *Am J Sports Med.* 1995; 23 (1): 82–6.

74. Langenhan R, Baumann M, Ricart P, et al. Postoperative functional rehabilitation after repair of quadriceps tendon ruptures: A comparison of two different protocols. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20 (11): 2275–8.
75. Shah MK. Outcomes in bilateral and simultaneous quadriceps rupture. *Orthopedics.* 2003; 26 (8): 797–8.
76. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 1985; 198: 43–9.

Prispelo 17. 7. 2020

Špela But¹, Tamara Serdinšek², Igor But³

Prevalenca, etiopatogeneza in zdravljenje miomov maternice

Prevalence, Etiopathogenesis and Treatment of Uterine Fibroids

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: miomi, estradiol, estrogenski receptor, progesteron, *MED12*, hormonska terapija, morselacija miomov

Miomi so pogosti benigni tumorji gladkomišičnih celic maternice. Najdemo jih pri okvirno vsaki peti ženski v rodni dobi, s čimer predstavljajo tudi najpogostejšo patologijo male medenice. Dejavnikov tveganja za nastanek miomov je več. Pogostejši so v reproduktivni dobi in pri temnopoltih ženskah, vzrok za večjo pojavnost pa predstavljajo tudi pozitivna družinska anamneza ter podaljšana izpostavljenost estrogenom in/ali progesteronu. Ključno vlogo v etiologiji miomov pripisujemo spolnim hormonom in genetskim dejavnikom. Estrogeni oz. estradiol in progesteron preko svojih receptorjev spodbujajo patološko proliferacijo in nenadzorovano rast tumorja. V iniciaciji tumorskih celic so pomembne tudi mutacije številnih genov (npr. *MED12* (angl. *mediator complex subunit 12*)) in genetski polimorfizmi citokroma P450 17A1 ter nekaterih interlevkinov (npr. interlevkin 13, rekombinantni interlevkin 4). Večina miomov je asimptomatskih, lahko pa povzročajo različne klinične simptome, kot so nenormalne krvavitve iz maternice, bolečine v medenici in simptome s strani sečil, ki lahko precej prizadenejo kvaliteto življenja bolnic. V diagnostiki nam je v pomoč predvsem transvaginalna ultrazvočna preiskava, v primeru nejasnosti pa tudi magnetna resonanca. Slednjo uporabljamo predvsem takrat, ko želimo razlikovati miome od sarkomov, kar predstavlja pri kliničnem delu zelo velik izziv. Neprepoznani sarkom, ki ga med operacijo izluščimo iz miometrija in nato še morebiti zmorseliramo, lahko namreč bistveno poslabša preživetje bolnic. V primerih, ko miomi ne povzročajo subjektivnih težav, jih lahko samo klinično in ultrazvočno spremljamo. Če pa miomi povzročajo težave, predvsem krvavitve, ki lahko vodijo v slabokrvnost, potem bolnicam bodisi predpišemo hormonska in druga zdravila bodisi miome odstranimo z različnimi endoskopskimi ali odprtimi operativnimi metodami.

¹ Špela But, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; spela.but@gmail.com

² Asist. Tamara Serdinšek, dr. med., Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Igor But, dr. med., Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: uterine fibroids, oestradiol, oestrogen receptor, progesterone, *MED12*, hormone therapy, fibroid morcellation

Uterine fibroids or myomas are one of the most prevalent benign tumours of uterine smooth muscle cells that affect roughly every fifth woman of childbearing age. Their aetiology is still not entirely understood, although various risk factors were studied. The most prominent ones appear to be the patient's age, race (African ancestry), family history of fibroids, and prolonged exposure to high levels of oestrogens and/or progesterone. Myomas are believed to be of hormonal (sex steroids) and genetic origin. By binding to their receptors, oestrogens (oestradiol) and progesterone stimulate pathological and uncontrollable tumour proliferation. Moreover, the initiation of tumour growth is influenced by several genetic (mediator complex subunit 12, *MED12*) and epigenetic mutations as well as genetic polymorphisms (cytochrome P450 17A1, interleukin 13, recombinant interleukin 4). Most fibroids are asymptomatic and do not require any treatment or intervention, merely clinical and diagnostic observation. However, they can cause a variety of symptoms, including abnormal uterine bleeding, pelvic pain and urinary problems, which all profoundly impact the patient's quality of life. For diagnostic purposes, transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging are used. The latter is convenient especially in distinguishing benign myomas from malign leiomyosarcomas, which represents an important challenge in everyday clinical practice. The distinction is of utmost importance as morcellation of what is thought to be a fibroid but is, in fact, a sarcoma can greatly impair the outcome of the procedure and subsequently the patient's prognosis. In addition to variant endoscopic and abdominal approaches, symptomatic tumours can also be treated with hormonal or other medicaments.

UVOD

Miomi so benigni tumorji gladkih mišičnih celic maternice in predstavljajo najpogostejše tumorje male medenice pri ženskah v rodni dobi (1, 2). So klonalna bolezen, saj nastanejo s klonsko ekspanzijo ene patološko spremenjene celice v miometriju, ki je po različnih teorijah lahko bodisi gladkomišična bodisi matična (2, 3). Opisanih je več dejavnikov, ki jih ali povezujejo z nastankom miomov (dejavniki tveganja) ali pa na njihov razvoj delujejo zaščitno (zaščitni dejavniki) (4). Patogeneza tumorjev ni povsem poznana, naj pa bi nanjo pomembno vplivali predvsem spolni hormoni in genetske mutacije. Miomi so hormonsko odzivni tumorji, zato najpogosteje prizadenejo ženske v reproduktivni dobi, redko nastopijo pred menarho in se v menopavzi praviloma zmanjšajo (3, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Podatki o prevalenci miomov so v literaturi zelo raznoliki in znašajo med 4,5 in 68,6 % (2). Razlog za to veliko razliko v prevalenci tiči v raznolikosti proučevane populacije z vidika starosti, rase in etničnosti, dejavnikov tveganja in uporabljenih diagnostičnih metod. Tako je raziskava iz ZDA ugotovila, da so miomi lahko prisotni pri skoraj 80 % Afroameričank in 70 % belk do 50. leta starosti (1, 2). V splošnem naj bi jih odkrili pri 20–25 % žensk v rodni dobi in pri kar 30–40 % starejših od 40 let (5, 6). Prevalenca v Italiji naj bi glede na raziskavo v mestu Seveso znašala 21,4 %, kar je primerljivo tudi s podatki za Slovenijo (4). Razširjenost miomov na naših tleh so proučevali v raziskavi iz leta 2010. Ugotovili so, da so bili pri transvaginalni ultrazvočni pre-

iskavi naključnega vzorca žensk, starih med 25 in 56 let, miomi prisotni v 21,1 % (4). V povezavi s prevalenco velja omeniti tudi visoke posredne in neposredne stroške zdravljenja miomov. Slednji naj bi samo v Ameriki znašali 34,4 milijard ameriških dolarjev letno, v Nemčiji 348 milijonov EUR, v Franciji 120 milijonov EUR in 86 milijonov EUR v Angliji. Upoštevajoč ceno in vpliv na kvaliteto življenja predstavlja jo miomi pomemben javnozdravstveni problem moderne dobe (1, 2).

Pojavnost miomov v populaciji je močno vezana na starost in raso bolnic (2). V primerjavi z belkami se pri ženskah afriškega porekla miomi pojavljajo kar dvakrat pogosteje in so pogostejši pri mlajših (6). Pri tej skupini bolnic so tudi večji in številnejši, z večjo težnjo po ponovitvi in se v menopavzi ne zmanjšujejo (2). Poleg tega med dejavnike tveganja za razvoj miomov sodijo tudi stanja, ki so povezana z daljšo izpostavljenostjo estrogenom in/ali progesteronu. Med takšna uvrščamo zgodnjo menarho, pozno menopavzo, sindrom policističnih jajčnikov in debelost (3). Dejavniki tveganja za razvoj miomov so še neplodnost, nuliparnost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, predhodno medenično vnetje, genetska nagnjenost in pozitivna družinska anamneza (2). Pomembnost prehrane, telesne aktivnosti, kajenja, alkohola, stresa in drugih okoljskih dejavnikov glede na nekatere raziskave ni povsem jasna, spet druge pa kot dejavnike tveganja navajajo še hipovitaminozo D, uživanje alkohola, rdečega mesa in kofeina, okoljsko izpostavljenost ftalatom ter znotrajmaternično izpostavljenost dietilstilbestrolu (2-4). Prav tako poznamo tudi dejavnike, ki na nastanek miomov vplivajo zaščitno. Med zaščitne dejavnike štejemo podaljšane menstrualne cikle, multiparnost, daljšo uporabo oralnih hormonskih kontraceptivov, višjo starost ob prvem porodu, dojenje, postmenopavzo, kajenje in vegetarijansko prehrano (4).

IZVOR BOLEZNI

Točen vzrok za nastanek miomov ni povsem poznan, poznamo pa dejavnike, ki pomembno pripomorejo k njihovemu razvoju. Med slednje uvrščamo predvsem spolne hormone in genetske dejavnike.

Spolni hormoni

V patofiziologiji miomov imajo ključno vlogo estrogeni (predvsem estradiol – E_2), in sicer z učinkovanjem preko estrogenskega receptorja (ER) α , po nekaterih raziskavah pa naj bi bil pomembnejši celo ER β (3, 5). Vežava estrogena na receptor spodbudi proliferacijo in nenadzorovano (patološko) rast gladkomišičnih celic, močnejši spodbujevalni učinek pa lahko vodi do nastanka spontanah mutacij (3, 7). Pri tem so pomembni tako lokalni kot tudi sistemski estrogeni. Eden glavnih učinkov E_2 in ER α je proženje izražanja progesteronskega receptorja, kar poveča odzivnost mioma na progesteron (3).

Izražanje ER v tumorskem tkivu naj bi bilo višje od tistega v zdravem tkivu. Po nekaterih podatkih je aromatazna mRNA prisotna v kar 90 % miomov, v miometriju zdravih žensk pa ne (8). O vplivu estrogenov na pojav miomov pričajo številne raziskave na živalih, *in vitro* modelih in opažanja *in vivo*. Raziskave na podganah so pokazale, da dodatek estrogena sproži mitozo gladkomišičnih celic miomov in vodi do spremenjenega izražanja določenih genov ter ravnih dejavnikov, na tumorsko apoptozo pa naj ne bi imel vpliva. Tudi raziskave na *in vitro* modelih potrjujejo učinek estrogena kot spodbujevalca tumorske rasti in proliferacije celic, poleg tega pa naj bi vplival še na delovanje citokinov, histamina in heparina (5).

Progesteroni so pomembni modulatorji tumorske rasti. Glede na klinične raziskave naj bi jo spodbujali, v *in vitro* pogojih lahko tudi zavirali. Progesteron učinkuje preko svojega jedrnega receptorja in jedrnih signalnih poti, na primer preko

membranskih beljakovin ali mitohondrijev. Jedrni progesteronski receptor (PR) obstaja v dveh izooblikah, PRA in PRB. Zanimivo je, da je pri miomih tako v tumorskem tkivu kot v sosednjem normalnem miometriju razmerje obeh oblik uravnoteženo, v nasprotju z nekaterimi drugimi benignimi (npr. pri endometriozii) ali malignimi stanji (npr. pri raku dojke), kjer je njuno razmerje porušeno. Proliferacijski označevalci miomov so prekomerno izraženi med sekretorno fazo menstrualnega ciklusa in v pomenopavzi tistih žensk, ki prejemajo kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje. Za tiste, ki prejemajo le estrogensko nadomestno terapijo, pa to ne drži, saj je pri ženskah v pomenopavzi stimulatorni učinek nadomestne hormonske terapije na proliferacijo tesno povezan z odmerkom progestina (3). Po drugi strani naj bi bil za celično rast in akumulacijo zunajceličnega matriksa (ZCM) bolj pomemben sinergistični učinek E_2 in progesterona ter ne le izoliran porast enega izmed obeh hormonov. Progesteron naj bi povečal izražanje epidermalnih rastnih dejavnikov, E_2 pa izražanje njihovih receptorjev (3, 5). Oba hormona sta tudi vključena v proizvodnjo kolagena tipa I in II, ki ju najdemo v ZCM (3). Vseeno pa $ER\alpha$, PRA in PRB niso prisotni v vseh tumorskih celicah, kar nakazuje tudi na to, da obstajajo še drugi, parakrini mehanizmi uravnavanja, kot na primer številni rastni dejavniki (TGF- β , EGF, bFGF, IGFs, PDGF), citokini in kemokini (3, 5).

Stanja, povezana s spremenjenim razmerjem med spolnimi hormoni

Menstruacijski cikel

Mitotska aktivnost gladkomišičnih celic miomov se poveča v začetku sekretorne faze menstrualnega cikla in ostane povečana do nastopa menstruacije, kar kaže na vlogo progesteronov v celični proliferaciji. Stopnja proliferacije tumorja je sicer resda največja v sekretorni fazi, je pa v obeh, sekretorni in proliferativni, večja od aktivnosti normalnih gladkih mišičnih celic miometrija (5).

Nosečnost

Vpliv nosečnosti na miome je pravzaprav zaščiten, saj se rast slednjih takrat največkrat zmanjša ali ostane nespremenjena. Vzrok tiči v nizki koncentraciji estrogenov (5). Po drugi strani pa lahko med nosečnostjo pride do tako imenovane rdeče degeneracije mioma, ki je posledica zapore žilja in nekroze ter posledično hemoragičnega infarkta tumorja. Njena prevalenca naj bi znašala 3–8%. Klinično se kaže z bolečino v trebuhu in lahko sproži prezgodnji porod. Tovrsten zaplet uvrščamo med ginekološka urgentna stanja (9).

Menopavza

Ugotovljeno je bilo, da je proliferativna aktivnost miomov v postmenopavzi pomembno manjša od tiste v premenopavzi, če ženske ne prejemajo nadomestnega hormonskega zdravljenja. V kolikor kombinirano hormonsko terapijo prejemajo, je aktivnost proliferacije pri obeh stanjih enaka (5).

Genetski dejavniki

Miomi so klonalna bolezen, saj po nekaterih teorijah nastanejo s klonsko ekspanzijo ene spremenjene matične celice v miometriju. Teorijo o skupnem celičnem izvoru potrjuje tudi odkritje, da so si različni miomi ene osebe med seboj genetsko identični (3). Na vpliv genetskih dejavnikov pri nastanku tumorja nakazujejo podatki o večji pojavnosti v določenih družinah. Genetske spremembe matičnih celic so predvsem funkcijske in strukturne (delecije, translokacije, kromotripsije); kromosomske nepravilnosti pa najdemo skoraj pri 50 % miomov (3, 10). Pri nastanku tumorja so pomembne spremembe v številnih genih (tabela 1), med katerimi je ena izmed ključnih mutacija gena *MED12* (angl. *mediator complex subunit 12*) na kromosomu X. Le-ta naj bi imela osrednjo vlogo v iniciaciji tumorske rasti pluripotentnih matičnih celic (3). *MED12* kodira beljakovino mediatorskega kompleksa, ki je vključen v uravnavanje aktiv-

nosti RNA polimeraze II in s tem v uravnavanje transkripcije (3, 10). Somatske, *de novo* mutacije gena *MED12* najdemo pri 70–75 % bolnic z miomi, prav tako pa se pojavljajo tudi pri adenomiozi in marnih adenomiotičnih celicah. Nadalje naj bi bile spremembe gena *MED12* pomembne za nastanek multiplih, prekomerno izražanje gena *HMGA2* (angl. *high mobility group AT-hook 2*) pa za razvoj solitarnih miomov (10). Poleg genetskih so v tumorski preobrazbi morda pomembne tudi epigenetske spremembe kot so recimo specifične modifikacije zaporedja DNA in drugih molekul (tabela 1). Spremembe v metilaciji DNA se večinoma pojavijo na promotorski regiji nekaterih tumor supresorskih genov (npr. *KLF11* (angl. *kruppel like factor 11*)), kar vodi v njihovo utišanje in posledično spodbujanje tumorske rasti (3). Spremenjena je lahko tudi metilacija promotorske regije $ER\alpha$, in sicer naj bi aberantne hipometilacije DNA vodile do povečanega izražanja $ER\alpha$, ki so odzivni na E_2 . Podlaga za takšne spremembe je zmanjšanje mRNA izražanja DNA-metiltransferaze-3 (11). V etiologiji solitarnih in multiplih miomov naj bi imeli vlogo tudi genski polimorfizmi. Gen *CYP17A1* (angl. *cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1*) kodira citokrom P450c17a, ki predstavlja enega glavnih encimov pri nastanku človeških steroidov. Je namreč mediator aktivnosti steroidne 17α -hidroksilaze in $17,20$ -liaze, ki sta obe

vključeni v tvorbo predstopenj progesterona iz holesterola. V raziskavi iz leta 2010 so Pakiž in sodelavci ugotovili, da poleg vpliva okolja (npr. kajenje) in spolnih hormonov vzrok za razvoj multiplih ali solitarnih miomov leži v genskih polimorfizmih *CYP17A1*. Ženske z multiplimi miomi naj bi bile nosilke omenjenega polimorfizma, tiste s solitarnimi pa ne. Prav tako naj bi bili solitarni tumorji posledica spontane mutacije do zdaj še neopredeljenih dejavnikov, multipli pa kombinacija genskih in okoljskih vplivov (7). Po drugi strani naj bi tudi polimorfizem gena *IL13*, ki kodira citokin interlevkin 13, privedel do povečane dovzetnosti za nastanek miomov, polimorfizem gena za receptor za interlevkin 4 pa povečal nagnjenost k razvoju multiplih miomov. Čeprav normalno delujejo protitumorsko, povečano izražanje omenjenih genov za citokine vodi v spodbujanje tumorske rasti in invazije (12).

SIMPTOMI IN KLINIČNA SLIKA

Miomi se lahko razlikujejo po velikosti (do 20 cm v premeru), številu (solitarni ali multipli) in legi. Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO) glede na lego loči 8 podtipov miomov (slika 1): submukozni (podsluznični) (tip 0–2), intramuralni, subserozni in ekstrauterini (3–8). Klinična slika miomov je izredno heterogena, saj je odvisna

Tabela 1. Nekatere genetske in epigenetske mutacije ter genski polimorfizmi, pomembni v nastanku miomov (3, 10, 12). *MED12* – angl. *mediator complex subunit 12*, *HMGA2* – angl. *high mobility group AT-hook 2*, *HMGA1* – *high mobility group AT-hook 1*, *FH* – angl. *fumarate hydratase*, *BHD* – angl. *beukes familial hip dysplasia*, *TSC2* – angl. *tuberous sclerosis 2 protein*, *PCOLCE* – angl. *procollagen c-endopeptidase enhancer*, *ORCSL* – angl. *origin recognition complex subunit 5*, *LHFPL3* – angl. *lipoma HMGIC fusion partner-like 3 protein*, *IL4* – interlevkin 4, *IL4R* – receptor za interlevkin 4, *IL12RB1* – angl. *interleukin 12 receptor subunit beta 1*, *IL12B* – interlevkin 12B, *IL13* – interlevkin 13, *IL23R* – receptor za interlevkin 23.

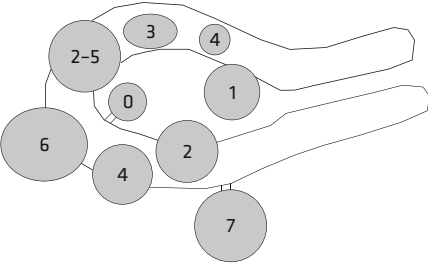
Genetske spremembe	Epigenetske spremembe	Genski polimorfizmi
<i>MED12</i> , <i>HMGA2</i> , <i>HMGA1</i> , <i>FH</i> , <i>BHD</i> , <i>TSC2</i> , <i>PCOLCE</i> , <i>ORCSL</i> , <i>LHFPL3</i>	modifikacije DNA, metilacije in acetilacije histonov, spremembe miRNA, krajšanje telomer	polimorfizmi genov za <i>IL4</i> , <i>IL4R</i> , <i>IL12RB1</i> , <i>IL12B</i> , <i>IL13</i> , <i>IL23R</i>

od značilnosti in lege tumorja (3). Kar 70% tumorjev je asimptomatskih, preostalih 30% pa povzročata resnejše težave, ki pomembno vplivajo na kvaliteto življenja. Miomi se lahko kažejo z nepravilnimi menstrualnimi krvavitvami (hipermenoreja, menometroragija), dismenorejo (tj. bolečine med menstruacijo), kronično bolečino v medenici, pritiskom na sosednje organe in posledično težavami s sečili (urinska frekvenca, dizurija, motnje v funkciji ledvic) ali gastro-

intestinalnim traktom (zaprtje, motnje v odvajanju blata), spolno disfunkcijo ter vplivom na plodnost (težave z zanositvijo, splavi, prezgodnji porod) (2, 3). Nekateri jih povezujejo tudi z višjo stopnjo tveganja za razvoj depresije in anksioznosti (2).

DIAGNOSTIKA

Pri odkrivanju miomov in pri načrtovanju optimalnega zdravljenja si poleg anamneze ter ginekološkega pregleda pomagamo



Legenda:

Submukozni oz. podsluznični miomi	0	pecljati, v maternični votlini
	1	< 50 % mioma je v steni maternice
	2	≥ 50 % mioma je v steni maternice
	3	100 % v steni maternice, dotika se endometrija
Drugi miomi	4	intramuralni – v maternični steni
	5	subserozni, ≥ 50 % mioma je v steni maternice
	6	subserozni, < 50 % mioma je v steni maternice
	7	subserozni, pecljati
8	druga mesta (cervikalni, parazitski)	
Hibridni miomi (dotikajo se endometrija in tudi seroze)	navedeni sta dve številki, vmes je vezaj; prvo število se nanaša na položaj mioma glede na endometrij, drugo število pa na njegov položaj glede na serozo	
	<i>primer:</i>	
	2-5	podsluznični in subserozni z < 50 % premera v maternični in trebušni votlini

Slika 1. FIGO–klasifikacija miomov glede na lego (2). FIGO – Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*).

s transvaginalno UZ–preiskavo, pri kateri lahko uporabimo tudi kontrast, in z MR. Metoda izbora pri diagnostiki težav v medenični votlini je transvaginalna UZ–preiskava, ki velja za vsesplošno dostopno, neinvazivno, cenovno ugodno in hitro preiskavo. Kljub priročnosti v diagnostiki miomov pa je zmožnost UZ za oceno prekrvavitve mioma omejena, kar nam onemogoča njegovo širšo uporabo pri svetovanju bolnicam glede možnosti izvedbe določenih terapevtskih ukrepov, kot sta embolizacija maternične arterije ali z MR vodena ultrazvočna radiofrekvenčna ablacija mioma. Transvaginalno UZ–preiskavo s kontrastom zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti uporabljamo v diagnostiki podsluzničnih miomov. MR je precej dražja, vendar natančnejša pri prikazu tumorja, oceni njegove prekrvitve in ugotavljanju morebitne spremljajoče patologije v medenici. To je pomembno predvsem pri odločanju za kirurško zdravljenje (2). MR je v primerjavi z UZ–preiskavo nekoliko bolj natančna in občutljiva metoda pri razlikovanju med miomi in leiomiosarkomi, ki predstavljajo maligne tumorje maternice. Razlikovanje s pomočjo MR je kljub temu velikokrat zelo zahtevno (13). Pri tem nam ne pomagajo niti klinični simptomi, ker so le-ti v večini primerov pri sarkomih podobni miomom (14). V zadnjem času kot možni metodi razlikovanja miomov in sarkomov omenjajo še difuzijsko obteženo MR–slikanje z navideznim difuzijskim koeficientom ter kombinacijo MR in serumske koncentracije encima laktat dehidrogenaze (LDH) (13, 15). LDH je glikolitični encim, ki ima pomembno vlogo v pojavnosti, razvoju, invaziji, zasevanju in klinični prognozi tumorja. Poznamo več izooblik encima. V raziskavi Ke–Juana Songa in sodelavcev je bilo ugotovljeno, da sta v primerjavi z drugimi tumorji maternice izoencima LDH–A in LDH–D pri sarkomih prekomerno izražena. Merjenje serumske koncentracije izoencimov bi tako lahko pripomoglo k ločevanju

med benigno in maligno obliko materničnih tumorjev. Hkrati bi se lahko koncentracija LDH–A uporabljala tudi kot prognostičen dejavnik, saj je tumor, ki izraža LDH–A, povezan s slabšo prognozo. Koncentracija LDH–D naj pri tem ne bi imela pomembne vrednosti (16). Kot možno metodo razlikovanja med miomi in sarkomi velja omeniti tudi uporabo tekočinske biopsije. Bioznačevalcev, ki bi omogočili s tekočinsko biopsijo povezano zgodnje in neinvazivno razlikovanje med različnimi tipi materničnih tumorjev (benignimi, malignimi), trenutno ne poznamo. Vseeno pa bi ob njihovem morebitnem odkritju (morda krožeča tumorska DNA, krožeče tumorske celice, eksosomski vezikli, mRNA, miRNA, beljakovine, peptidi ...) tekočinska biopsija lahko imela velik potencial pri spremljanju napredovanja malignoma in odziva na zdravljenje (14).

ZDRAVLJENJE

Miome lahko bodisi samo spremljamo bodisi zdravimo z zdravili, kirurško ali z metodami interventne radiologije (2). Na izbiro zdravljenja vplivajo značilnost tumorja (velikost, lokacija, število, prekrvljenost), jakost simptomov (bolečina, krvavitev), vpliv miomov na (ne)plodnost, starost bolnice in njena želja po ohranitvi maternice ter rodne sposobnosti (1). Najpogostejša terapija izbora je bila v preteklosti histerektomija, v zadnjem času pa se bolnice prvenstveno odločajo za druge, manj invazivne možnosti zdravljenja, pri katerih maternico ohranimo (2, 3). Metode zdravljenja se lahko med seboj tudi dopolnjujejo (1).

Spremljanje

Ekspektativno metodo uporabljamo pri asimptomatskih tumorjih in pri simptomatskih tumorjih perimenopavzalnih žensk, če ne soglašajo z drugimi možnostmi zdravljenja. V menopavzi se miomi namreč velikokrat zmanjšajo in ne povzročajo več težav. Metode, ki bi predvidela rast miomov in čas,

ko bodo le-ti postali simptomatski, še ne poznamo. Hkrati se je treba zavedati, da je kljub nizki verjetnosti transformacije mioma v sarkom (0,26 %) ta še vseeno možna. Pri razlikovanju med obema vrstama tumorjev si ne moremo pomagati s klinično sliko, nas pa hitra rast oz. podvojitve volumna tumorja v treh do šestih mesecih močno opozarja na možnost maligne transformacije (15).

Zdravljenje z zdravili

Osrednji cilj zdravljenja z zdravili je zmanjšati nenormalne krvavitve iz maternice (2). Raziskav, ki bi ciljano proučevale klinični odgovor na zdravljenje miomov z zdravili, je malo, zato se izpostavlja pomislek glede koristi tovrstne terapije. Večina raziskav namreč ne vključuje le miomov, temveč širok spekter različnih stanj, ki lahko vodijo do nenormalnih materničnih krvavitvev (2). Prednosti zdravljenja z zdravili naj bi bile izboljšana kvaliteta življenja, manj simptomov zaradi slabokrvnosti in zmanjšana obolevnost po operaciji. Po drugi strani pa terapijo spremljajo obremenjujoči neželeni učinki in nezmožnost njihove uporabe v nosečnosti oz. pri ženskah v reproduktivni dobi, ki želijo zanositi (3). Med današnje razpoložljive možnosti zdravljenja spadajo kombinirana oralna hormonska kontracepcija, izolirana progesteronska terapija, selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, anti-progestini, zaviralci encima aromataze, agonisti in antagonisti gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH), antifibrinolitične učinkovine (na primer traneksamska kislina), nesteroidni antirevmatiki, nadomestki železa ter druga zdravila in pripravki (vitamin D ter njegovi analogi, ekstrakt zelene čaja, agonisti dopamina, antagonisti receptorjev rastnih dejavnikov) (2, 3). V nadaljevanju navajamo pregled zdravljenja miomov oz. z miomi povezanih simptomov z zdravili.

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (2, 8, 15):

- Mehanizem: zaviranje ovulacije in sproščanja spolnih hormonov.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, višji hematokrit, 17-% zmanjšanje tveganja za rast miomov.
- Slabosti: dnevno jemanje, ne vpliva na volumen tumorja, možno povečanje velikosti in števila miomov v menopavzi.
- Neželeni učinki: slabost, glavobol, neredne krvavitve, bolečine v dojkah, gastrointestinalni simptomi.
- Tveganje: tromboembolični zapleti, hepatocelularni adenomi (redko).

Progestini (noretisteron acetat, megestrol acetat) (2, 3, 15):

- Mehanizem: lahko zaviranje ovulacije in sinteze spolnih steroidov.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve med menstruacijo v 70 %, manjši volumen maternice do 50 %, izostanek menstruacije v 30 %.
- Slabosti: progestini kot rastni dejavniki za razvoj tumorja.
- Neželeni učinki: neredne krvavitve, folikularne ciste, gastrointestinalni simptomi, občutljivost dojk, motnje razpoloženja.
- Tveganje: izguba kostne mase (depo medroksi-progesteron acetat).

Znotrajmaternični sistem z levonorgestrelom (2, 3, 15):

- Mehanizem: atrofija endometrija.
- Prednosti: manjša jakost krvavitvev v 99 %, manjši volumen maternice do 40 % oz. 50–60 %, izostanek menstruacije, skrajšanje menstrualne krvavitve, izboljšanje anemije.
- Slabosti: težja vstavitev pri ženskah s submukoznim miomom in pri tistih s stenozo materničnega vratu (npr. po konizaciji).
- Neželeni učinki: ovarijske ciste, akne.
- Tveganje: večja verjetnost iztisa vložka.

Selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev (npr. ulipristal acetat - umaknjen iz uporabe zaradi suma na hepatotoksičnost, asoprisnil) (1, 2, 15):

- Mehanizem: zaviranje ovulacije v > 80 %, zavora učinkovanja progesterona na tkivo miomov, proženje apoptoze, zaviranje celične proliferacije, tanjšanje endometrija (*in vitro*).
- Prednosti: zmanjšanje maternične krvavitve v > 90 % in velikosti tumorja v 25–50 %, varni in uporabni za predoperativno zdravljenje miomov.
- Slabosti: relativno dragi, niso za široko uporabo v preventivi, možni dolgotrajni neželeni učinki.
- Neželeni učinki: hepatotoksičnost, astma, dolgoročni učinki terapije nepoznani.
- Tveganje: benigne spremembe endometrija (z modulatorjem PR povezane spremembe endometrija).

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (raloksifen, tamoksifen) (3, 8, 15):

- Mehanizem: ligandi ER, agonističen ali antagonističen učinek.
- Prednosti: raloksifen – antiestrogenski učinki na dojko in endometrij, estrogenski na kost, zmanjšanje celične proliferacije, brez agonističnega učinka na endometrij, zmanjšanje volumna tumorja.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav, tamoksifen je verjetno neuporaben zaradi agonističnega učinka na endometrij.
- Tveganje: tamoksifen – povišano tveganje za hiperplazijo endometrija.

Antiprogestini (mifepriston) (2, 15):

- Mehanizem: proženje apoptoze, zaviranje celične proliferacije, tanjšanje endometrija.
- Prednosti: zmanjšanje volumna do 50 %, izostanek menstruacije do 70 %.
- Tveganje: možnost nastanka endometrijske patologije ob dolgotrajni uporabi.

Zaviralci aromataze (letrozol, anastrozol, fadrozol) (1, 2, 15):

- Mehanizem: inaktivacija encima aromataze, ki vodi do manjše proizvodnje estrogena.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, zmanjšanje tumorskega volumna v 40–50 %, anastrozol – zmanjšanje tumorja do 70 %, izboljšanje simptomov, manj bolečih menstruacij, krajšanje trajanja menstruacije.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, izguba kostne mase, spremembe razpoloženja, atrofija nožnične sluznice, ovarijske ciste, telesna bolečina.

GnRH agonisti (levprorelin) (2, 3, 15):

- Mehanizem: zaviranje izločanja gonadotropinov, pomanjkanje estrogena, zmanjšano izločanje parakrinih, mitogenih in angiogenih dejavnikov, z zdravili sprožena menopavza, *in vitro* zaviranje celične proliferacije in proženje apoptoze.
- Prednosti: zmanjšanje volumna maternice do 50 %, izostanek menstruacije, izboljšanje hematokrita.
- Slabosti: po ukinitvi terapije miomi spet zrastejo.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, spremembe razpoloženja, atrofija nožnične sluznice, zmanjšan libido, motnje spanja, glavobol.
- Tveganje: zmanjšanje kostne gostote ob dolgotrajni uporabi (> šest mesecev).

GnRH antagonisti (cetoreliks, ganireliks, elagoliks) (1, 2):

- Mehanizem: uporaba za zdravljenje simptomatske endometrioze.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve in tumorskega volumna za 35–65 %, izostanek menstruacije pri > 98 %, hiter učinek, oralna administracija (elagoliks), manj neželenih učinkov.

- Slabosti: dražji od GnRH-agonistov, krajša razpolovna doba – potreba po dnevni injkcijah (cetoreliks, ganireliks), potrebne dodatne raziskave.
- Neželeni učinki: vročinski valovi, glavobol, slabost, anksioznost.

Pirfenidon (1, 3):

- Mehanizem: zmanjšanje ravni mRNA ZCM, zaviranje fibroze, antifibrinolitik.
- Prednosti: zaviranje proliferacije miometrija in miomov.

Traneksaminska kislina (2, 15):

- Mehanizem: antifibrinolitik.
- Prednosti: manj krvavitev, izboljšanje simptomov.
- Neželeni učinki: redko blagi gastrointestinalni simptomi in simptomi skeletnomišičnega sistema.
- Kontraindikacije: barvna slepota, aktivna krvavitev, anamneza nastanka strdkov, preobčutljivost na učinkovino.
- Tveganje: nekroza, infarkt mioma.

Nesteroidni antirevmatiki (ibuprofen, naproksen) (1, 2, 15):

- Mehanizem: zaviranje encima ciklo-oksigenaze.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, zaviranje tumorske rasti, manj bolečih menstruacij, skrajšanje menstrualne krvavitve, razpoložljivost, cena, manj neželenih učinkov.
- Slabosti: manj učinkoviti pri zmanjševanju krvavitve, ki jo povzročajo miomi, brez učinka na volumen tumorja.
- Kontraindikacije: preobčutljivost na nesteroidne antirevmatike, aktivne peptične razjede, bolezn ledvic.

Nadomestki železa (železov dekstran, železova sukroza, železov glukonat) (2):

- Neželeni učinki: gastrointestinalni simptomi, alergijske reakcije (koprivnica, srbenje), mišično-skeletna bolečina.

Vitamin D in analogi (parikalcitol) (1):

- Mehanizem: *in vitro* manjša proizvodnja ZCM in proliferacija celic miomov ter celic normalnega miometrija, proženje apoptoze, zmanjšanje izražanja rastnih dejavnikov.
- Prednosti: zmanjšanje mioma (na živalskih modelih), toksičnost je redka; varna, učinkovita in poceni terapija.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav
- Neželeni učinki: parikalcitol – hiperkalcemija in hiperfosfatemija.
- Kontraindikacije: jemanje digoksina, tia-zidnih diuretikov, ketokonazola.

Ekstrakt zelenega čaja (1, 3):

- Mehanizem: *in vitro* zaviranje proliferacije in proženje apoptoze.
- Prednosti: zmanjšanje volumna tumorja (na živalskih modelih).
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: možna hepatotoksičnost.

Agonisti dopamina (kabergolin) (1):

- Mehanizem: zaviralci sproščanja GnRH.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, pelvične bolečine in tumorskega volumna.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: kongestija nosu, sinkopa, halucinacije, glavobol.

Antagonisti receptorjev rastnih dejavnikov (AG1478, TKS050, SB525334):

- Mehanizem: blokada signalizacije epidermalnega rastnega dejavnika, SB525334 zmanjša incidenco, velikost in število miomov (model živali).

Sintetični steroid gestrionin (1, 15):

- Mehanizem: progesteronski in anti-progesteronski učinki (tudi androgeni in antiestrogeni).

- Prednosti: zaviranje tumorske rasti, zmanjšanje tumorskega volumna v 60 %, zmanjšanje krvavitvev, izostanek menstruacije v 69 %.
- Neželeni učinki: porast telesne teže, zmanjšanje dojk, akne, seboreja, čezmerna poraščenost.

Sintetični steroid tibolon (8):

- Mehanizem: šibki estrogenski, androgenski in progesteronski učinki.
- Prednosti: zmanjšanje krvavitve, ohranitev kostne gostote, izboljšanje spolne funkcije.
- Slabosti: ni učinka na rast tumorja.

Sintetični steroid danazol (15):

- Mehanizem: zaviranje sinteze spolnih hormonov, zaviranje PR.
- Prednosti: zmanjšanje volumna tumorja.
- Slabosti: klinična učinkovitost vprašljiva, pomanjkanje podatkov iz kliničnih raziskav.
- Neželeni učinki: porast telesne teže, akne, čezmerna poraščenost.

Kurkumin (1):

- Mehanizem: zaviralno deluje na proliferacijo celic in ZCM.

Kirurško zdravljenje

Med kirurške metode zdravljenja spadajo ablacija endometrija, miomektomija, histerektomija in morselacija (2).

Ablacija endometrija

Endometrijska ablacija je toplotno uničenje oz. odstranitev maternične sluznice. Tehniko uporabljamo za zdravljenje nenormalnih krvavitvev premenopavznih žensk, ki nimajo želje po (ponovni) zanositvi. Ločimo več vrst ablacije, med drugim histeroskopsko ablacijo endometrija z električno zanko, toplotnim balonom, mikrovalovnimi žarki, bipolarno radiofrekvenčno ablacijo in krioterapijo. Poleg želje po ohranitvi rodne sposobnosti med kontraindikacije za poseg spadajo še aktivno medenično vnetje, rak endometrija in prirojene nepravilnosti mater-

nice. Glede na to, da lahko ženske po ablaciji še vedno zanosijo, je, da se izognemo nenormalni implantaciji in zapletom v nosečnosti, potrebna uporaba zanesljive kontraceptivne metode po posegu. Endometrijska ablacija v 90 % vodi do zmanjšanja krvavitvev iz maternice, zapleti posega pa so redki (1–2 %). Možnost za neuspeh in potreba po ponovni operaciji sta večji, če je ženska starejša od 45 let, multipara in ima pozitivno anamnezo dismenoreje ali sočasne adenomioze (2).

Miomektomija

Miomektomija je kirurški postopek odstranitve mioma brez odvzema maternice. Najpogosteje jo uporabljamo pri ženskah, ki izrazijo željo po ohranitvi rodne sposobnosti ali ohranitvi maternice. Z miomektomijo odstranimo tumorsko maso in izboljšamo simptome v približno 80 % primerov. Pri tem je stopnja ponovnega vznika miomov ob odstranitvi solitarnega mioma 27 %, ob odstranitvi multiplih pa več kot 50 %. Zapleti omenjenega posega so redki (v le 1–5 %). Najpogostejši zaplet je večja medoperativna izguba krvi, še posebej, če so miomi veliki in ležijo globoko v mišični plasti maternice (miometriju). Večjo izgubo krvi lahko preprečujemo z intratumorsko infiltracijo vazopresina, intravaginalno aplikacijo misoprostola ali dinoprostona, profibrinskimi ali protrombinskimi učinkovinami, namestitvijo zažeme okoli materničnega vratu oz. infundibulo-pelvičnih ligamentov. Izbira operativnega pristopa je odvisna od velikosti, števila in lege mioma oziroma miomov. Histeroskopski pristop uporabljamo pri podsluzničnih tumorjih (tip 0–2). Pristop je varen in učinkovit pri odstranjevanju miomov tipa 0 in 1, medtem ko so podatki za tip 2 nekoliko omejeni. Prednosti histeroskopske resekcije miomov tipa 0 in 1 so večja varnost, zmanjšanje pooperativnih zapletov in pooperativnih adhezij; krajši pa je tudi čas posega. Po drugi strani je histeroskopska odstranitev mioma

tipa 2 zahtevnejša, čas operacije običajno daljši, tveganje za pojav zapletov pa večje (npr. večja intravazacija tekočine in večja verjetnost za embolijo z zračnimi mehurčki, ki nastanejo ob resekciji mioma). Ena izmed slabosti je tudi cena posega, saj za odstranitev globlje ležečih in/ali večjih tumorjev potrebujemo dražje inštrumente, kot sta resektoskop ter intrauterini morselator (npr. TruClear), s katerim učinkovito, hitro in varno odstranimo miom iz maternične votline po delcih (17). Pri globlje ležečih tumorjih obstaja večje tveganje, da jih pri operaciji ne odstranimo v celoti in s tem bolnico izpostavimo ponovni operaciji. Vztrajanje pri odstranitvi globoko ležečih miomov lahko poveča tveganje za nenamerno predrtje maternice (perforacijo), ki predstavlja zelo resen intraoperativni zaplet (18). Poleg histeroskopskega poznamo tudi laparoskopski pristop, ki ga uporabljamo za intramuralne in subserozne tumorje, ter abdominalni za zelo velike miome, kjer laparoskopija ni izvedljiva, in pri tistih bolnicah s številnimi ter transmuralnimi miomi, ki bi še želele zanositi (2, 19). Po nekaterih raziskavah naj bi 10 % žensk v 5–10 letih po miomektomiji potrebovalo histerektomijo (20).

Histerektomija

Histerektomija predstavlja najbolj dokončno metodo zdravljenja simptomatskih miomov in ni primerna za tiste, ki želijo ohraniti rodno sposobnost oz. maternico. Pri večini žensk pride do izboljšanja simptomov in kvalitete življenja v treh mesecih po operaciji. Zapleti so redki (0,4 %). Pristop pri histerektomiji je lahko vaginalni, laparoskopski, kombiniran, robotski ali odprti. Najbolj priporočljiva sta prva dva, saj sta povezana s hitrejšim odpustom in okrevanjem ter večjim zadovoljstvom bolnice (2).

Morselacija

Morselacija pomeni razkosanje in odstranitev tumorja, ki ga izvedemo s posebnim

inštrumentom (21). Pri tem lahko pride do razsoja malignega ali benignega tkiva po telesu (t. i. metastatski in parazitski miom). Glavna dejavnika tveganja za razsoj sta velikost tumorske mase in hitrost morselacije. Nekateri raziskave kažejo, da lahko ob razsoju na ektopičnih mestih pride do maligne transformacije prej benignih lezij. Zaradi tega je po opravljeni morselaciji priporočljivo spremljanje stanja v obliki kontrolnih pregledov (22). Evropsko združenje za ginekološko endoskopijo navaja, da je tveganje za nastanek parazitskih miomov po histerektomiji ali miomektomiji 0,12–0,95 %, po laparoskopski miomektomiji pa 0,2–1,25 %. Tveganje bi lahko zmanjšali z uporabo vrečk za laparoskopsko morselacijo, uporabo nižjega števila vrtljajev morselatorja, vestnega odstranjevanja manjših delcev tumorja in izdatnega izpiranja trebušne votline po opravljenem posegu (21).

Zdravljenje z intervencijsko radiologijo

Pod tovrstno zdravljenje uvrščamo embolizacijo uterine arterije in z MR vodeno radiofrekvenčno ablacijo. Sta minimalno invazivna posega, za katera se odločimo, kadar bolnice niso primerne kandidatke za operacijo ali pa jo odklonijo. Prednosti takšnega zdravljenja sta hitrejša okrevanje po posegu in manjša verjetnost zapletov v primerjavi z operacijo. Sicer pa lahko po embolizaciji uterine arterije pride do post-embolizacijskega sindroma, za katerega so značilni povišana telesna temperatura, levkocitoza in splošno slabo počutje. Najverjetneje nastane zaradi citokinov in toksinov, ki se sprostijo iz ishemičnega tkiva ob tumorski nekrozi. Terapija zapleta je konzervativna in zajema hidracijo ter analgetike (2, 23). Eden izmed zapletov embolizacije uterine arterije je lahko tudi ta, da delci polivinil alkoholnih delcev nenamerno embolizirajo žile jajčnika in s tem oslabijo ovarijsko rezervo oz. zanositveno sposobnost bolnice. Ovarijska rezerva je pri teh bolnicah lahko ogrožena

tudi zaradi obsevanja, do katerega pride pri rentgenski kontroli uvajanja katetra v žilo, ki prehranjuje miom (24).

PRISTOP K ZDRAVLJENJU MIOMOV

Univerzalnih smernic za obravnavo miomov ni mogoče podati zaradi različne zmožnosti kirurgov in opremljenosti ustanov. Priporočila različnih znanstvenikov in zdrav-

nikov po svetu se razlikujejo predvsem v meji oz. tisti velikosti tumorja, ki narekuje izbiro bolj invazivnega posega (25, 26). S pregledom strokovne literature in glede na klinično prakso smo možen pristop k zdravljenju miomov razdelili glede na bolnično željo po zanositvi ter simptomatiko (tabela 2 in tabela 3). Pri odločitvi o zdravljenju upoštevamo želje bolnice, morebitne

Tabela 2. Pristop k zdravljenju bolnic z željo po zanositvi (25, 26, 28).

Skupina bolnic	Vrsta mioma	Možnosti zdravljenja
Asimptomatske bolnice v rodni dobi z željo po zanositvi	podsluznični miomi ali miomi, ki se bočijo v maternično votlino	histeroskopska operacija
	intramuralni miomi premera > 4–5 cm	laparoskopska ali abdominalna miomektomija
	subserozni miomi	kirurški poseg načeloma ni indiciran, razmisliti o možnosti degeneracije mioma v nosečnosti
Simptomatske bolnice v rodni dobi z željo po zanositvi	miomi tipa 0–2 (podsluznični)	<ul style="list-style-type: none"> • velikost do 3 cm: histeroskopska operacija • velikost 3–5 cm: histeroskopska operacija v več korakih • velikost nad 5 cm ali neuspeh histeroskopskega pristopa: laparoskopska miomektomija
	miomi tipa 3–5	<ul style="list-style-type: none"> • < 5 miomov: laparoskopska miomektomija (pomembna kirurška ocena) • > 5 miomov ali miomi, večji od 10 cm: laparotomija
	miomi tipa 6–8	laparoskopska miomektomija

Tabela 3. Pristop k zdravljenju bolnic brez želje po zanositvi (27, 29). LNG-IUS – intrauterini dostavni sistem z levonorgestrelom, KOK – kombinirani oralni kontraceptivi, NSAR – nesteroidni antirevmatiki, POP – progesteronski kontraceptivi, TK – traneksaminska kislina.

Skupina bolnic	Vrsta mioma	Možnosti zdravljenja
Asimptomatske bolnice brez želje po zanositvi	ne glede na vrsto mioma, v kolikor ni znakov za maligno obolenje	ekspektativen pristop
Simptomatske bolnice brez želje po zanositvi	podsluznični miomi	histeroskopska operacija
	miomi premera < 3 cm, ki se ne bočijo v maternično votlino	<ul style="list-style-type: none"> • LNG-IUS kot terapija izbora • če LNG-IUS ni primeren, razmisliti o uporabi nehormonske (NSAR, TK) ali hormonske terapije (KOK, POP, ciklični oralni progestogeni) • v primeru neuspeha razmisliti o kirurškem zdravljenju
	miomi premera ≥ 3 cm	<ul style="list-style-type: none"> • pri odločitvi o zdravljenju upoštevati velikost, število in lokacijo miomov ter jakost simptomov • nehormonska (NSAR, TK) ali hormonska terapija (KOK, POP, LNG-IUS) • embolizacija uterine arterije • operativno zdravljenje (histerektomija, miomektomija), po potrebi lahko predoperativno supresivno zdravljenje z GnRH-agonisti

spremljajoče bolezni, velikost, število in lokacijo miomov ter resnost simptomov (27).

ZAKLJUČEK

Miomi so pogosti tumorji žensk v reproduktivnem obdobju, so v večini asimptomatski in nam jih ob naključnem odkritju ni treba takoj zdraviti. Simptomatski miomi se lahko kažejo s pestro sliko kliničnih simptomov, ki lahko močno vplivajo na kvaliteto življenja bolnic. Zdravimo jih z zdravili, kirurško ali z metodami intervencijske radiologije, izbira terapije pa je odvisna predvsem od intenzivnosti težav, starosti pacientke in njenih želja. Čeprav je za obvladovanje miomov predlaganih več metod zdravljenja, je zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov učinkovitost nekaterih

pristopov vprašljiva. Raziskave so usmerjene tudi v odkrivanje novih in/ali izboljšanih diagnostičnih postopkov za zgodnejše ter natančnejše odkrivanje tumorjev in morebitno razlikovanje med benignimi ter malignimi tumorji. Slednje, torej ločevanje med miomom in sarkomom, je še vedno pereč problem današnje obravnave bolnice s tumorsko spremembo maternice, saj lahko medoperativna morselacija (razkosanje) morebitnega sarkoma bistveno vpliva na prognozo oz. preživetje te bolnice. Dokončnih pokazateljev, ki bi razlikovali med obema boleznima namreč še ne poznamo. Prihodnje raziskave bi se tako lahko usmerile v proučevanje tumorskih bio-označevalcev, ki bi nam bili v pomoč pri diagnostiki takšnih sprememb.

LITERATURA

1. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczałski B, et al. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids-an up-to-date review. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 1–19.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149 (1): 1–7.
3. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014; 102 (3): 630–9.
4. Bizjak T, Bečić Turkanović A, But I. Prevalence and risk factors of uterine fibroids in North-East Slovenia. *Gynecol Obstet.* 2016; 6 (1): 1–4.
5. Fleischer R, Weston GC, Vollenhoven BJ, et al. Pathophysiology of fibroid disease: Angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22 (4): 603–14.
6. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, et al. Epidemiology of uterine myomas: A review. *Int J Fertil Steril.* 2016; 9 (4): 424–35.
7. Pakiz M, Potocnik U, But I. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: Two different disorders? *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2291–5.
8. Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: A state-of-the-art review of the literature. *Medicina.* 2019; 55 (9): 1–17.
9. Han SC, Kim MD, Jung DC, et al. Degeneration of leiomyoma in patients referred for uterine fibroid embolization: Incidence, imaging features and clinical characteristics. *Yonsei Med J.* 2013; 54 (1): 215–9.
10. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (24): 1–12.
11. Asada H, Yamagata Y, Taketani T, et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14 (9): 539–45.
12. Krsteski J, Jurgec S, Pakiž M, et al. Polymorphism of the IL13 gene may be associated with uterine leiomyomas in Slovenian women. *Balk J Med Genet.* 2016; 19 (2): 51–60.
13. Suzuki A, Aoki M, Miyagawa C, et al. Differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma using magnetic resonance images: A literature review. *Healthcare (Basel).* 2019; 7 (4): 1–10.
14. Dvorská D, Škovierová H, Braný D, et al. Liquid biopsy as a tool for differentiation of leiomyomas and sarcomas of corpus uteri. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 1–25.
15. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, et al. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4 (Suppl 3): S185–92.
16. Song K, Yu X, Lv T, et al. Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (14): e0268.
17. Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, et al. Hysteroscopic morcellation of submucous myomas: A systematic review. *BioMed Res Int.* 2017: 6848250.
18. Indraccolo U, Bini V, Favilli A. Likelihood of accomplishing an in-patient hysteroscopic myomectomy in a one-step procedure: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2020: 4208497.
19. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, et al. Reintervention rates after myomectomy, endometrial ablation, and uterine artery embolization for patients with uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27 (10): 1204–14.
20. Borah BJ, Yao X, Laughlin-Tommaso SK, et al. Comparative effectiveness of uterine leiomyoma procedures using a large insurance claims database. *Obstet Gynecol.* 2017; 130 (5): 1047–56.
21. Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: A literature review. *Gynecol Surg.* 2015; 12 (1): 3–15.
22. Holzmann C, Kuepker W, Rommel B, et al. Reasons to reconsider risk associated with power morcellation of uterine fibroids. *In Vivo.* 2020; 34 (1): 1–9.
23. But I, Matela J. Embolizacija uterine arterije, nova metoda zdravljenja miomov maternice. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (1): 309–2.
24. Czuczwar P, Stepniak A, Milart P, et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: Supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve – an observational study. *J Ovarian Res.* 2018; 11 (1): 45.
25. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide Practice. AAGL Report: Practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19 (2): 152–71.

26. Tinelli A. Uterine fibroids management in asymptomatic women. *Int J Gynecol Obstet Neonatal Care*. 2019; 6: 4–17.
27. NICE: Heavy menstrual bleeding: Assessment and management [internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2021 [citirano 2021 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: A guideline. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 416–25.
29. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (2): 157–78.

Prispelo 9. 8. 2020

Petra Devetak¹, Dušanka Mičetić-Turk², Maja Šikić Pogačar³

Terapevtski potencial vitamina D

Vitamin D and Its Therapeutic Potential

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, nadomeščanje, referenčna vrednost, imunomodulator, imunski sistem, receptor za vitamin D

Najbolj znana naloga vitamina D je uravnavanje kalcija in fosforja v telesu ter presnova kosti. Receptor za vitamin D se nahaja v skoraj vseh tkivih človeškega telesa in vedno več je raziskav, ki pripisujejo čedalje večjo vlogo vitaminu D pri razvoju bolezni, preprečevanju ali celo poteku različnih bolezni. Vitamin D ima vlogo pri nevrodegenerativnih boleznih, boleznih kože in ustne votline, avtoimunskih boleznih, imunskem sistemu, karcinogenezi, boleznih srca in žilja ter drugih. Pri nekaterih boleznih, kot je sistemski eritematozni lupus, in nekaterih boleznih ustne votline se svetuje sistematsko nadomeščanje vitamina D, pri drugih boleznih, kot je npr. multipla skleroza, pa so mnenja deljena. Vitamin D zmanjšuje tveganje za virusne okužbe z ohranjanjem celičnih stikov in s tem tudi celovitosti pregrade. Vitamin D vpliva na prirojeno imunost, saj se vključuje v sintezo in delovanje protimikrobnih peptidov, kot so katelicidin LL-37 in β -defenzini. Zaradi zmanjšane sinteze provnetnih citokinov pa omeji vnetni proces. Čeprav se vitamin D lahko uporablja v terapevtske ali preventivne namene pri številnih boleznih, jasnih smernic, ki bi podpirale dodajanje vitamina D ali natančno definirale zaželeno koncentracije v serumu, ni.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, supplementation, reference value, immunomodulator, immune system, vitamin D receptor

The regulation of calcium and phosphorus as well as bone metabolism are the most recognised roles of vitamin D. The vitamin D receptor is found in essentially every tissue in the human body, and there is increasing research that shows vitamin D's important role in pathogenesis, and the prevention or improvement of many diseases. Vitamin D is related to neurodegenerative diseases, skin and oral cavity diseases, autoimmune diseases, the immune system, carcinogenesis, cardiovascular diseases and others. In some diseases like systemic lupus erythematosus and a few oral cavity diseases, vitamin D supplementation is already advised systematically. Meanwhile for some other diseases, such as multiple sclerosis, the controversy about vitamin D supplementation still remains unsolved. Vitamin D reduces the risk of viral infections through mechanisms that can

¹ Petra Devetak, dr. med., Oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; petradevetak@gmail.com

² Prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Doc. dr. Maja Šikić Pogačar, univ. dipl. inž. živ. tehnol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

be grouped into three categories: maintenance of a physical barrier (i.e. strengthening tight junctions between the cells), enhancement of natural cellular immunity (i.e. through induction and microbicidal action of some of the antimicrobial peptides, such as human cathelicidin LL-37 and β -defensin), and adjustment of adaptive immunity (i.e. repressing the expression of inflammatory cytokines). Despite the fact that vitamin D could be used for therapeutic or preventive purposes for many diseases there are still no specific guidelines supporting vitamin D supplementation. In addition, the desirable serum concentrations are not well defined yet.

UVOD

Vitamin D (kalciferol) ni ena molekula, ampak je skupina kemično sorodnih spojin (tabela 1). Po svoji kemijski strukturi spadajo te spojine med sekosteroidne molekule, ki se razlikujejo le po stranski verigi in so topne v maščobah. Pri človeku sta najpomembnejši obliki vitamin D₃ (holekalciferol) in D₂ (ergokalciferol) (1). Vir vitamina D₂ so rastlinska živila, medtem ko se vitamin D₃ nahaja v živilih živalskega izvora (npr. ribje olje ali jajčni rumenjaki). Največ vitamina D₃ pridobimo preko sinteze v koži iz predhodnika 7-dehidroholesterol.

Doslej najbolj znana vloga vitamina D je uravnavanje kalcija in fosforja v telesu ter presnova kosti. Z dodajanjem vitamina D vsakodnevni prehrani so že v preteklosti tako skoraj izkoreninili rahitis (1, 2). V zadnjih nekaj letih je vitamin D ponovno deležen večje pozornosti, saj so ugotovili, da pomembno vpliva tudi na druge organske sisteme. Vedno bolj ga povezujejo z raz-

vojem različnih bolezni, kot so avtoimunske bolezni, bolezni kože, okužbe, nevrogeno degenerativne bolezni, bolezni srca in žilja in drugih organskih sistemov, opisujejo pa tudi njegovo vlogo pri karcinogenezi. Ugotovili so namreč, da imajo številni zdravi otroci in odrasli pomanjkanje vitamina D, nekateri strokovnjaki pa govorijo celo o pandemiji pomanjkanja. Kljub temu pa se v praksi vitamin D še vedno največkrat uporablja sistematsko le pri dojenčkih in otrocih za preprečevanje rahitisa, pri starostnikih pa za preprečevanje ali zdravljenje osteoporoze. Pri drugih starostnih skupinah se vitamin D v praksi zelo redko nadomešča (3, 4). Številne raziskave so v zadnjem desetletju opisale povezavo med serumsko koncentracijo in/ali nadomeščanjem vitamina D s pojavnostjo in potekom bolezni današnjega časa (1, 5–14).

Namen tega članka je predstaviti nekaj velikokrat neomenjenih vlog vitamina D pri različnih organskih sistemih.

Tabela 1. Pregled oblik in okrajšav za oblike vitamina D.

Oblika	Okrajšava za obliko
Ergokalciferol	vitamin D ₂
Holekalciferol	vitamin D ₃
Kalciferol	vitamin D
Kalcidiol	25(OH)D
Kalcitriol	1,25(OH) ₂ D

SINTEZA IN PRESNOVA VITAMINA D V TELESU

Vitamini skupine D so sestavljeni iz štirih obročev in stranske verige, ki je vezana na sterolno skupino. Obstajata dve osnovni obliki vitamina D, to sta ergokalciferol (vitamin D₂), ki se nahaja v rastlinah, kvasu in gobah, ter holekalciferol (vitamin D₃), ki se nahaja v živilih živalskega izvora. Obe spojini sta biološko neaktivni. Aktivna oblika pri ljudeh je 1,25-dihidroksivitamin D, ki nastane iz provitamina D₃ (7-dehidroholesterol) (1, 2).

Provitamin D₃ je prisoten v bazalnih in trnastih epitelnih celicah v povrhnjici in fibroblastih v usnjici. Medtem ko smo izpostavljeni sončni svetlobi (ultravijolični (UV) žarki B-valovne dolžine 290–315 nm), se provitamin D₃ pretvori v vitamin D₃. Ta se pri normalni telesni temperaturi po izomerizaciji sprosti v medceličnino in nato v krvni obtok (1). Vitamin D₃ se potem hidroksilira v jetrih (in drugih tkivih) v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oz. kalcidiol in nato še v ledvicah (in drugih tkivih) v 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) oz. kalcitriol, ki je aktivna oblika vitamina D. Obe obliki se lahko potem presnovita v 24- in 23-hidroksilno obliko, nastaneta 24,25(OH)₂D in 1,24,25(OH)₃D (ali 1,23,25(OH)₃D) (15). Vitamin D in njegovi presnovki se po krvi do tarčnih celic prenašajo preko beljakovine, ki veže vitamin D (angl. *vitamin D binding protein*).

1,25(OH)₂D vpliva na druga tkiva preko genomске in zunajgenomske poti (1). Pri genomski poti se 1,25(OH)₂D kot ligand veže na jedrni receptor za vitamin D (angl. *vitamin D receptor*, VDR), ki je član družine receptorjev za steroidne hormone (2, 17). Na VDR vezan 1,25(OH)₂D lahko vpliva na izražanje tarčnih genov. VDR tvori tudi homo- ali heterodimere z enim od treh retinoidnih receptorjev X (angl. *retinoid X receptor*, RXR). VDR-homodimer ali VDR-RXR-heterodimer se veže na specifične ojačevalne molekule, kar vodi v s 1,25(OH)₂D

posredovano transaktivacijo (2). Ob vezavi 1,25(OH)₂D se lahko poveča izražanje številnih genov, kot so geni za osteokalcin, receptorski aktivator jedrnega dejavnika ligand κB (angl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL), citokrom P450 24A1, zmanjša pa se izražanje genov, kot sta npr. gena za paratiroidni hormon (PTH) in citokrom P450 27B1. Znano je, da 1,25(OH)₂D preko vezave na VDR vpliva na izražanje preko 200 na vitamin D odzivnih genov (1).

1,25(OH)₂D preko zunajgenomskih poti deluje tako, da se veže na disulfidno membransko izomerazo družine A, član 3 (angl. *membrane associated protein disulfide isomerases, member 3*). Po vezavi pride do aktivacije proteaz in celičnih kinaz, čemur sledi sproščanje prostaglandinov. Nato sledi aktivacija znotrajceličnih signalnih poti, kot sta z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*, MAP-kinaza) ali kinaza hitro napredujočega fibrosarkoma (angl. *rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, RAF-kinaza). To se dogaja v različnih celicah kot npr. v enterocitih, monocitih, v gladkomišičnih celicah žilne stene, osteoblastih in hondrocitih. Učinki genomске poti so vidni po urah do dneh, medtem ko so učinki zunajgenomske poti hitrejši, nastopijo v sekundah ali minutah (1).

Čeprav koncentracijo 1,25(OH)₂D v obtoku regulirata občutnični hormon (angl. *parathyroid hormone*, PTH) in serumska koncentracija ioniziranega kalcija, na znotrajcelično koncentracijo večinoma vpliva razpoložljivost serumske koncentracije 25(OH)D ter razgradnja 25(OH)D in 1,25(OH)₂D preko hidroksilacije na mestih ogljikovih atomov C-24 in C-23 s pomočjo specifične 24-hidroksilaze. Zaščitni mehanizem odstranjevanja presežka 1,25(OH)₂D v neaktivne presnovke je prisoten v jetrih. Biološko neaktivni 24-hidroksilirani produkti se izločajo kot kalcitrojska kislina in drugi v žolč. Do inaktivacije 1,25(OH)₂D prihaja tudi v ledvicah in v črevesnih celicah.

Stranska veriga $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se v ledvicah oksidira, pri čemer prav tako nastanejo kalcitrojska kislina, $1,25$ -hidroksiholekalciferol- 26 , 23 -lakton ali kalcitetrol (16).

Za določanje vitamina z laboratorijskimi preiskavami krvi merijo $25(\text{OH})\text{D}$, ki je glavna neaktivna oblika vitamina D, ki kroži po telesu. Ameriško endokrinološko združenje (US Endocrine Society) je serumске vrednosti $25(\text{OH})\text{D} > 75$ nmol/l opredelilo kot normalno koncentracijo v serumu, mejne vrednosti so 50 – 75 nml/l, pomanjkanje vitamina D je pri koncentracijah 30 – 50 nmol/l, hudo pomanjkanje, povezano z osteomalacijo, pa je opredeljeno pri koncentraciji < 30 nmol/l (17).

Kljub temu da se danes za ovrednotenje statusa vitamina D v telesu uporabljajo meritve $25(\text{OH})\text{D}$, pa obstaja nekaj omejitvev pri vrednotenju rezultatov, saj so le-ti marsikdaj odvisni od pridruženih obolenj. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem so ob nadomeščanju z vitaminom D_3 ugotavljali povišanje vrednosti $25(\text{OH})\text{D}$, ne pa tudi vrednosti aktivnih presnovkov $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Pri ledvičnih bolnikih je namreč pretvorba $25(\text{OH})\text{D}$ v $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ slabša oz. zmanjšana in raven $25(\text{OH})\text{D}$ ne predstavlja realne ocene statusa vitamina D v telesu. Poleg pridruženih boleznih pa na raven $25(\text{OH})\text{D}$ vpliva tudi prisotnost določenih alelov pri določenih genih, ki kodirajo beljakovine, ki so vpletene v presnovo vitamina D, kot so npr. 7 -dehidroholesterol reduktaza in posamezni geni za PTH, ki uravnavajo nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, in drugi. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pa se v telesu nahaja v veliko nižjih koncentracijah kot $25(\text{OH})\text{D}$, njegova koncentracija je veliko bolj spremenljiva kot pa koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$, ki ima dolgo razpolovno dobo. Zaradi tega nekateri priporočajo dopolnitev z dodatnimi meritvami, kot je npr. biološko razpoložljiv vitamin D, ki predstavlja delež vitamina D, ki ni vezan na beljakovino, ki veže vitamin D (18).

ORGANSKI SISTEMI

Koža

Pomanjkanje vitamina D povezujejo s tveganjem za nastanek psoriaze in atopijskega dermatitisa. Nadomeščanje vitamina D ima ugoden vpliv na njun potek (6, 9, 19). Pri psoriazi vitamin D deluje preko več poti. Plazmocitoidne dendritične celice, ki pri psoriazi spodbudijo kaskado vnetja, izražajo VDR ter encima citokrom P450 27B1 in citokrom P450 24A1, ki sta povezana s presnovo vitamina D (9). Pri psoriazi nadomeščanje vitamina D plazmocitoidnim dendritičnim celicam onemogoči zmožnost sprožitve proliferacije celic T in izločanja interferona gama ($\text{IFN-}\gamma$) (19). Poleg tega vitamin D poveča izražanje beljakovine pozne kornificirane ovojnice (angl. *late cornified envelope protein*, LCE) v keratinocitih, kar normalizira delovanje povrhnjice (20).

Nekatere raziskave so potrdile povezo med atopijskim dermatitisom in pomanjkanjem vitamina D ter izboljšanjem boleznih ob nadomeščanju (6, 9, 21). Vitamin D naj bi pri atopijskem dermatitisu deloval preko protimikrobnih beljakovin. Di Filippo in sodelavci pa menijo, da vitamin D pri atopijskem dermatitisu deluje tudi preko uravnoteženja s celicami T pomagalkami tipa 1 in tipa 2 posredovanega citokinskega neravnovesja (6, 21). Nekateri avtorji zato predlagajo nadomeščanje vitamina D kot terapijo pri zdravljenju atopijskega dermatitisa (6). Prisotnost VDR so dokazali v jedrih povrhnjičnih epitelnih celic, določene polimorfizme VDR pa so odkrili pri atopijskem dermatitisu in nekaterih drugih alergijskih boleznih (18, 22). Vitamin D uravnava tudi proliferacijo, diferenciacijo in apoptozo, povezujejo ga z imunomodulatorno vlogo. Razzaghi in sodelavci so raziskovali vpliv nadomeščanja vitamina D na celjenje ran pri bolnikih z diabetičnim stopalom (7). Ugotovili so, da je v primerjavi s kontrolno skupino, ki je jemala placebo, prišlo v testni skupini, ki je 12 tednov jemala vitamin D, do statistično pomembnega zmanj-

šanja velikosti, torej dolžine, širine in globine ran. V isti raziskavi so bolniki prejeli vitamin D na dva tedna po 50.000 mednarodnih enot (nem. *Internationale Einheit*, IE). Raziskovalci si zmanjšanje velikosti kronične rane razlagajo s posrednim delovanjem vitamina D preko izboljšanja homeostaze glukoze, holesterola, sedimentacije in C-reaktivne beljakovine (7). Vitamin D vpliva na diferenciacijo keratinocitov tudi neposredno preko VDR-receptorja (22). Xie in sodelavci so pri miših z izbitim genom VDR opazili zmanjšano povrhnjično diferenciacijo in ravni involukrina, profilagrina ter lorikrina (23).

V kohortni raziskavi so Blay in sodelavci ugotovili, da pri bolnikih z manjšimi opeklinami (v povprečju 4–5 % celotne telesne površine) pomanjkanje vitamina D podaljša čas bolnišnične oskrbe (24). Bolniki z opeklinami in pomanjkanjem vitamina D, ki so potrebovali zdravljenje v intenzivni enoti, pa so v intenzivnih enotah ostajali dlje časa v primerjavi s tistimi, ki so imeli zadostno koncentracijo vitamina D. Prav tako so ti bolniki imeli več zapletov, kot sta okužba in propad presadkov (24).

Ustna votlina

Pomanjkanje vitamina D so opazili tudi pri številnih boleznih ustne votline, kot so ponavljajoče aftozno vnetje ustne sluznice, Behçetova bolezen in Sjörgenov sindrom, ustni ploščatocelični karcinom, vnetje obzobnih tkiv in druge. Pri periodičnem vročinskem sindromu z aftami, vnetjem žrela in vnetjem vratnih bezgavk (angl. *periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*, PFAPA) nadomeščanje 400 IE vitamina D na dan v zimskih mesecih izboljša potek bolezni pri bolnikih s polno razvito klinično sliko (1). Pri vnetju obzobnih tkiv pa so odkrili prisotnost posebnih alelov VDR-gena, ki vplivajo na pogostost ali na povečano tveganje za razvoj kroničnega peridontitisa. Vitamin D na boleznih ustne votline deluje preko uravnavanja

imunskega sistema in homeostaze kalcija in presnove kosti, saj naj bi nizka kostna masa povečevala tveganje za razvoj vnetja obzobnih tkiv (1, 11). Vitamin D na zdravje ustne votline vpliva tudi z uravnavanjem sinteze protimikrobnih peptidov (11).

Imunski sistem

Vitamin D vpliva na imunski sistem prek več mehanizmov. Zavira proliferacijo celic T pomagalk tipa 1 in s tem sproščanje vnetnih citokinov, kot so interleukin 2 (IL-2), dejavnik tumorske nekroze α in IFN- γ . Stimulira proliferacijo celic T pomagalk tipa 2 in s tem tudi sproščanje protivnetnih citokinov, kot sta interleukin 4 (IL-4) in interleukin 10 (IL-10) (25). Vitamin D vpliva na raven metaloproteaz v zunajceličnem prostoru, v makrofagih pa poveča sintezo protimikrobnih beljakovin, kot sta defenzin β 2 in katelicidin (26). Poveča tudi kemotakso, avtofagijo in fagolizosomsko vezavo ostalih celic prirojene imunosti (slika 1). Kadar so monociti izpostavljeni nekaterim patogenom, pride do povečanega izražanja citokroma P450 27B1 in VDR, kar poveča sintezo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na mestu okužbe kot tudi odziv nanj. Makrofagi, ki nastanejo, se zaradi interleukina 15 (IL-15) na vitamin D odzovejo s protimikrobno aktivnostjo, medtem ko vitamin D na fagocite, ki so nastali zaradi IL-10, nima vpliva (27). Vitamin D zavira tudi sintezo imunoglobulinov E (IgE) v celicah B, zanimivo pa je, da lahko celice B samostojno proizvajajo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, tako da bi morda dodajanje predhodnih oblik vitamina D lahko delovalo imunomodulatorno prek učinka na celice B. Pomanjkanje vitamina D poveča odpornost na glukokortikoide, kar vodi v povečano porabo glukokortikoidov v telesu, to pa naj bi povzročalo zmanjšano pljučno delovanje pri odraslih in otrocih, ki imajo pomanjkanje vitamina D (28). Pomanjkanje vitamina D je znano pri astmatikih, nadomeščanje vitamina D pa naj bi vodilo v izboljšanje bolezni (29, 30).

Pomanjkanje vitamina D je povezano tudi z višjim tveganjem za okužbe dihal, kot so npr. okužba z respiratornim sincicijskim virusom, tuberkuloza in gripa (13). Camargo in sodelavci so dokazali, da preventivno nadomeščanje vitamina D (1.000–4.000 IE dnevno) zmanjša tveganje za okužbo dihal (31). Več raziskav je raziskovalo nadomeščanje vitamina D in tveganje za okužbo z virusom gripe. Zaključili so, da vitamin D v zadostni koncentraciji zmanjšuje tveganje za okužbo z virusom gripe, vendar je za potrditev potrebnih še več raziskav (14, 31, 32). Zanimiva je vloga vitamina D pri trenutni pandemiji koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), pri kateri je neposreden vzrok smrti razvoj težke oblike atipične pljučnice (32). Obstaja več mehanizmov, s katerimi lahko vitamin D zmanjša tveganje za okužbo, kot so proženje katelicidinov in defenzinov, kar lahko zmanjša hitrost pomnoževanja virusa in vodi v znižanje koncentracije provnetnih citokinov, kar bi sicer vodilo v vnetje, poškodbo sluznice pljuč in na koncu v pljučnico, pa tudi v zvišanje koncentracije protivnetnih citokinov (14). Nekateri avtorji za zmanjševanje tveganja za okužbo s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) in za preprečevanje težjega poteka bolezni predlagajo uporabo visokih odmerkov vitamina D v kratkem času, in sicer 200.000–300.000 IE. Takšne odmerke bi dosegli z jemanjem kapsul s 50.000 IE. (14). Pri visokih odmerkih je potrebna previdnost, saj lahko ob hkratnem uživanju že nižjih koncentracij kalcija pride do življenjsko ogrožajočih zapletov, kot je hiperkalcemija. Ob nadomeščanju vitamina D se dostikrat priporoča hkratno uživanje magnezija, ki je vpleten v aktivacijo vitamina D (14). Incidenca in prevalenca okužbe s SARS-CoV-2 sta povezani s serumsko koncentracijo vitamina D (32). Zato se tudi vsem zaposlenim, ki delajo v bolnišnici in so izpostavljeni

povečanemu tveganju za okužbo s SARS-CoV-2, priporoča nadomeščanje z namenom zvišanja serumske koncentracije vitamina D (32).

Zaradi številnih podatkov o ugodnih učinkih vitamina D na zmanjšanje pojavljanja virusnih okužb dihal (vključno z zmanjšanjem tveganja za okužbo s SARS-CoV-2 in blaženjem poteka COVID-19) so bila v oktobru 2020 predstavljena Priporočila za nadomeščanje vitamina D v času pandemije. Avtorji slovenskih priporočil svetujejo nadomeščanje vitamina D v obliki vitamina D₃ z namenom zmanjšanja pojavljanja okužb s SARS-CoV-2 in z namenom blaženja poteka bolezni pri že okuženih bolnikih, še posebno pri tistih s pomanjkanjem vitamina D (33). Zdravim posameznikom v obdobju dihalnih okužb (od oktobra do aprila) svetujejo zagotavljanje dnevnega vnosa vitamina D₃ v odmerku 800–2.000 IE na dan. Posameznikom, ki spadajo v visoko ogroženo skupino za pomanjkanje vitamina D in hkrati v skupino z visokim tveganjem za višjo obolevnost in smrtnost zaradi COVID-19, svetujejo skozi celo leto zagotavljanje vnosa vitamina D₃ v nekoliko višjem odmerku, in sicer v odmerku 1.000–2.000 IE na dan ali 10.000–14.000 IE enkrat na teden. Nadalje pri posameznikih, ki so zboleli za COVID-19, svetujejo nadomeščanje najprej 4 dni 14.000 IE vitamina D₃ za normalizacijo ravni 25(OH)D in nato 2.000 IE vitamina D₃ na dan ali enkrat tedensko 14.000 IE vitamina D₃ (33).

Utemeljitev avtorjev smernic temelji na nedavni nacionalni raziskavi Nutrihealth, v kateri so določali preskrbljenost z vitaminom D v krvi 280 odraslih in starejših posameznikov (125 oseb, starih 18–64 let, in 155 starejših oseb, starih 65–74 let). V raziskavi so ugotovili, da okoli 80 % odraslih prebivalcev Slovenije v jesensko-zimskem obdobju (od novembra do aprila) ni zadostno preskrbljenih z vitaminom D, približno 40 % pa jih je imelo hudo pomanjkanje (34).

Nizke serumske koncentracije vitamina D so značilne za marsikatero avtoimunsko bolezen, med drugimi tudi revmatoidni artritis (RA) in sistemski eritematozni lupus (SLE) (35, 36). V raziskavi sta Lee in Bae ugotovila statistično pomembno znižano koncentracijo vitamina D pri bolnikih z RA v primerjavi s kontrolno skupino, ob tem pa so odkrili negativno povezanost koncentracije vitamina D z aktivnostjo bolezni (35). Pri SLE se priporoča sistematsko nadomeščanje vitamina D, saj naj bi preko svoje imunomodulatorne vloge med drugim zmanjševal nastanek brazgotine (10). Zaradi krepitve imunskega sistema priporočajo nadomeščanje vitamina D pri bolnikih s sepso in pri kritično bolnih, saj se s tem zmanjša smrtnost. Enotnih priporočil glede odmerjanja in ciljnih vrednosti ni, vendar se kot ciljne vrednosti predlagajo serumske koncentracije 40–50 ng/ml (12). Pri neaktiviranih limfocitih T so koncentracije VDR tako nizke, da jih ni mogoče zaznati, medtem ko se ob aktivaciji limfocitov T izražanje VDR bistveno poveča. Poleg vpliva na celice T pomagalka tipa 1 in tipa 2 pa naj bi vitamin D na živalskem modelu imel vpliv tudi na celice T pomagalka tipa 17. Pri tem naj bi šlo za zmanjševanje izražanja interleukina 17 (IL-17), ki igra vlogo tudi pri črevni vnetni bolezni (37).

Centralni živčni sistem

Vitamin D pomaga pri uravnavanju nevrotrpina, diferenciaciji in zorenju živčnih celic, tako da nadzoruje sintezo rastnih dejavnikov (npr. živčni rastni dejavnik (angl. *neural growth factor*, NGF) in rastni dejavnik glialnega izvora (angl. *glial cell line-derived growth factor*, GDNF), nevromodulatorjev (acetilholin, dopamin, γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) ter vpliva na septohipokampusno pot (slika 1). VDR se nahaja na živčnih celicah in na celicah glije, najbolj pa je izražen v hipokampusu, hipotalamusu,

talamusu, subkortikalnih sivih jedrih in v področju črnega jedra (lat. *substantia nigra*). Pomanjkanje vitamina D je dejavnik tveganja za nastanek nekaterih neurodegenerativnih bolezni, kot je multipla skleroza (MS), polimorfizem gena za VDR pa opisujejo pri Alzheimerjevi bolezni (38). Glede nadomeščanja vitamina D pri MS so mnenja deljena. Nekateri MS zdravijo z zelo visokimi odmerki vitamina D, in sicer 40.000–300.000 IE dnevno, kar je opisano v Protokolu Coimbra (angl. *Coimbra Protocol*) (39). V tem protokolu se poleg izjemno visokih odmerkov vitamina D dodajajo tudi drugi dodatki, pogoj za zdravljenje pa je dobro sodelovanje bolnika, saj je zaradi izjemno visokih odmerkov potrebno skrbno spremljanje s strani zdravnika in upoštevanje pravil, kot je prepoved uživanja hrane, bogate s kalcijem, kot so sezam, mlečni izdelki in drugo, saj lahko v nasprotnem primeru pride do hiperkalcemije, ki je tudi eden od znakov hipervitaminoze oz. zastrupitve z vitaminom D. Hipervitaminoza se lahko odraža kot kognitivne motnje, apatija, zmedenost, depresija, psihoza, v skrajnih primerih pa tudi kot koma. Med težavami prebavi izstopajo bruhanje, neješčnost in zaprtost, možne pa so tudi motnje srčnega ritma, skrajšan interval QT in dvig spojnice ST. Hipervitaminoza se na ledvicah lahko odraža kot hiperkalcemija, povečano izločanje urina, povečan občutek žeje, dehidracija in ledvična odpoved. Zaradi hiperkalcemije pa obstaja nevarnost tudi za ledvične kamne in obsejalno nalaganje kalcija. Med znanstvenimi objavami je standardiziranih oz. nadzorovanih raziskav malo, tiste, ki so, pa so narejene na osnovi manjših odmerkov do 40.000 IE dnevno in kažejo na to, da vitamin D v odmerkih, manjših kot 40.000 IE dnevno, nima vpliva na potek MS (40). Vpliv višjih oz. izjemno visokih odmerkov (1.000 IE/kg telesne teže/dan) še ni bil raziskan.

Srce in žilje

Pomanjkanje vitamina D so našli pri aterosklerozi, hipertrofiji levega prekata, poslabšanju sladkorne bolezni, arterijski hipertenziji in povišani vrednosti lipidov, vendar pa nadomeščanje vitamina D ni izboljšalo poteka naštetih bolezni (41). Poroča se torej o zmanjševanju tveganja za nastanek bolezni srca in žilja v smislu preventivnega učinka, čeprav so Razzaghi in sodelavci v svoji raziskavi, ko so bolnikom z diabetičnim stopalom dodajali vitamin D, opisovali izboljšanje homeostaze glukoze in povišane vrednosti lipidov (7). Na žilje deluje vitamin D zaščitno, saj ugodno deluje na endotelijsko okvaro, preprečuje preoblikovanje žilja in srčne mišice, znižal pa naj bi tudi arterijsko hipertenzijo (slika 1). Ob nadomeščanju vitamina D se zmanjša tveganje za aterosklerozo, zmanjša pa se tudi odpornost na inzulin in s tem tveganje za nastanek sladkorne bolezni, ki je eden od dejavnikov tveganja za nastanek bolezni srca in žilja (42).

Karcinogeneza

Vitamin D lahko uravnava celoten proces nastanka tumorja, in to od začetka do tvorbe zasevkov ter medsebojnih vplivov med celicami in njihovim mikrookoljem. Uravnava torej proliferacijo, diferenciacijo, apoptozo, avtofagijo, epitelno-mezenhimsko preobrazbo in uravnavanje celičnega mikrookolja, kot je npr. zaviranje rasti žilja (slika 1). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ deluje v smeri diferenciacije in zavira proliferacijo, pomanjkanje pa povezuje tudi z rakom na debelem črevesju, rakom na dojki, jajčnikih in prostati (43, 44). Dodajanje 1α -hidroksiholekalciferola je pri melanomskih celicah *in vitro* in *in vivo* delovalo proti delitvi, in sicer na ravni uravnavanja ključnih nadzornih molekul celičnega cikla. Prav tako so pri bolnikih z melanomom odkrili znižane serumske vrednosti $25(\text{OH})\text{D}$ (8).

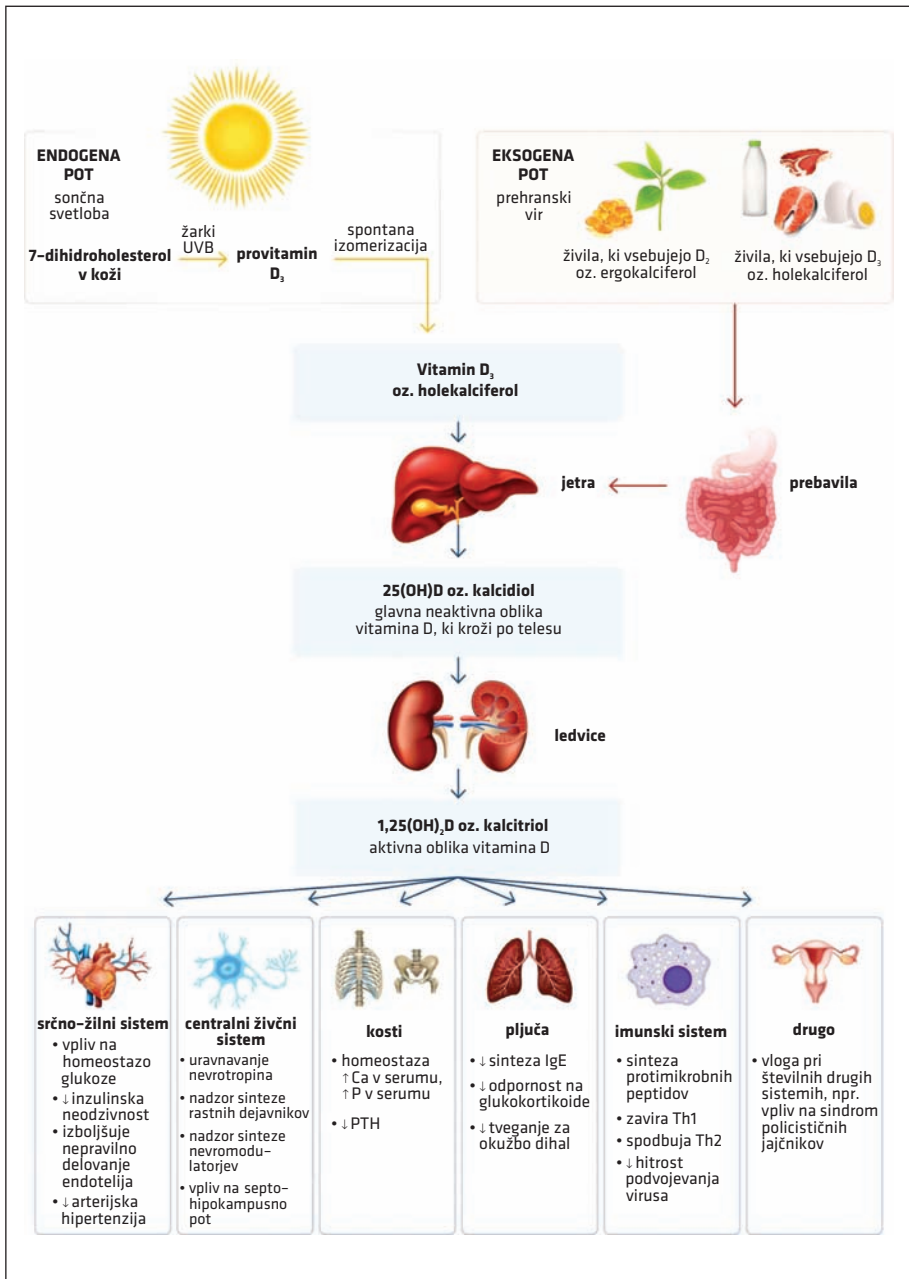
ZAKLJUČEK

V današnjem času ne govorimo več o epidemiji pomanjkanja vitamina D na izolira-

Slika 1. Presnova vitamina D. Glavni vir vitamina D je endogena sinteza vitamina v koži pod vplivom ultravijoličnih žarkov B. Prvi korak v tem procesu je fotokonverzija 7-dehidroholesterol in toplotna izomerizacija v vitamin D_3 . Vitamin D, sintetiziran v koži, nato preide v krvni obtok, vezan na beljakovino, ki veže vitamin D. Del vitamina D, nastalega v koži, se sekvestrira in shranjuje v maščobnem tkivu za kasnejšo uporabo. Proces aktivacije vitamina D vključuje nekaj reakcij hidroksilacije na različnih mestih, ki potekajo v različnih organih. Prva hidroksilacija se dogaja na ogljikovem atomu C-25 v jetrih, pri čemer nastane $25(\text{OH})\text{D}$, ki je glavna oblika vitamina D v krvnem obtoku. Za razliko od $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ima $25(\text{OH})\text{D}$ dolg razpolovni čas – 15 dni in je zato boljši pokazatelj serumske koncentracije vitamina D. Uporablja se kot pokazatelj zaloga vitamina D v telesu. Za presnovo vitamina D v tarčnih tkivih sta ključna dva encima: 1α -hidroksilaza (citokrom P450 27B1), ki katalizira hidroksilacijo $25(\text{OH})\text{D}$ v $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, in 24-hidroksilaza (citokrom P450 24A1), ki katalizira začetno reakcijo presnove $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v manj aktivne presnovke. Druga hidroksilacija se dogaja v ledvičnih proksimalnih tubulih na ogljikovem atomu C-1 zaradi delovanja encima, 1α -hidroksilaze, pri čemer nastane $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Na dinamiko pretvorbe vpliva njegova lastna koncentracija, paratiroidni hormon ter koncentracija kalcija in fosfata v serumu. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ predstavlja najbolj aktivno obliko vitamina D v telesu. Vitamin D, ki se zaužije, v tankem črevesju s pasivno difuzijo preide v enterocite, od koder s hilomikroni po limfi potuje do jeter. Prehrana in dodatki k prehrani so edini vir vitamina D v primeru pomanjkanja sončne svetlobe. Število izdelkov, ki naravno vsebujejo vitamin D, je zelo omejeno. To so večinoma živila živalskega izvora (največ vitamina D_3 je v maslnih ribah, kot so losos in sardine, v ribjih jetrih, rumenjaku, jajcih, mleku in mlečnih izdelkih). Živila rastlinskega izvora vsebujejo vitamin D_2 (večinoma gobe šitake, šampinjoni itd.). Aktivacijska pot vitamina D_2 je podobna kot za vitamin D_3 , vendar ima le 25–30 % biološke aktivnosti vitamina D_3 . Živilskim izdelkom se dodajata tako vitamin D_2 kot vitamin D_3 (največkrat so to kosmiči za zajtrk, mleko, maslo, margarina, pomarančni sok). Prehranski vnos vitamina D je majhen in pokriva le 20 % dnevnih potreb. UVB – ultravijolični žarki B, Ca – kalcij, P – fosfor, PTH – paratiroidni hormon, IgE – imunoglobulini tipa E, Th1 – celice T pomagalke tipa 1, Th2 – celice T pomagalke tipa 2. ►

nih področjih, temveč o pandemiji pomanjkanja vitamina D ne glede na podnebje. Do pomanjkanja je prišlo zaradi več razlogov, ki jih lahko delimo v pet skupin dejavnikov tveganja (4). V najpomembnejšo skupino

dejavnikov tveganja sodi nezadostna izpostavljenost sončni svetlobi, kar je predvsem posledica načina življenja in okolja, ki je vezano na zaprte oz. notranje prostore. Ljudje se vedno manj gibamo na prostem



in smo vedno manj izpostavljeni neposredni sončni svetlobi. Kadar pa smo izpostavljeni sončni svetlobi, nosimo pokrivala in smo zaščiteni s kremo za sončenje. V prvo skupino dejavnikov tveganja spada tudi onesnaženost zraka z delci, ki zmanjšujejo dostop UV-žarkov do kože. V drugo skupino dejavnikov tveganja za pandemijo pomanjkanja vitamina D pa sodi nizka raven UV-sevanja. Dejavniki tveganja v tej skupini so npr. življenje na višjih nadmorskih višinah, zimski čas ali gibanje na prostem izven časovnega obdobja med 10. in 15. uro, ko je UV-sevanje najmočnejše. To časovno obdobje sovpada tudi s povprečnim delovnim časom. V tretjo skupino spadajo fiziološki dejavniki, kot je temneje pigmentirana koža, pri čemer sam pigment zmanjšuje količino UV, ki pride do celic, kjer se odvija pretvorba provitamina D_3 v vitamin D_3 . Težavo predstavljajo tudi malabsorpcijski sindromi, višanje povprečne starosti prebivalstva, sama sinteza pa je okrnjena v primeru ledvične in/ali jetrne odpovedi. V četrto skupino spada nizek vnos vitamina D, ki je, kljub temu da s hrano sicer prejmemo le manjši delež vitamina D, tudi lahko dejavnik tveganja za pandemijo pomanjkanja. V peto skupino dejavnikov tveganja spadajo nekatera zdravila, kot so antiepileptiki, nekateri antibiotiki, anti-retrovirusna zdravila in glukokortikoidi (4).

Glede na pandemijo pomanjkanja vitamina D pri zdravi populaciji vseh starosti se poraja vprašanje o nadomeščanju vita-

mina D, ne le zaradi uravnavanja presnove fosforja, kalcija in kostne gostote, temveč tudi zaradi pomembne vloge vitamina D pri boleznih srca in žilja, nalezljivih, imunskih, presnovnih, degenerativnih in rakavih obolenjih. Referenčne vrednosti, kot jih poznamo oz. uporabljamo danes, so bile postavljene na osnovi odgovora PTH. Se pa koncentracija vitamina D, ki je optimalna za zdravje kosti, lahko razlikuje od tiste, ki je potrebna za ostale funkcionalne potrebe posameznika (presnovne, imunske in potrebe srca in žilja). Posledično je pri vitaminu D še vedno veliko nejasnosti in tako še niso jasno definirane koncentracije, ki pomenijo pomanjkljivo, nezadostno ali optimalno koncentracijo vitamina D v serumu takrat, ko bi želeli vitamin D uporabiti za npr. uravnavanje imunosti ali zaščito srca in živčevja. Tako kot se pojavljajo vprašanja glede ustrezno visokih odmerkov pri MS (Protokol Coimbra), se ta vprašanja porajajo pri marsikateri bolezni, kot so npr. atopijski dermatitis, sindrom PFAPA, SLE, kjer je izboljšanje bolezni ob dodajanju vitamina D dokazano, vendar pa priporočeni odmerki še niso jasno definirani (1, 6, 10). Zaradi velikih razlik v funkcionalnih potrebah po vitaminu D med posamezniki bo treba v prihodnosti ne le raziskati in ugotoviti ciljne vrednosti vitamina D za izboljšanje poteka ali celo preprečitev nastanka posameznih bolezni, temveč tudi opredeliti odmerke vitamina D za največjo možno fiziološko korist pri vsakem posamezniku.

LITERATURA

1. Botelho J, Machado V, Proença L, et al. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1471.
2. Do-Houn K, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 575.
3. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106 (1): 14-29.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153-65.
5. Ashtari F, Toghiani N, Zarkesh-Esfahani SH, et al. High dose vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res*. 2016; 38 (10): 888-92.
6. Bawany F, Beck LA, Järvinen KM. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (3): 860-75.
7. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017; 31 (4): 766-72.
8. Spath L, Ulivieri A, Lavra L, et al. Antiproliferative effects of 1α -OH-vitD₃ in malignant melanoma: Potential therapeutic implications. *Sci Rep*. 2017; 7: 40370.
9. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31 (2): 74-86.
10. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019; 96: 1-13.
11. Uwitonze AM, Murererehe J, Ineza MC, et al. Effects of vitamin D status on oral health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 190-4.
12. Takeuti FAC, Guimaraes FSF, Guimaraes PSF. Applications of vitamin D in sepsis prevention. *Discov Med*. 2018; 25 (140): 291-7.
13. Marik PE, Kory P, Varo J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020; 6: 100041.
14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988.
15. Bikle DD. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc*. 2020; 4 (2): bvx038.
16. Wimalawansa SJ. Biology of Vitamin D. *J Steroids Horm Sci*. 2019; 10 (1): 1-8.
17. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (6): 1618.
18. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, et al. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55 (1): 3-26.
19. Karthaus N, van Spruel AB, Looman MWG, et al. Vitamin D controls murine and human plasmacytoid dendritic cell function. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (5): 1255-64.
20. Karrys A, Rady I, Chamcheu RN, et al. Bioactive dietary VDR ligands regulate genes encoding biomarkers of skin repair that are associated with risk for psoriasis. *Nutrients*. 2018; 10 (2): 174.
21. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166 (2): 91-6.
22. Zhang L, Zhang S, He C, et al. VDR gene polymorphisms and allergic diseases: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020; 49 (1-2): 166-77.
23. Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol* 2002; 118 (1): 11-6.
24. Blay B, Thomas S, Coffey R, et al. Low vitamin D level on admission for burn injury is associated with increased length of stay. *J Burn Care Res*. 2017; 38 (1): e8-13.
25. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47 (4): 508-10.
26. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 9 (9): CD008422.

27. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1656.
28. Worm M, Heine G, Radbruch A. Immunomodulation by vitamin D. *Allergol Select*. 2018; 2 (1): 62-6.
29. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An overview of data from the past 5 years. *Clin Ther*. 2017; 39 (5): 917-29.
30. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: Mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 2018; 153 (5): 1229-39.
31. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (2): 311-7.
32. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988.
33. Združenje endokrinologov Slovenije: Priporočila za nadomeščanje vitamina D3 [internet]. Združenje endokrinologov Slovenije; c2020 [citirano 14 Dec 2020]. Dosegljivo na: <https://endodiab.si/2020/11/02/priporocila-za-nadomescaanje-vitamina-d3/>
34. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1838.
35. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (5): 827-33.
36. Wang XR, Xiao JP, Zhang JJ, et al. Decreased serum/plasma vitamin D levels in SLE patients: A meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018; 24 (37): 4466-73.
37. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, et al. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2663.
38. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: A rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2245.
39. Coimbra Protocol: General Information [internet]. Sao Paulo: Coimbra Protocol; c2017 [citirano 27 Mar 2020]. Dosegljivo na: <https://www.coimbraprotocol.com/the-protocol-1>
40. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: A critical analysis of potentials and threats. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 783.
41. Grübler MR, März W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 259-72.
42. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenko OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter Arkh*. 2018; 90 (9): 144-50.
43. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018; 50 (4): 20.
44. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzua MA, Ciudad-Cabañas MJ, et al. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018; 34 (8): 423-7.

Jasna Klen¹, Jurij Janež²

Wilsonova bolezen – pogled internista in abdominalnega kirurga

Wilson's Disease – The Perspective of An Internist and An Abdominal Surgeon

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna jetrna odpoved, kronična jetrna odpoved, Wilsonova bolezen, kelatorji, presaditev jeter

Wilsonova bolezen ali hepatolentikularna degeneracija je redka bolezen, ki nastane zaradi motnje v metabolizmu bakra in se navadno pojavi med 5. in 35. letom. Klinična slika je zelo pestra. Poleg jetrne odpovedi lahko pričakujemo tudi nevrološke ali nevropsihiatrične motnje. Včasih težko ločimo bolezen od ostalih akutnih oz. kroničnih jetrnih odpovedi, vendar nam je v veliko pomoč izmerjena količina ceruloplazmina v plazmi ali pa baker v 24-urnem urinu. Temeljno zdravljenje so kelatorji in presaditev jeter v primeru akutne odpovedi. V prihodnosti bo treba možnosti in varnost genetskega zdravljenja Wilsonove bolezni še osvetliti.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute liver failure, chronic liver failure, Wilson disease, chelators, liver transplantation

Wilson's disease or hepatolenticular degeneration is a rare disease caused by a disorder of copper metabolism and usually occurs between the ages of 5 and 35. The clinical picture is very diverse, in addition to liver failure, neurological or neuropsychiatric disorders can occur. It is sometimes difficult to distinguish the disease from other acute or chronic hepatic failures, but the measured amount of ceruloplasmin in plasma or copper in 24-hour urine is very helpful. Main therapy is treatment with chelators and transplantation in case of acute liver failure. However, gene therapy still needs to be clarified for use in the future, and current use needs to be further elucidated.

¹ Doc. dr. Jasna Klen, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jasna.klen@gmail.com

² Doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Hepatolentikularna degeneracija ali Wilsonova bolezen (angl. *Wilson's disease*, WD) je redka monogenetska motnja v metabolizmu bakra (Cu), ki se deduje avtosomno recisivno. Vzrok bolezn je mutacija gena *ATP7B* (angl. *copper-transporting ATPase 2*), ki se nahaja na kromosomu 13q14.3 in kodira encim ATP-azo tipa B. Ima 21 eksonov in 20 intronov. Najbolje opredeljen je 5' neprepisan del, kar lahko vidimo na sliki 1. V jetrih je velikost kodirane mRNA 8 kilobaz (kb). Omenjeni gen so odkrili leta 1993 (1).

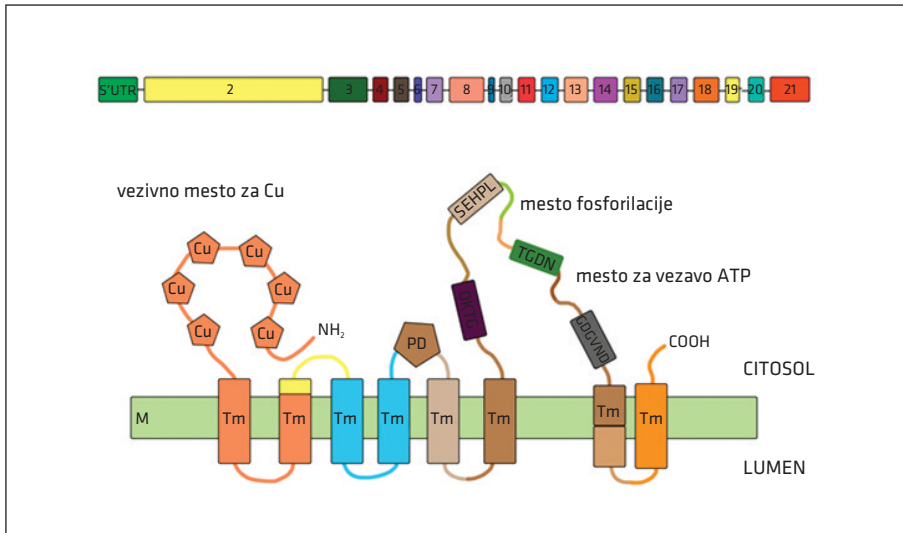
Najpogostejša mutacija v Evropi in Severni Ameriki je p.H1069Q, v Aziji pa p.R778L. Za WD zbolijo homozigoti ali sestavljeni heterozigoti. Trenutno je znanih 995 različnih mutacij, zato je težko postaviti molekularno diagnozo. Pri bolnikih z enakim genotipom se lahko bolezen kaže z različnimi kliničnimi znaki (2). Incidenca WD v Evropi znaša 1 na 30.000 prebivalcev. Prevalenca nosilcev gena pa je 1 na 100 prebivalcev (3). Ker v Sloveniji ni točnega

registra, predvidevamo, da naj bi bilo 10–20 bolnikov z WD (tako otrok kot odraslih), od tega sta dva bolnika potrebovala presaditev jeter.

HOMEOSTAZA IN PATOFIZIOLOGIJA

Fiziološke vloge bakra

Cu je redoks aktivni kovinski ion v sledovih in pomembno mikrohranilo ter služi kot kofaktor esencialnih encimov. Za normalno delovanje ga potrebujemo le v majhnih količinah. Povečano količino Cu najdemo v presnovno bolj aktivnih organih, kot so jetra, ledvice, srce in možgani. Vloga Cu v drugih tkivih je prikazana na sliki 2. Vpleta se v mnoge biološke oz. presnovne poti, kot so celično dihanje (mitohondrijske citokromoksidaze), aktivacija nevroendokrinih peptidov (peptidil- α -monooksigenaza), odstranjevanje prostih radikalov (superoxid dismutaza) v citosolu, pigmentacija (tirozinaza), izgradnja in očistek kateholaminov (dopamin β -monooksigenaza). Znano



Slika 1. Shematski prikaz zgradbe gena *ATP7B* (angl. *copper-transporting ATPase 2*) in domene beljakovine *ATP7B*. *ATP7B* se nahaja v hepatocitih in je večdomenska beljakovina z osmimi transmembranskimi vijačnicami, ki tvorijo tunel, ki s pomočjo hidrolize ATP črpa baker iz citosola v Golgijev aparat. Za poimenovanje zaporedja aminokislavin v beljakovini *ATP7B* se uporablja sistem enočrkovnih oznak. Cu – baker, Tm – transmembranska domena (angl. *transmembrane*), PD – fosfatidna domena (angl. *phosphatase domain*).

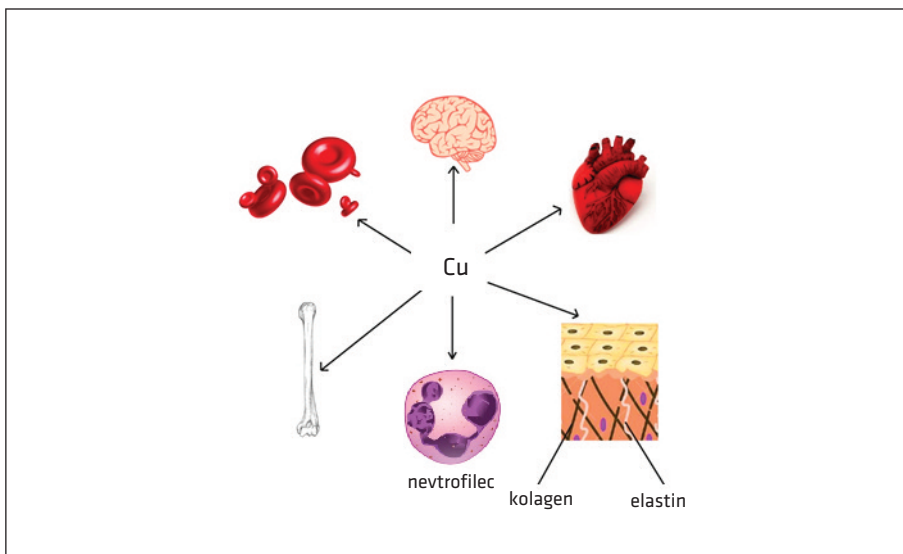
je, da je višek Cu škodljiv, saj katalizira Fentonovo reakcijo, kjer se tvori superoksidni anion. Cu lahko vpliva tudi na vrednosti maščob v krvi (4, 5).

Homeostaza bakra

Cu je element, ki ga telo samo ne more proizvesti in ga zato vnašamo s hrano. Največ ga najdemo v naslednjih živilih: morskih sadežih (školjke), govedini, čokoladi, stročnicah, paradižniku, oreščkih in semenih. Koliko se ga bo vsrkalo v telo, pa je odvisno tudi od starosti, spola ali pa od zdravil, kot so npr. oralni kontraceptivi. Dnevno s hrano zaužijemo približno 0,5–2 mg Cu. Največ bakra se vsrka v želodcu in dvanajstniku, v črevesju pa se na dan vsrka približno 0,6–1,6 mg Cu. Po zaužitju se ga približno 25 % takoj izloči v blato, 50 % pa tvori komplekse z beljakovinami metalotionini, ki se sčasoma

izločijo z blatom (na dan se z blatom izloči 0,5–2 mg Cu). *De novo* vsrkani Cu se preko portalnega obtoka prenese v jetra, kjer se veže na ceruloplazmin (CP) in prenese v krvni obtok za dostavo v različna tkiva. V prebavni trakt se izloči 4,5 mg bakra na dan, in sicer 2 mg v sok trebušne slinavke in 2,5 mg v žolč. Odvečni baker se izloča z žolčem, pri čemer ne vstopa v enterohepatični obtok. Manj kot 5 % Cu kroži v serumu, večinoma vezanega na CP, lahko pa je v prosti obliki. V istem odstotku se izloča z urinom (4, 5).

Homeostazo Cu vzdržuje omrežje beljakovin, ki ga sestavljajo transmembranski prenašalci, citosolni nosilci beljakovin, metalotionini in encimi, ki za delovanje potrebujejo Cu. Pri homeostazi sodelujejo tudi beljakovine, ki ga ne vežejo neposredno, vendar uravnavajo dejavnost vezalcev



Slika 2. Prikaz različnih tkiv, kjer baker opravlja svoje fiziološke funkcije. Baker je zelo pomemben za zamreženje kolagena in elastina. Obe molekuli sta pomembni strukturni beljakovini v zunajceličnem matriksu v različnih vezivnih tkivih. Ustrezne količine bakra potrebujemo tudi za doseganje primerne kostne mase v dolgih kosteh, za normalen razvoj možganov in živčevja ter za delovanje encimov, ki so odvisni od bakra in vključeni v nastanek noradrenalina. Med drugim baker skrbi za elastičnost žil, kar je potrebno za vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka. Krčljivost kardiomiocitov je pogojena z adenozintrifosfatom, ki je odvisen od mitohondrijskega bakra. Baker je ključen za dobro delovanje imunskega sistema, saj skupaj s cinkom deluje baktericidno in patogenom preprečuje znotrajcelično preživetje ter nadaljnji razsoj po telesu. Sodeluje pri presnovi železa (vsrkanje in tvorba hemoglobina). Cu – baker.

oz. prenašalnih beljakovin. Prenášalec Cu 1 (angl. *copper transporter 1*, CTR1) je homotrimer (polipeptid, sestavljen iz treh enakih podenot), ki oblikuje pore, ki delujejo kot ionski kanali in olajšajo transport Cu preko apikalne membrane enterocita. Pred privzemom skozi membrano pa se mora Cu iz hrane v oksidirani obliki (Cu^{2+}) reducirati v Cu^{1+} . CTR1 se nahaja tako v področju apikalne membrane kot tudi v znotrajceličnih vezikularnih predelih.

Zatem se Cu s pomočjo prenašalne beljakovine za Cu, imenovane Atox1 (angl. *antioxidant 1 copper chaperone*) prenese do ATP7A (angl. *copper-transporting ATPase 1*) za privzem s pomočjo Golgijevega aparata (GA). Predvidevajo, da se nekaj Cu prenese tudi s pomočjo beljakovine COX17 (angl. *cytochrome c oxidase copper chaperone*) do citokrom oksidaze v mitohondriju in do superoksid dismutaze (SOD) s pomočjo prenašalne beljakovine za Cu. ATP7A je ključen pri izločanju Cu iz enterocitov. Cu se nato izloči v portalni obtok, kjer je vezan na serumske beljakovine, nato pa ga privzamejo hepatociti, kar je prikazano na sliki 3.

ATP7B sodeluje pri dveh pomembnih fizioloških procesih. ATP7B, ki se nahaja na GA, omogoča vgradnjo Cu v apoceruloplazmin in izločanje iz hepatocita v plazmo ter olajša proces izločanja Cu z žolčem. Neaktivnost ATP7B vodi v porušeno homeostazo Cu in posledično neaktivnost določenih encimov, ki so odvisni od Cu. Mitohondriji so ključni dejavnik za homeostazo Cu, saj so glavno mesto za uporabo Cu. Še vedno pa ni jasno, kako se Cu porazdeli med citosolnimi beljakovinami in beljakovinami, ki vežejo Cu v mitohondrijih.

CP je glikoproteinski plazemski α -globulin, ki nastaja v jetrih. V telesu ima mnogo vlog. Odgovoren je za uravnavanje homeostaze Cu in železa, aktivnost feroksidaze, oksidira organske amine in preprečuje nastanek prostih radikalov. Med okužbo se poveča njegova sinteza in predstavlja beljakovino akutne faze. CP vsebuje šest ato-

mov Cu na molekulo (holoceruloplazmin) ali pa je brez atomov (apoceruloplazmin) (6, 5).

Patofiziologija bakra

Okvarjena presnova Cu lahko privede do prekomernega odlaganja Cu predvsem v hepatocitih in živčnih celicah ter v ledvicah in roženici (1).

Jetra

Jetra so centralni organ za uravnavanje sistemskega ravnovesja Cu, prav tako imajo največjo tkivno izražanje ATP7B, ki je prenašalec Cu. Zato se WD najbolj zgodaj in najpogosteje izraža z jetrno okvaro.

Po zaužitju hrane se največ Cu vsrka v dvanajstniku in zgornjem delu tankega črevesja. Nato vstopa v enterocite, preko katerih se izloča v portalni obtok ter nato privzema v hepatocite. Beljakovina ATP7B je močno izražena v jetrih in pomaga pri vgradnji Cu v novo izgrajen CP in sodeluje tudi pri izločanju odvečnega Cu v žolč z eksocitozo (7). Pri mutaciji gena ATP7B je okvarjen prenos Cu v žolč. To ima za posledico nalaganje Cu v jetrih, posledično se razvije WD (slika 4) (8, 3). Ko je zmogljivost jeter za shranjevanje Cu presežena in so jetrne celice uničene, se Cu sprošča v kri in se nalaga v drugih organih.

Možgani

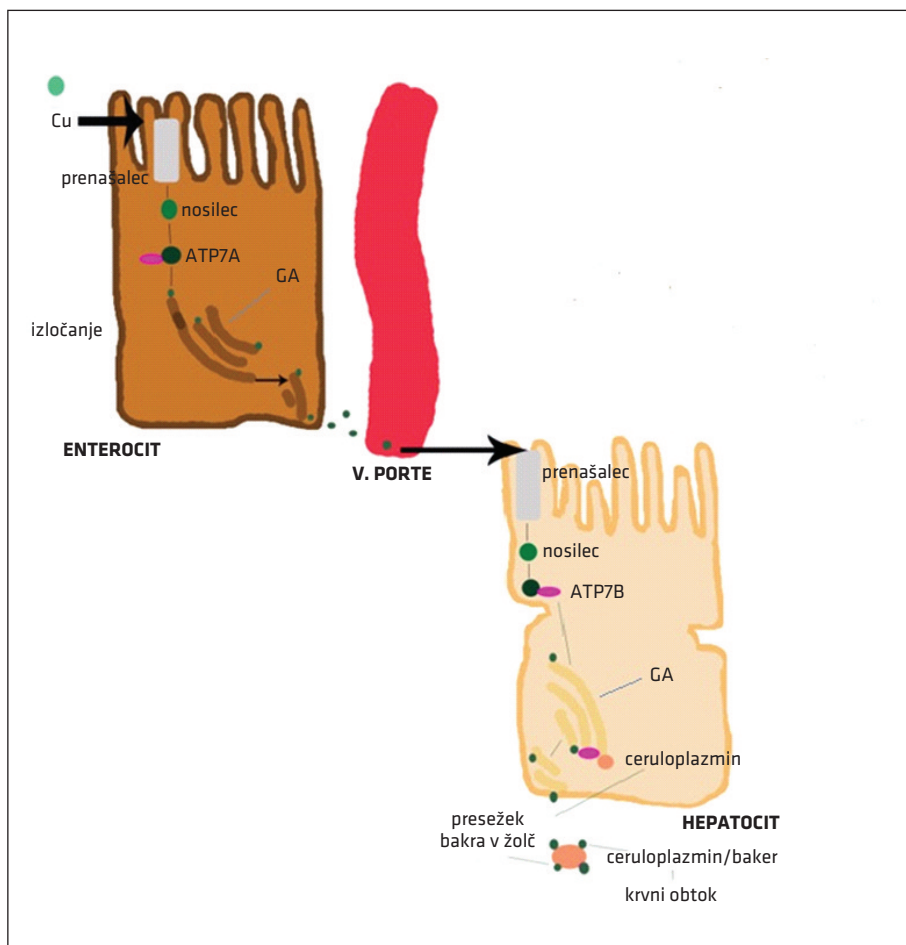
Cu je zelo pomemben element za razvoj in delovanje možganov. Sodeluje pri mnogih fizioloških procesih. Je pomemben kofaktor ali pa sestavni del encimov, ki so vključeni v redoks reakcije. V možgane prispe Cu iz periferije skozi krvno-možgansko pregrado. Znano je, da je v sivi možganovini več Cu. Največ se ga razporedi v črnem jedru (lat. *substantia nigra*) in sinjem jedru (lat. *locus coeruleus*) ter hipokampusu. Ključne celice v patofiziološkem nastanku WD so astrociti, ki so sestavni del krvno-možganske pregrade in zmanjšujejo toksične učinke Cu. Pri presežku Cu se število astrocitov

poveča, pride do celičnega edema le-teh ter nadzorovane izgradnje metalotioninov, ki povečajo zmožnosti skladiščenja Cu v astrocitih. Sčasoma pride do poškodbe astrocitov, nepravilnega delovanja krvno-možganske pregrade, prav tako so prizadeti nevroni in oligodendrociti. Patohistološka slika poškodbe možganov kaže na astroglizo,

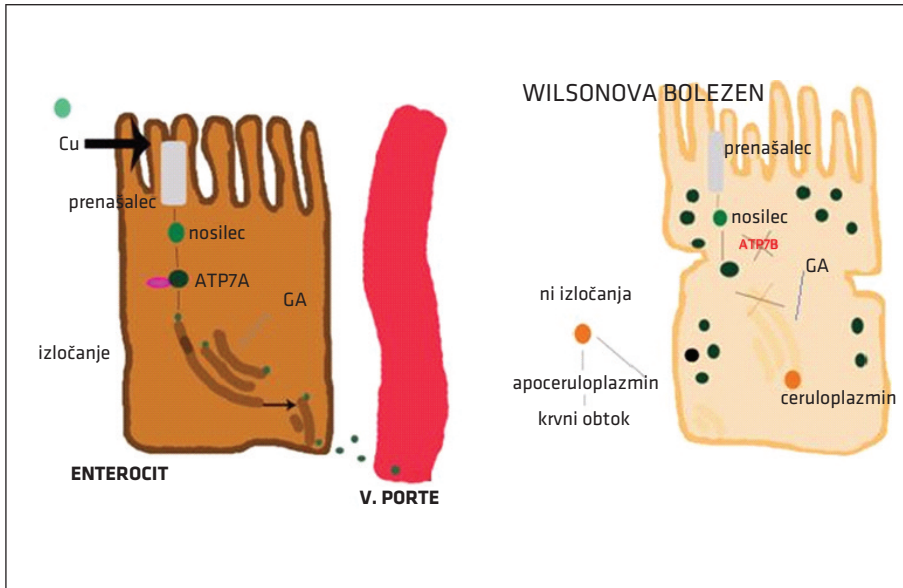
demielinizacijo in nekrozo, najpogosteje v bazalnih ganglijah, talamusu, malih možganih in možganskem deblu (5).

Drugi organi

Ob masivni nekrozi hepatocitov pride do hitrega sproščanja Cu. Posledično se v nekaj dneh izrazito povišajo vrednosti le-tega



Slika 3. Shematski prikaz homeostaze bakra na celični ravni. Prva faza privzema in porazdelitve bakra sestoji iz prenosa bakra iz prebavil v portalni obtok ter privzema v hepatocite. Baker se s pomočjo prenašalca bakra 1 (angl. *copper transporter 1*, CTR1) vsrka iz lumna prebavil v citosol enterocita in se nato s pomočjo prenašalne beljakovine za baker imenovane Atox1 (angl. *antioxidant 1 copper chaperone*) prenese do beljakovine ATP7A na Golgijevem aparatu, ki služi za izločanje bakra iz celice. V portalnem obtoku se baker veže na serumske beljakovine, iz katerih se nato skoraj v celoti prenese v hepatocite, kjer se veže na apoceruloplazmin. V drugi fazi pride do izločanja holoceruloplazmina v kri. Višek bakra se iz hepatocitov izloči v žolč ter se nato iz telesa izloči skupaj z blatom. Cu – baker, ATP7A – angl. *copper-transporting ATPase 1*, ATP7B – angl. *copper-transporting ATPase 2*, GA – Golgijev aparat.



Slika 4. Prikaz patofiziologije Wilsonove bolezni (WD) na celični ravni. Pri WD pride do mutacije gena *ATP7B*, zato se višek bakra kopiči v jetrih ter drugih tkivih. Cu – baker, *ATP7A* – angl. *copper-transporting ATPase 1*, *ATP7B* – angl. *copper-transporting ATPase 2*, GA – Golgijev aparat.

v krvi, kar vodi v nastanek po Coombsu negativne hemolitične anemije. Cu lahko v eritocitih reagira z maščobami membrane ter zavira sulfhidrilno skupino glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in glutation reduktazo. Ti procesi vodijo k oksidativni poškodbi hemoglobina in celičnih membran. Zaradi splenomegalije pa lahko v laboratorijskih izvidih najdemo znižane vrednosti levkocitov in trombocitov.

Nastanek rabdomiolize si lahko razlagamo z zavoro dejavnosti Na^+/K^+ -ATPaze v mišičnih vlaknih s strani Cu. Cu v serumu, ki ni vezan na ceruloplazmin, se filtrira skozi epitelij ledvičnih tubulov in se izloča v urin. Do ledvične odpovedi vodijo prekomerne količine Cu v ledvičnem parenhimu. V primeru okvare skeletnega sistema je najbolj verjetna patofiziološka razlaga nalaganje Cu v hrustancu in sinovialni membrani, ki deluje preko izločanja sklepane tekočine in celic. Do demineralizacije kosti lahko pride tudi zaradi povečanega izločanja kalcija in fosfata z urinom. Zaradi

kronične okvare jeter pride tudi do zmanjšane delovanja osteoblastov.

Znano je, da se Cu nalaga v miokardu. Pri bolnikih lahko pride do pojava aritmij, kot je npr. atrijska fibrilacija, kardiomiopatij in avtonomne disfunkcije. Na ultrazvoku srca lahko najdemo zadebeljen medprekati pretin in zadnjo steno ter povečana prekata. Patohistološka slika miokardne okvare kaže na fibrozo, sklerozo intramiokardnih majhnih žil in fokalno celično vnetno infiltracijo (5).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi se lahko pojavijo v različnih življenjskih obdobjih od 5. do 35. leta starosti, najpogosteje pa pri otrocih in adolescentih. Klinična slika je zelo pestra.

Jetra

V 40 % pride do poškodbe jeter, ki so glavni presnovni in sintetski organ. Jetra prav tako shranjujejo glikogen, železo in Cu. Poškodbe hepatocitov nastopijo kot posledice

dica povečanega oksidativnega stresa. Te spremembe lahko vodijo v fibrozo, cirozo in odpoved jeter. Okvara se po navadi izrazi kot nealkoholna zamaščenost jeter (steatoza ali steatohepatitis) ali pa najdemo le povišane vrednosti aminotransferaz. Prisotnost alela PNPLA3G (angl. *patatin-like phospholipase domain-containing 3*), predvsem GG-genotipa je povezana s steatozo. Včasih pa pri bolnikih naletimo na splenomegalijo kot posledico klinično neprepoznane ciroze s portalno hipertenzijo. WD se lahko kaže tudi kot prehodna zlatenica, ki nastane zaradi hemolize. Klinična slika jetrne odpovedi je zelo pestra in je posledica prepletanja več dejavnikov: genetskih, epigenetskih, hormonskih ter okoljskih.

Bolniki s cirozo so lahko brez kliničnih znakov – to obdobje bolezni imenujemo kompenzirani stadij. Pojavljajo pa se lahko nespecifični simptomi, kot npr. hujšanje, zmanjšan apetit, slabše splošno počutje in hitrejša utrujenost. V obdobju dekompenzacije se pojavijo pajkasti nevusi po koži hrbta in prsnega koša, hematomi zaradi motenj v strjevanju krvi, koža je srbeča in sivkasto-rumene barve. Skozi kožo prosevajo kolateralne vene. Pri telesnem pregledu najdemo skrčenost dlanske aponevroze, eritem. Lahko sta povečani obušesni žlezi. Na trebuhu, ki je žabje oblike zaradi ascitesa, pogosto vidimo popkovno kilo in razmaknitev premih trebušnih mišic (diastaza rektusov). Prav tako lahko otipljemo povečana jetra. Vidni so edemi spodnjih okončin. Pri ženskah zaradi endokrinih motenj nastopi oligo- ali amenoreja, pri moških feminizacija. Kasneje se lahko pojavi hepatična encefalopatija, spontano bakterijsko vnetje trebušnice, krvavitev iz varic požiralnika.

Pri zelo majhnem številu bolnikov lahko bolezen nastopi v obliki akutne jetrne odpovedi. Pomembno je, da ne spregledamo akutne po Coombsu negativne znotrajžilne hemolize, hude koagulopatije, relativno nizke ravni transaminaz (v primerjavi z jetrno

okvaro, povzročeno z zdravili, ali akutnim virusnim hepatitisom), nizke vrednosti alkalne fosfataze, izrazite hiperbilirubinemije in encefalopatije. Poleg tega pa so bazalne vrednosti izločenega Cu v urinu desetkrat večje kot pri večini bolnikov z WD in same po sebi predstavljajo slabo prognozo. V takem primeru pride v poštev nujna presaditev jeter (1, 9).

Nevrološki in psihiatrični simptomi

Prav tako se v 40 % primerov pojavijo težave s strani živčnega sistema, ki v 10–20 % vodijo v nevropsihiatrične težave. Razdelimo jih na distonični sindrom, sindrom ataksije in parkinsonizem. Po navadi se bolezen izrazi s simptomi vseh treh sindromov. Od ekstrapiramidnih znakov so pomembni tremor, horea in rigidna distonija. Najpogostejša oblika tremorja je nereden distonični tremor in je prisoten pri 55 % bolnikov pri postavitvi diagnoze. Viden je na distalnih delih zgornjih okončin in je lahko eno- ali obojestranski. Sčasoma pa je prisoten po celotnem telesu. Nehoteni gibi, ki so podobni tremorju in se imenujejo asteriks (ploskanje kril), se lahko pojavijo pri bolnikih z okvaro jeter, ki razvijejo encefalopatijo. Distonija je lahko fokalna, multifokalna, segmentna ali pa generalizirana in je prisotna pri vsaj tretjini bolnikov. Lahko nastane v področju obraza, žrela, trupa ali na okončinah. Motnji tvorbe govora oz. dizartriji se lahko pridružijo tudi počasni gibi jezika in ustno-obrazna diskinezija, vključujoč t. i. »*risus sardonius*«, ki ga najlažje opišemo kot neželjeno pačenje z odprtimi usti in skrčenjem zgornje ustnice. Pri nekaterih bolnikih je dizartija tako huda, da so nezmožni verbalnega sporazumevanja. V primeru nastanka motenj požiranja bolniki pogosto aspirirajo tekočino in hrano, kar lahko pripelje do pljučnice. Ker so prizadete faze požiranja, so podhranjeni (5).

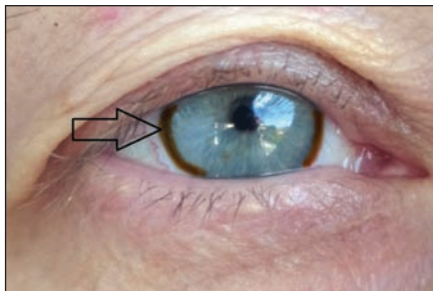
Bolniki imajo tudi simptome Parkinsonove bolezni, ki se lahko pojavijo v visokem odstotku (62 %) in se kažejo kot

upočasnjeno gibanje, oslABLJena obrazna mimika, podrsavajoča hoja in nezmožnost finih gibov. Pozorni moramo biti tudi na nezmožnost hoje peta-prsti in na tremor pri gibanju. Del klinične slike pa sestavljajo živahni refleksi, ki jih lahko uvrstimo v skupino piramidnih znakov. Vsekakor pa bolniki nimajo motene senzoričke. Pozorni moramo biti na pojav krčev, ki so predvsem generalizirani, migreno ter nespečnost (5).

Psihiatrične motnje nastopijo tako pri bolnikih, ki se že zdravijo, kot tudi pri tistih, ki se še ne. Katatonija, ki je psihomotorični sindrom in, kar je zelo pomembno, ni podtip shizofrenije, se lahko pojavi kot prvi znak WD. Pri 20 % bolnikov se lahko pojavijo vedenjske motnje v smislu razdražljivosti ali pa impulzivnosti (10). Pri mlajših bolnikih moramo pri pojavu depresije, nevroze, psihoze (redke), spremembe osebnosti vedno pomisliti tudi na WD (11). Depresivni bolniki so v velikem odstotku nagnjeni k samomorilnosti. Depresija ne nastane samo zaradi vedenja o kronični bolezni, temveč tudi zaradi nevroloških sprememb. Približno 18 % bolnikov ima bipolarno motnjo, ki je pogostejša pri WD kot pri zdravi populaciji istega spola in starosti. Seveda pa lahko tako pri simptomatskih kot asimptomatskih bolnikih naletimo na motnje pozornosti. Kognitivni upad je po navadi prisoten pri bolnikih z napredovalo, nezdravljeno WD, vsekakor pa imajo le-ti ohranjeno verbalno inteligenco in epizodični spomin (5).

Oklo

Kayser-Fleischerjevi (KF) obroči so sicer zelo patognomonični za WD, vendar se lahko pojavijo tudi pri primarni biliarni cirozi ali pa holestazi. Obroči so rjavkaste barve in se nahajajo okoli šarenice zaradi kopičenja Cu v Descemetovi membrani roženice, predvsem v zgornjem in spodnjem polu (slika 5). V 95 % so prisotni pri bolnikih s psihiatričnimi ali nevrološkimi simptomi, v 55–65 % pa pri jetrni okvari (12).



Slika 5. Kayser-Fleischerjev obroč.

Drugi organski sistemi

WD se lahko izraža tudi v drugih organskih sistemih. V primeru ledvične okvare se lahko pojavijo hematurija, aminoacidurija, renalna tubularna acidoza in nefrolitiaz. S strani skeletno-mišičnega sistema se lahko kažejo težave kot osteoporozo, osteomalacija, osteoartritis, hondrokalcinoza, artralgijska in mialgijska. Zelo redko se pojavijo motnje ritma ali pa se razvije kardiomiopatija (13). Razjede v želodcu in dvanajstniku ter gastropatija so pogosti pri WD. V eni od raziskav so ugotovili 65,2-odstotno pojavnost gastropatij (14).

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI IN POTRDIČEV DIAGNOZE

Pri sumu na WD se odvzame kri za CP in določi bazalno 24-urno izločanje Cu v urin. Nizka vrednost serumskega CP (< 10 mg/dl ali < 100 mg/l) je značilna za WD, vendar so vrednosti lahko tudi normalne ali skoraj normalne. Rastopina CP je modra, v primeru povišanih vrednosti v serumu pa dobi zelenkast odtenek. Redko se poslužujemo biopsije jeter, saj gre za invaziven poseg. Na ta način lahko merimo parenhimsko količino Cu. Na drugi strani histološka slika ni patognomonična, vendar lahko opredeli stopnjo bolezni (1). V primeru prizadetosti jeter in nevropsihiatričnih simptomov lahko takrat, ko najdemo KF obroč in znižano koncentracijo CP (< 0,2 g/l) ter zvišan Cu v 24-urnem urinu, zagotovo potrdimo diagnozo. Biopsijo jeter s kvantifikacijo vsebnosti Cu v jetrnem

tkivu naredimo, ko imamo KF obroč in CP nižji ali višji od 0,2 g/l ter ob tem normalen ali zvišan Cu v 24-urnem urinu. Prav tako pa je biopsija zaželena v primeru, ko ne najdemo KF obroča, v laboratorijskih najdbah pa so vrednosti CP nižje od 0,2 g/l in je Cu v 24-urnem urinu zvišan. Če izmerimo več kot 250 µg/g suhe teže Cu, je diagnoza potrjena. Če je Cu pod 50 µg/g, pa je diagnoza izključena. V primeru, da je rezultat med obema omenjenima vrednostma, je potreben odvzem krvi za genetsko testiranje, ki je z leti vse bolj zanesljivo (13). S pomočjo teh vrednosti je možno izračunati točke po leipziški diagnostični lestvici (15). Če bolnik doseže več kot štiri točke, obstaja velika verjetnost, da ima WD.

Pri Wilsonovi bolezni lahko najdemo pozitivna protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. *antinuclear antibody*, ANA) in proti gladkim mišicam (angl. *anti-smooth muscle antibody*, ASMA) ter povišano raven imunoglobulinov G.

Pri bolnikih s sumom na WD je treba opraviti natančen nevrološki pregled. Vsekakor pa je treba narediti slikovno diagnostiko, torej CT- ali MR-slikanje glave. Na MR-sliki je najpogostejša in najbolj tipična najdba hiperintenzivnost globus palidusa, striatuma in možganskega debla, predvsem pri T2-poudarjenem slikanju. Najbolj značilna je sprememba imenovana »obraz velike pande«, v predelu srednjih možganov, manj pogosta pa je »majhna panda« v predelu ponsa. Razpršena atrofija se razvije pri najtežjih primerih v subkortikalnih predelih in v možganskem deblu. Priročen je transkranialni UZ, kjer najdemo hiperhogenost v lentikularnem jedru. Poleg špranjske svetilke lahko za ugotavljanje depozitov Cu v očesu uporabimo tudi optično koherentno tomografijo (angl. *optical coherence tomography*, OCT). Obe sta ustaljeni diagnostični metodi v oftalmologiji. Najnovejše raziskave kažejo, da lahko pride v sklopu WD tudi do poškodbe očesnega živca in mrežnice (5).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja WD je odstranitev nakopičenega Cu iz tkiv in zaščita pred ponovnim nalaganjem. Zagotovo pa je zdravljenje dosmrtno. Trenutno so na voljo dieta, zdravila in presaditev jeter.

Dieta

Kljub dolgoletnim raziskovalnim naporom so mnenja glede diete brez vsebnosti Cu deljena. Omenjena dieta lahko predstavlja breme za bolnike, prav tako pa lahko vodi v podhranjenost (16). Priporočljiv dnevni vnos Cu je 0,9 mg. V prvem letu zdravljenja se morajo bolniki izogibati hrani z visoko vsebnostjo Cu. Dieto vedno kombiniramo z zdravili, na ta način lahko odložimo začetek bolezni in nadzorujemo napredovanje. Vedno je potreben posvet z dietetikom, posebej pri vegetarijancih. Bolnike je treba opozoriti, naj se izogibajo pitju vode iz vodovoda, sestavljenega iz bakrenih cevi, ali uživanju hrane iz bakrenega posodja.

Znano je, da imajo bolniki z WD nizke vrednosti vitamina E v serumu in jetrih. Vitamin E, ki je antioksidant, se lahko uporablja kot dodatek k zdravljenju, čeprav kakovostnih raziskav, ki bi to proučevale, še ni bilo (17).

Zdravila

V uporabi so kelatorji. To so snovi, ki glede na svojo strukturo selektivno vežejo kovinske katione in tako oblikujejo stabilno strukturo, podobno obroču. Trenutno razpolagamo z zdraviloma D-penicilamin in trientin hidroklorid. Znana pa sta še dimerkaptosukcinin in tetrahiomolibdat.

D-penicilamin je dimetiliran cistein, ki odstranjuje višek Cu iz tkiv, in sicer z izločanjem z urinom. Vendar pa se lahko nevrološki simptomi poslabšajo, saj se ob takem zdravljenju lahko poviša količina Cu v možganih (18). V dveh do šestih mesecih lahko pričakujemo izboljšanje delovanja jeter in kliničnih znakov. S podaljšanim zdravljenjem se lahko fibroza in ciroza do neke mere

izboljšata. Da se izognemo neželenim učinkom, začnemo zdravljenje z nižjimi odmerki, in sicer 125–250 mg na dan z zvišanjem do maksimalnega odmerka 1.000–1.500 mg na dan, razdeljenega na dva do štiri odmerke. Vzdrževalni odmerek je lahko 15 mg/kg. Ko zvišamo odmerek, se poveča količina Cu v urinu. Vedno moramo biti pozorni na redne kontrole celotne krvne slike, analize urina in serumskega kreatinina, in sicer po prvem tednu zdravljenja, nato tri mesece zaporedoma, zatem na tri mesece do tarčnih vrednosti, ob uravnoteženju zdravljenja pa dvakrat letno.

Zdravilo ima številne neželene učinke. Tako kot pri vseh zdravilih lahko nastopijo alergijska reakcija, težave s strani gastrointestinalnega trakta – kot so bolečina v trebuhu, izguba apetita, driska, zmanjšana zmožnost okušanja –, različne okužbe, bolečine v sklepih, oteženo dihanje, krvavitve, hematomi, glivične okužbe v ustni votlini, nepojasnjena utrujenost in težave s kožo. Lahko se pojavijo tudi simptomi, podobni lupusu, Wegenerjevi granulomatozi ali miasteniji gravis (18).

Tudi trientin je kelator, vendar pa imamo malo podatkov glede farmakokinetike. Raziskava iz leta 2018 je pokazala, da je farmakokinetika pri zdravi populaciji in pri obolelih z WD pravzaprav enaka. Črevesno vsrkavanje se zgodi transcelularno, v analogni smeri fizioloških poliaminov, kot je spermin, s t. i. spermin-kompetitivnim inhibitorjem trientin privzemom. Torej na biološko razpoložljivost trientina vpliva spremenljiva koncentracija fizioloških poliaminov v prebavilih, ki se zvišajo s hranjenjem. Trientin bo vezal Cu, ki je v prebavilih, in tvoril kompleks, ki se slabo absorbira in se zato izloča v blato. Bolnikom se svetuje, da vzamejo zdravilo 30 minut pred obrokom. Učinkovit je pri bolnikih, ki ne prenašajo penicilamina, in pri primarnem zdravljenju dekompenzirane jetrne bolezni. Ima manj neželenih učinkov. Začetni odmerek je 20 mg/kg na dan (250 mg), razdeljeno na dva do tri odmer-

ke na dan. Tudi pri trientinu lahko opazimo poslabšanje nevrološke simptomatike, vendar manj pogosto kot pri penicilaminu. Od neželenih učinkov se lahko pojavljajo: hemoragični gastritis, izguba okusa, urtikarija, vnetje črevesja ali dvanajstnika. Ker zdravilo vpliva na mitohondrijsko presnovo železa, se lahko pojavi sideropenična anemija (19).

Pri zdravljenju pa si lahko pomagamo s cinkovimi solmi (po navadi sulfat, acetat in glukonat). Le-te delujejo tako, da se vpletajo v privzem Cu iz prebavil s spodbujanjem metalotionina, ki kelira Cu in na ta način preprečuje vsrkavanje preko enterocitov ter omogoča izločanje z blatom. Priporočeni odmerek je 150 mg na dan, razdeljeno na tri odmerke. Na srečo ima malo neželenih učinkov, pojavi se lahko draženje želodca, občasno tudi poslabšanje delovanja jeter (3).

Gensko zdravljenje

V zadnjem času so naredili velik korak tudi v nadomestnem genskem zdravljenju. Z razvojem sistema gruče enakomerno prekinjenih kratkih palindromnih ponovitev (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, CRISPR) in podobnimi metodami lahko urejamo genom, sedaj tudi *in vivo*. Še vedno je prezgodaj ugibati, ali bi bila omenjena metoda uporabna pri bolnikih z WD. Vendar pa bi lahko pri osebah, ki imajo monogenetsko avtosomno recesivno bolezen, gensko popravili vsaj enega od okvarjenih alelov in morda tako ozdravili bolezen (20).

Presaditev jeter

Ena od možnosti zdravljenja WD je presaditev jeter. Indikacije za presaditev pri WD še vedno niso povsem jasne. Zagotovo se čimprejšnje presaditve jeter poslužimo v primeru akutne jetrne odpovedi v sklopu WD, sicer je smrtnost pri teh bolnikih 100-odstotna. Presaditev jeter pride v poštev pri kronični okvari jeter, ki se postopno poslabšuje in vodi v jetrno cirozo ter portalno

hipertenzijo, kljub ustreznemu farmakološkemu zdravljenju. Za presaditev jeter se lahko odločimo tudi, kadar se nevrološki status hitro poslabšuje kljub učinkovitosti kelatorjev ali vezalcev, čeprav je ta indikacija še vedno tema številnih razprav in še ni dokončno dorečena. Različni avtorji poročajo o svojih bolnikih z WD, pri katerih so kljub ohranjenemu delovanju jeter napravili presaditev zaradi napredujočega slabšanja nevrološkega stanja. Le-ta naj bi se znatno izboljšal pri večini bolnikov (tudi do 90 %) (20).

ZAKLJUČEK

Ko naletimo na bolnika z akutno ali kronično okvaro jeter, je pomembno, da pomislimo na WD, čeprav je bolezen redka. Ker se bolezen sprva mnogokrat izrazi z nevro-

loškimi znaki, bi bilo smiselno tesno sodelovanje z nevrologi. Prav tako bi v prihodnje potrebovali center, kjer bi imeli možnost zdraviti redke bolezni na enem mestu, kar bi veljalo tako za odraslo kot tudi pediatrično populacijo. Na ta način bi imeli boljše nadzor nad omenjenimi boleznimi, v prihodnosti bi lahko uporabljali boljše metode zdravljenja. Najprej pa bi morali vzpostaviti register, ki ga trenutno v Sloveniji nimamo. Vemo pa, da je bila presaditev jeter v zadnjih letih opravljena pri le dveh odraslih osebah z WD zaradi akutne jetrne odpovedi.

ZAHVALA

Avtorja se najlepše zahvaljujeva oblikovalcema slik, Juretu Klenu, ing. fotografije, in Marku Kolencu.

LITERATURA

1. Roberts EA. Update on the diagnosis and management of Wilson disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20 (12): 56.
2. Sánchez-Monteaigudo A, Álvarez-Saucó M, Sastre I, et al. Genetics of Wilson disease and Wilson-like phenotype in a clinical series from eastern Spain. *Clin Genet.* 2020; 97 (5): 758–63.
3. Kelly C, Pericleous M. Wilson disease: More than meets the eye. *Postgrad Med.* 2018; 94 (1112): 335–47.
4. Polishchuk EV, Concilli M, Iacobacci S, et al. Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Dev Cell.* 2014; 29 (6): 686–700.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 21.
6. Wang B, Wang XP. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases? *Curr Neuropharmacol.* 2019; 17 (6): 539–49.
7. Lutsenko S. Human copper homeostasis: A network of interconnected pathways. *Curr Opin Chem Biol.* 2010; 14 (2): 211–7.
8. Tang N, Sandahl TD, Ott P, et al. Computing the pathogenicity of Wilson's disease ATP7B mutations: Implications for disease prevalence. *J Chem Inf Model.* 2019; 59 (12): 5230–43.
9. Ahmed A, Keeffe EB. Liver chemistry and function tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; c2016. p. 1243–53.
10. Braga CM, Pina I de F, Cantilino A et al. Catatonia- not only a schizophrenia subtype: A case report of Wilson's disease. *Braz J Psychiatry.* 2019. 41 (5): 460–2.
11. Kułak-Bejda A, Waszkiewicz N, Galińska-Skok B, et al. Primarily depression manifestation of Wilson's disease – case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 190: 105651.
12. Low QJ, Siaw C, Lee RA, et al. Kayser-Fleischer rings and Wilson's disease. *QJM.* 2020; 113 (9): 693–4.
13. Štabuc B. Bolezni prebavil. In: Košnik M, Štajer D. *Interna knjiga.* Ljubljana: Buča; 2018. p. 668–71.
14. Antczak-Kowalska M, Członkowska A, Litwin T, et al. Gastropathy in patients with Wilson disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020; 55 (1): 14–7.
15. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 171–180.
16. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 72 (3): 326–31.
17. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology.* 2008; 47: 2089–111.
18. Baldari S, Di Rocco G, Toietta G. Current biomedical use of copper chelation therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 1069.
19. Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, et al. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J of Clin Pharmacol.* 2018; 74 (6): 731–6.
20. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol.* 2012; 4 (1): 5–10.

Prispelo 10. 9. 2020

Rebeka Mukenauer^{1*}, Lara Medved^{2*}, Petra Hrast^{3*}, Nada Rotovnik Kozjek^{4*}

Klinični znaki pomanjkanja vitamina B12 pri vegetarijanskih in veganskih dietah

Clinical Signs of Vitamin B12 Deficiency in Vegetarian and Vegan Diets

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin B12, pomanjkanje, vegetarijanstvo, veganstvo, klinični primer, subakutna kombinirana degeneracija hrbtenjače, prehranska dopolnila

Prevalenca in vpliv pomanjkanja vitamina B12 se skozi življenjska obdobja spreminjata in najbolj ogrožata razvoj zarodka, starostnike in posameznike z različnimi izločevalnimi prehranskimi strategijami, predvsem vegetarijance in vegane. Specifični načini prehranjevanja so poleg staranja najpogostejši dejavnik, ki doprinese k razvoju kliničnih stanj, povezanih s pomanjkanjem vitamina B12. V prispevku na osnovi kliničnega primera razpravljamo o vplivu pomanjkanja vitamina B12 pri veganskem načinu prehranjevanja. Pomanjkanje vitamina B12 povzroča spremembe celične presnove in pripomore k funkcionalnemu opešanju in razvoju bolezenskih stanj, povezanih s staranjem. Prepoznan je vpliv na kognitivno popuščanje, razvoj srčno-žilnih bolezni, bolezni kosti, krvi in živčnega sistema. Danes je vodilni razlog za hipovitaminozo B12 v malabsorpciji vitamina iz prebavil. Zaloge vitamina B12 se nahajajo v jetrih in po prekinitvi vnosa zadostujejo za približno tri do šest let. Po tem obdobju se pojavi pomanjkanje, ki se lahko odraža celo kot degeneracija hrbtenjače ali pancitopenija. Zaradi tega je izredno pomembna pravočasna prepoznavna stanja pomanjkanja in primerno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin B12, deficiency, vegetarianism, veganism, clinical case, subacute combined degeneration of the spinal cord, dietary supplements

The prevalence and impact of vitamin B12 deficiency change through different life stages. Vitamin B12 deficiency is most dangerous for embryonic development, for elderly people, and individuals with different nutritional strategies, especially vegetarians and vegans. In addition to aging, specific nutritional habits are the most common factor, which increases the risk of developing clinical conditions associated with a lack of vitamin B12. In this article, we discuss the impact of vitamin B12 deficiency in a vegan diet based on

¹ Rebeka Mukenauer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; gregorc.rebeka@gmail.com

² Lara Medved, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Petra Hrast, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

a clinical case. A low intake of vitamin B12 causes changes in cellular metabolism and leads to functional weakening and the development of medical conditions associated with aging. The most commonly recognized are the impact on cognitive decline, the development of cardiovascular diseases, bone diseases, hematologic diseases and neurological disorders. Nowadays, the most common cause of vitamin B12 hypovitaminosis is the food-bound vitamin malabsorption in individuals. The amount of cobalamin stored in the liver is sufficient for approximately three to six years after dietary intake has been cut off. After that period, the deficit can appear as a degeneration of the spinal cord or pancytopenia. Vitamin B12 deficiency requires consistent diagnostics and adequate medical treatment.

UVOD

Prevalenca in vpliv pomanjkanja vitamina B12 se spreminjata skozi življenjska obdobja. Med najbolj ogrožene populacije spada starostniki in nosečnice (1–3). Pomanjkanje vitamina B12 negativno vpliva na razvoj nevrnalne cevi in pripomore k razvoju prirojene okvare. Ker k pomanjkanju vitamina B12 ključno doprinese starostno popuščanje delovanja prebavil, so specifični načini prehranjevanja tako, poleg staranja, najpogostejši dejavnik, ki doprinese k razvoju kliničnih stanj, povezanih s pomanjkanjem vitamina B12 (4). Med sodobnimi trendi prehranjevanja se vse bolj povečuje delež vegetarijancev in veganov oz. ljudi, ki se odločijo iz svoje prehrane popolnoma izključiti izdelke živalskega izvora. Vzroki, ki jih za ta način prehranjevanja navajajo, so različni, od etičnih do ekoloških, mnogi posamezniki v ospredje postavljajo tudi skrb za lastno zdravje. Kljub temu da ima omenjen način prehranjevanja lahko potencialne koristi za zdravje posameznika, je nujno zavedanje, da je ob uvajanju sprememb na področju prehrane potrebna zadostna mera znanja. Le na ta način lahko namreč nadomestimo potencialno zdravje ogrožajoča pomanjkanja in se jim učinkovito izognemo. Pomanjkanje vitamina B12 povzroča spremembe celične presnove in pripomore k funkcionalnemu opešanju in razvoju bolezenskih stanj, povezanih s staranjem. Prepoznan je vpliv na kognitivno popuščanje, razvoj srčno-žilnih bolezni in bolezni kosti, krvi in živčnega sistema (5).

BIOKEMIJA IN FIZIOLOGIJA VITAMINA B12

Izraz vitamin B12 predstavlja skupino vodotopnih mikrohranil oz. oblik vitamina, ki jih človeško telo ni sposobno izgraditi. Ta skupina kobaltovih spojin ali kobalaminov vsebuje planarni obroč, v katerega je vezan posamezen kobaltov atom. Kobalt predstavlja funkcionalni del vitamina B12 in deluje kot encimski kofaktor v presnovnih reakcijah, ki jih katalizira ta vitamin (4). Vitamin B12 spada med esencialna mikrohranila, tako da je nujno uživanje zadostnega vnosa s hrano (dnevno vsaj 3 µg). Najdemo ga v hrani živalskega izvora, kot so rdeče meso, drobovina, ribe, jajca in mlečni izdelki (6–9). V 100 g kravjega mleka se nahaja 0,4–0,5 µg vitamina B12, 100 g drugih mlečnih izdelkov vsebuje 3,6–4,2 µg, 100 g jajc pa 1,1–2,5 µg vitamina B12. Če upoštevamo še izgube med kuhanjem in absorpcijsko vrednost, te količine niso zadostne za zagotovitev priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12. Najvišja tolerirana količina, zaužita s hrano ali prehranskimi dodatki, še ni bila določena, saj še ni zadostnih podatkov o toksičnosti tega vitamina (5).

Vitamin B12 se zaradi kislega pH v želodcu sprosti iz zaužite hrane in se z želodčno vezavno beljakovino R poveže v kompleks. Po vstopu v dvanajstnik se ta kompleks prebavi, vitamin B12 pa se veže na intrinzični dejavnik, 50 kDa velik glikoprotein, ki nastaja v parietalnih celicah želodca in deluje kot prenašalna beljakovina za trans-

port vitamina B12 v celico. Novonastali kompleks nato potuje do distalnega ileuma, kjer se veže na receptorje na sluznici in se z receptorsko endocitozo privzame v mukozne celice ileuma. Znotraj celice se intrinzični faktor razgradi, vitamin B12 pa se veže na transportno beljakovino transkobalamin II, kompleks vitamina B12 in transkobalamina II pa nato vstopi v krvni obtok. Kompleks prevzamejo jetrne celice, celice kostnega mozga in drugih organov; razpolovni čas zaradi hitrega privzema znaša približno eno uro. V citosolu celice je vitamin B12 kot kofaktor udeležen v pretvorbi homocisteina v metionin, v mitohondrijih celice pa vitamin B12 sodeluje v pretvorbi metilmalonil-CoA v sukcinil-CoA. Po vstopu v celice se vitamin B12 shranjuje v jetrih, kjer sta shranjena približno 2 mg vitamina B12, še 2 mg pa se nahajata drugje v telesu (7–10).

Cianokobalamin je sintetična oblika vitamina B12 in ga najpogosteje najdemo v prehranskih dopolnilih in z vitaminom B12 obogatenih živilih. Biološko aktivni obliki vitamina B12, metilkobalamin in deoksiadenozilkobalamin, pa sta tesno vpleteni v celično presnovo in v telesu sodelujeta kot kofaktorja pri izgradnji DNA, maščobnih kislin in mielina. Metilkobalamin je kofaktor encima metionin sintaza, ki je potreben za pretvorbo homocisteina v metionin. Disfunkcija reakcij metilacije je vpletena v pomanjkljivo celično izgradnjo številnih drugih biološko aktivnih skupin, ki igrajo pomembno vlogo v uravnavanju izražanja genov in delovanju beljakovin. V sklopu teh reakcij pride tudi do pretvorbe metil-tetrahidrofolata (metil-THF) v tetrahidrofolat (THF), ki je potreben za izgradnjo pirimidinov. Pri pomanjkanju vitamina B12 se homocistein ne more pretvoriti v metionin, torej se tudi metil-THF ne more pretvoriti v THF, kar vodi v kopičenje homocisteina. Posledice so zmanjšana tvorba pirimidinov in upočasnjena izgradnja DNA, kar vodi

v megaloblastno anemijo. Hiperhomocisteinemija je dejavnik tveganja za arterijsko in vensko trombozo. Zmanjšana izgradnja metionina vodi v pomanjkanje holina, zaradi česar je motena presnova nevronov v perifernem in osrednjem živčnem sistemu. Adenozilkobalamin je kofaktor encima metilmalonil-koencim A (CoA) mutaza, ki pretvori metilmalonil-CoA v sukcinil-CoA. Pri pomanjkanju vitamina B12 torej pride do kopičenja metilmalonil-CoA, kar spremeni izgradnjo maščobnih kislin v živčnih celicah. To vodi v nastanek nefizioloških maščobnih kislin, ki se vgrajujejo v maščobe celičnih membran, kar privede do demielinizacije in propada aksonov perifernega in osrednjega živčnega sistema (7, 9, 11–13).

Vitamin B12 je vključen tudi v izgradnjo živčnih prenašalcev (dopamin, serotonin), zato njegovo pomanjkanje, skupaj z visokimi koncentracijami homocisteina, vodi v razvoj psihiatričnih simptomov. Homocistein je namreč v visokih koncentracijah toksičen za nevrone, saj prekomerno aktivira receptorje N-metil-D-aspartata (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDA-receptor) (7, 9, 11–13).

Zaradi ključne vloge v celični presnovi tako pomanjkanje vitamina B12 vodi do presnovnih motenj, ki s starostjo doprinejo k razvoju kognitivnega popuščanja, razvoju srčno-žilnih obolenj, boleznih kosti, krvi in živčnega sistema. Pomanjkanje vitamina B12 se pokaže šele po izpraznitvi vseh telesnih zalog, tj. od tri do šest let po prekinitvi vnosa ali absorpcije (6–11).

Pomanjkanje vitamina B12 se lahko pojavi zaradi različnih vzrokov (tabela 1).

Diagnostika pomanjkanja vitamina B12 – Schillingov test

Schillingov test opravljamo pri bolnikih, pri katerih je prisotno pomanjkanje vitamina B12. S tem želimo oceniti, ali je to posledica pomanjkanja intrinzičnega dejavnika.

Tabela 1. Vzroki za pomanjkanje vitamina B12 (7, 9, 10).

Vzroki	Primeri
Avtoimunski vzroki	perniciозна anemija ^a , Sjögrenov sindrom
Nizek vnos vitamina B12	vegani, vegetarijanci, alkoholiki, starejši ljudje
Operacija	pri pacientih po gastrektomiji ali resekciji črevesja
Malabsorpcija	atrofični gastritis, s <i>Helicobacter Pylori</i> povezan gastritis, Chronova bolezen, celiakija ^b , aklorhidrija, kronična pankreatična eksokrina insuficienca, razrast bakterij v tankem črevesju
Zdravila	oralni kontraceptivi, metformin, inhibitorji protonske črpalke, zaviralci histaminskega H2-receptorja, hormonska nadomestna terapija
Genetski vzroki	pomanjkanje transkobalamina II
Drugi vzroki	nosečnost, okužba gastrointestinalnega trakta s paraziti

^a Posledica pojavnosti avtoprotiteles, ki so usmerjena proti parietalnim celicam želodca. Pomanjkanje intrinzičnega faktorja vodi v zmanjšano absorpcijo vitamina B12 v distalnem ileumu.

^b Vnetje črevesne stene vodi v moten privzem vitamina B12 v celice.

Test je sestavljen iz štirih delov:

- Schillingov test 1: Bolnik zaužije radioaktivno označen vitamin B12, temu po eni do šestih urah sledi še injekcija neoznačenega vitamina B12 v mišico. Nato merimo odstotek radioaktivno označenega vitamina B12 v zbranem 24-urnem urinu. Ta odstotek je normalno večji od 9 % vnese-ne količine. Pri bolniku z normalnim delovanjem ledvic nižja vrednost izločanja (pod 5 % vnese-ne količine) kaže na zmanjšano absorpcijo vitamina B12 v črevesju.
- Schillingov test 2: Opravimo ga v primeru zmanjšane vrednosti izločanja. Ponovimo Schillingov test 1, tokrat z radioaktivno označenim vitaminom B12, vezanim na prašičji intrinzični dejavnik. Če se predhodno zmanjšano izločanje sedaj izboljša, je pomanjkanje vitamina B12 posledica pomanjkanja intrinzičnega dejavnika pri bolniku.
- Schillingov test 3: Test ponovimo po dvotedenskem zdravljenju z antibiotiki. Če je izločanje sedaj izboljšano, je vzrok za slabo absorpcijo vitamina B12 razrast bakterij v črevesju.
- Schillingov test 4: Dodatek pankreatičnih encimov izboljša absorpcijo vitamina B12 in izločanje v urinu, kar kaže na eksokrino pankreatično insuficienco (8, 11, 14, 15).

KLINIČNI PRIMER

Klinični primer objavljamo z dovoljenjem bolnice in njene družinske zdravnice, ki nam je posredovala zapisane podatke. Bolnica je bila obravnavana v ambulanti družinske medicine Zdravstvenega doma Radovljica, nevrologa Splošne bolnišnice Jesenice in psihiatra Psihiatrične bolnišnice Begunje. Gospa, stara 41 let, zaposlena kot poslovodja, je prišla v ambulanto družinske medicine zaradi splošnega slabega počutja in občutka zaspanih nog. Opazila je težave z ravnotežjem, pri hoji po stopnicah navzdol in ni imela občutka pri speljevanju z avtom. Pojavilo se ji je mravljinčenje do spodnjega dela stegen. Zelo hitro se je utrudila. Težave so se ji začele pred pol leta in so se počasi stopnjevale. Pred tem je bila zdrava. Že nekaj let ni uživala hrane živalskega izvora – nič mesa, ne mlečnih izdelkov in jajc – bila je veganka. Ni jemala nobenih prehranskih dopolnil z vitaminom B12 ali injekcij hidrokobalamina (OHB12) v mišico.

Nevrološki pregled je pokazal okvaro globoke senzibilitete na spodnjih okončinah in mehke znake za možnost piramidne okvare na levi strani. Hematološke preiskave so pokazale makrocitno anemijo: levkociti $3,2 \times 10^9/l$ (referenčne vrednosti:

4–10 × 10⁹/l), hemoglobin 119 g/l (referenčne vrednosti: 120–160 g/l), povprečni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) 112 fl (referenčne vrednosti: 81–94 fl). Ostale vrednosti hemograma so bile v mejah normale, prav tako vrednosti folne kisline in elektrolitov v krvi.

Naslednji mesec so se simptomi stopnjevali. Vrednost hemoglobina je padla na 113 g/l in MCV se je zvišal na 114 fl, vrednost vitamina B12 v krvi je bila 111 pmol/l (referenčne vrednosti: 128–648 pmol/l). Odklonila je zdravljenje z nadomeščanjem vitamina B12 z injekcijami, ker je verjela, da je bila ena injekcija tega zdravila za njeno prijateljico smrtonosna.

En mesec kasneje je tožila o bolečinah v nogah. Kljub opozorilu o posledicah pomanjkanja vitamina B12 ni sprejela predloga za zdravljenje z injekcijami. Čez 14 mesecev od prvega pregleda je v službi padla na trtico, imela zaradi tega hude bolečine v križu in še težje hodila. RTG lumbosakralne hrbtenice ni pokazal odstopanj. Bolečine v trtici so se postopoma umirjale, ostali simptomi so bili še vedno prisotni.

Dve leti od prvega obiska zdravnika se je v službi dogovorila za polovični delovni čas, a tudi štiri delovne ure so bile zanj prenaporne. Poleg že prisotnih simptomov so se namreč pojavile težave s koncentracijo in spominom, imela je upočasnjene misli. Obljubila je, da bo začela uživati mlečne izdelke in da si bo priskrbela prehranske dodatke z vitamini skupine B. Zdravljenje z injekcijami je še vedno odklanjala.

Čez dve leti in štiri mesece se je stanje stopnjevalo: otekali so ji gležnji, prisotni so bili znaki polinevropatije in pojavila se je ataksija hoje. Tudi vrednosti krvne slike so se poslabšale, kazale so na pancitopenijo in stopnjevanje makrocitne anemije: levkociti 3,4 × 10⁹/l, eritrociti 2,7 × 10¹²/l (referenčne vrednosti: 4,2–6,3 × 10¹²/l), hemoglobin 106 g/l, hematokrit 0,31 (referenčne vrednosti: 0,36–0,54), MCV 115 fl, povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (angl.

mean corpuscular hemoglobin, MCH) 40 pg (referenčne vrednosti: 26–32 pg). Ostale vrednosti in diferencialna krvna slika so bile v mejah normale. RTG lumbosakralne hrbtenice v dveh projekcijah in RTG trtice v stranski projekciji je pokazal, da so spodnji trije trtični segmenti izraziteje angulirani navzpred, kar bi bilo lahko razvojno ali starejše stanje po poškodbi, intervertebralni prostori so bili ledveno primerno široki in simetrični, spinalni kanal ni bil videti zožen. Pristala je na zdravljenje z injekcijo 1 ml ampule OHB12 v mišico.

Vrednosti hemograma en mesec po zdravljenju so se popravile, a še niso bile zadovoljive: levkociti 4,5 × 10⁹/l, eritrociti 2,9 × 10¹²/l, hemoglobin 111 g/l, MCV 112 fl in železo v krvi 11,6 μmol/l (referenčne vrednosti: 10,7–28,6 μmol/l). Izvid preiskave urina je bil v mejah normale.

Izvid nevrološkega pregleda dve leti in pol od prvega obiska lečečega zdravnika je pokazal naslednja odstopanja: moč fleksije v levem kolku je bila oslABLJENA, levo stegno atrofično, levi patelarni refleksi polikinetični, ahilova refleksa obojestransko neizvabljava. Teste koordinacije s spodnjimi okončinami je bolnica izvedla blago doziometrično in na spodnjih okončinah ni zaznala vibracij. Hodila je paretično in ataktično. Klinična slika je ustrezala subakutni kombinirani degeneraciji hrbtenjače (angl. *subacute combined degeneration of the spinal cord*, SADC).

Bolnica je isti mesec pristala na nadaljnje zdravljenje z injekcijami OHB12, v ampulah po 1 ml. Prva dva dni je prejela pol ampule na dan, naslednja dva dni po dve ampule na dan. Po aplikaciji petih ampul vitamina B12 v roku štirih dni se je raven vitamina B12 v krvi zvišala na 147 pmol/l. Izvid elektromiografije je na dan pete prejete ampule pokazal znake bolezn, ki je zajemala večje število živcev (aksonske polinevropatije), izražene na spodnjih okončinah: prizadeto je bilo motorično in senzorično nitje. Glede na polifazijo je šlo za znake popravljanja. Iz

tujine je naročila tudi tablete z vitaminom B12.

Naslednji mesec se ji je spomin izboljšal, hoja je bila manj nestabilna. Še vedno je bila upočasnjena. Prek meseca je prejela še tri ampule OHB12; do tega trenutka je skupno prejela devet injekcij v mišico po 1 ml OHB12. Ezofagogastroduodenoskopija ni pokazala odstopanj.

Dva meseca kasneje so ji misli boljše, še vedno je imela težave s spominom in zbranostjo. Gležnji ji niso več otekali. Izboljšalo se ji je ravnotežje. V zadnjem mesecu je začela s kolesarjenjem po ravnem. Ni še zmogla hitreje hoje ali hoje po stopnicah ter po neravnem terenu, ker je imela občutek trdih meč in težkih nog. Zjutraj je imela občutek omrtvelosti, ki je po razgibavanju izzvenel. Poskusila je s štiriurnim delavnikom, vendar ga ni zmogla, zato je po štirih delovnih dneh ponovno šla v bolniški stalež. Zaradi pomanjkanja občutka v nogah še ni vozila avta. Nevrološki pregled je ponovno pokazal znake piramidne okvare na spodnjih okončinah, paretično in spastično hojo, senzibilitetni izpad za zboljšaj distalno od sredine goleni ter za vibracije na levi spodnji okončini. Psihiatrični pregled je potrdil anksiozno depresivno simptomatiko v sklopu prilagoditvene motnje. Želela je zdravljenje brez psihotropnih zdravil, zato se je vključila v program učenja obvladovanja stresnih, nevrotskih in čustvenih motenj.

Tri leta po prvem obisku izbranega zdravnika oz. pet mesecev po zadnji prejeti ampuli OHB12 ji je vrednost vitamina B12 v krvi ponovno padla na 86 pmol/l, zato je prejela še pet injekcij OHB12 v mišico. Opuстила je veganstvo.

Naslednje pol leta se ji je stanje še naprej postopoma izboljševalo. Začela je telovaditi in se veliko gibati. Tri leta in pol po prvem pregledu MRI glave ni kazal odstopanj, prav tako nevrološki pregled. Raven vitamina B12 v krvi se je zvišala na 599 pmol/L. Vrnila se je v službo. Časovni

pregled simptomov, znakov in odstopajočih laboratorijskih vrednosti hemoglobina, MCV in vitamina B12 glede na zdravljenje je prikazan v tabeli 2.

POMANJKANJE VITAMINA B12 PRI PACIENTIH NA VEGETARIJANSKI IN VEGANSKI DIETI

Klinični primer odraža kompleksno klinično sliko posameznika, ki se odloči za izključevalni način prehranjevanja po tipu vegetarijanske ali veganske diete. V ospredju je nevrološka simptomatika, v ozadju pa številne klinične in socialne dileme.

Pomanjkanje vitamina B12 pri tem načinu prehranjevanja se pojavlja pri tistih, ki dosledno sledijo vegetarijanski ali veganski dieti in torej ne zaužijejo dovolj vitamina B12 s prehrano. Ob pojavu hematoloških, nevroloških in/ali psihiatričnih simptomov moramo pri bolniku, za katerega vemo, da ne uživa živalskih izdelkov, pomisliti na znižan vnos vitamina B12 (10). V literaturi se kot razlog za psihiatrične težave bolnikov s hipovitaminozo B12 omenja njegova vloga pri izgradnji živčnih prenašalcev (serotonin, dopamin). Eden od razlogov naj bi bila tudi povišana koncentracija homocisteina, ki je nevrotoksičen in naj bi prekomerno aktiviral NMDA-receptorje (11).

Za ugotavljanje pomanjkanja vitamina B12 pri bolniku so pomembne anamneza, prehranska obravnava, klinična slika in laboratorijske preiskave. S prehransko obravnavo želimo pridobiti predvsem podatke o bolnikovem preteklem in trenutnem načinu prehranjevanja ter podatke o verskih, etičnih in kulturnih zadržkih bolnika, ki so oblikovali njegove prehranjevalne navade. V prehranskem pregledu s kliničnim pregledom, meritvami sestave telesa in laboratorijskim pregledom določimo prehransko in presnovno stanje posameznika (16, 17).

V klinični sliki ugotavljamo simptome in znake motenj hemopoeze (utrujenost, makrocitna anemija – povečan MCV, nizek

Tabela 2. Časovni pregled simptomov, znakov in odstopajočih laboratorijskih vrednosti hemoglobina, povprečnega volumna eritrocita in vitamina B12 glede na zdravljenje. Št. – število, Hb – hemoglobin, MCV – povprečni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*), OHB12 – hidroksokobalamin, im. – intramuskularno.

Št. mesecev ^a	Simptomi	Nevrološki status	Psihiatrični status	Hb ^b	MCV ^c	B12 ^d	Zdravljenje (št. ampul po 1 ml OHB12 im.)
6	splošno slabo počutje, utrujenost, občutek zaspanih nog, težave z ravnotežjem, ni imela občutka pri hoji po stopnicah navzdol in pri speljevanju z avtom, mravljinčenje nog do spodnjega dela stegen	okvara globoke senzibilitete na spodnjih okončinah, mehki znaki za možnost piramidne okvare na levi strani	/	119	112	/	/
7	stopnjevanje	/	/	113	114	111	/
8	bolečine v nogah	/	/	/	/	/	/
20	bolečine v trtici zaradi padca (postopoma izzvenele), še bolj otežena hoja	/	/	/	/	/	/
30	slabša koncentracija, pozabljenost, upočasnjene misli, nezmožna za delo, prehod na vegetarijansko dieto	/	/	/	/	/	/
34	stopnjevanje, otekanje gležnjev	znaki polinevropatije, ataksija hoje	/	106	115	/	1
35	/	/	/	111	112	/	/
36	/	klinični znaki subakutne kombinirane degeneracije hrbtenjače	/	/	/	147	5
37	hoja manj nestabilna, izboljševanje spomina, še vedno upočasnjena	/	/	/	/	/	3
39	misli bolj tekle, gležnji niso več otekali; izboljšalo se je ravnotežje, začela s kolesarjenjem po ravnem, ni zmogla hitreje hoje ali hoje po stopnicah ter po neravnem terenu, ker je imela občutek trdih meč in težkih nog, jutranja okorelost, ni zmogla voziti avta, bolniški stalež dalje	znaki piramidne okvare na spodnjih okončinah, paretična in spastična hoja, senzibilitetni izpad za zbodljaj distalno od sredi goleni in za vibracije na levi spodnji okončini	anksiozno depresivna simptomatika v sklopu prilagoditvene motnje	/	/	/	/
42	opustila tudi vegetarijansko dieto	/	/	/	/	86	5
48	simptomi izzveneli, začela telovaditi, zaključek bolniškega staleža	brez odstopanj	/	/	/	599	/

^a število mesecev od pojava prvih simptomov bolezni; ^b referenčne vrednosti: 120–160 g/l; ^c referenčne vrednosti: 81–94 fl; ^d referenčne vrednosti: 128–648 pmol/l

hemoglobin, hipersegmentirani nevtrofilci, nevtropenija, trombocitopenija, pancitopenija), nevrološke znake (periferna nevropatija, ataksija, parestezije udov, erektilna disfunkcija, urinska inkontinenca) in psihiatrične znake (depresija, manija, delirij, psihoza). Bolnik lahko toži za utrujenostjo, glavoboli in slabim počutjem. Ti simptomi se pojavljajo v začetnem obdobju bolezenskih stanj (ki lahko traja zelo dolgo), so mnogokrat subtilni in prikriti zaradi simptomov stresne presnove. Laboratorijske preiskave, ki jih pri takem bolniku opravimo, so hemogram, biokemijske preiskave, ki omogočajo spremljanje presnove, in določitev koncentracije serumskega vitamina B12 in feritina (7, 9, 10, 16).

Ker so posledice pomanjkanja vitamina B12 resne in v določeni meri nepovratne, sta zgodnja diagnostika in zdravljenje nujni. V kliničnem primeru je opisana SADC, ki je napredujoča in ireverzibilna bolezen, če pomanjkanje prepozno zdravimo. SADC je posledica demielinizacije in izgube aksonov v hrbtenjači. Procesu prizadeta predvsem posteriorne in lateralne svežnje hrbtenjačne beline in s tem kortikospinalne in spinocerebelarne proge, ki se v njih nahajajo. Pri bolnikih najdemo parestezije in šibkost distalnih delov udov, značilne so tudi težave s hojo in spastičnost spodnjih okončin. Bolezen lahko vodi v optično atrofijo, cerebralno demielinizacijo z encefalopatijo in demenco, v najhujšem primeru lahko bolnika priklene na posteljo ali vodi v komo (18).

Ob preventivi in zdravljenju posledic rastlinsko orientiranih načinov prehranjevanja pa se odpirajo tudi etične, psihološke, sociološke in okoljske dileme, ki presejajo okvir tega članka. Omeniti velja, da je način prehranjevanja namreč velikokrat posledica osebnostnih značilnosti in vpliva okolja. Nedorečen je tudi dejanski vpliv pridelave različnih prehranskih virov (19).

NADOMEŠČANJE VITAMINA B12

Povprečni dnevni vnos vitamina B12 pri prebivalcih evropskih držav znaša med 4,2 µg in 8,6 µg, kar zadostuje priporočenemu dnevni vnosu vitamina B12 (tabela 3). Raziskave so pokazale nizko vrednost vitamina B12 v krvi pri vegetarijancih. Pomanjkanje vitamina B12 so v 18 raziskavah različnih držav dokazali pri 11–90 % starejših, pri 62 % nosečnic, 25–86 % otrok in pri 21–41 % mladostnikov, ki so sledili različnim vegetarijanskim načinom prehranjevanja. Ker se pomanjkanje vitamina B12 lahko pojavi tudi pri vegetarijancih, ki ne uživajo mesa, mlečne izdelke in jajca pa (ang. *lacto-ovo-vegetarian*, LOV), je uporaba prehranskih nadomestil vitamina B12 nujna ne glede na vrsto vegetarijanske oz. veganske diete (5, 20, 21). Slednje kaže tudi dejstvo, da predstavljena bolnica ob pojavu simptomov in znakov pomanjkanja vitamina B12 stanja ni uspela zadovoljivo izboljšati s prehodom iz veganske na vegetarijansko dieto. Ozdravela je šele po hkratnem temeljitom zdravljenju z vitaminom B12 im. in prehodu na običajno prehrano brez izločevalnih diet.

Težave zaradi malabsorpcije so lahko zelo izrazite pri starejših zaradi popuščanja funkcije prebavil in razvoja funkcionalne malabsorpcije (4). Dodatno k zmanjšanemu vnosu virov vitamina B12 pri starejših doprinesejo še manjši vnos mesa zaradi težav z žvečenjem. Znižana koncentracija vitamina B12 v krvi bi lahko bila tudi eden izmed dejavnikov tveganja za pojav demence in psihiatričnih težav starostnikov. Pogostost podhranjenosti in sarkopenije s starostjo narašča, zato je pri starejših priporočljivo zvečati vnos beljakovin in ne obratno (23). Glede na evropsko demografsko sliko predstavlja pomanjkanje vitamina B12 skrito prehransko težavo starajoče se populacije.

Zaradi številnih zdravstvenih nevarnosti je za uravnoteženo in raznoliko vegetarijansko prehrano smiselna profesionalna

prehranska obravnava s strani kliničnega dietetika. Dodaten razlog za takšno obravnavo je, da tudi zmanjšan vnos nekaterih drugih hranil pri rastlinsko naravnem načinu prehranjevanja posredno vpliva na absorpcijo vitamina B12. Za zdaj še ni sprejetega enotnega mednarodnega soglasja glede nadomeščanja vitamina B12 pri vegetarijancih. Tega lahko vegetarijanci nadomeščajo s hrano rastlinskega izvora z dodanim vitaminom B12, s prehranskimi dodatki ali z injekcijami v mišico. V nekaterih državah je določenim prehranskim izdelkom dodan vitamin B12, npr. kosmičem ali moki. Kljub temu pa je dodana količina raznolika, zato uživanje tovrstnih izdelkov ne zagotavlja zadostnega vnosa ob odsotnosti uživanja ostalih virov vitamina B12 (5).

tavlja zadostnega vnosa ob odsotnosti uživanja ostalih virov vitamina B12 (5).

Prehranski dodatki z vitaminom B12

Privzeta količina ob enkratnem peroralnem odmerku vitamina B12 v vrednosti 50 µg, 500 µg in 1 mg je pri zdravih posameznikih 1,5 µg, 9,7 µg in 13 µg. Ob zaužitju tablete s 50 µg vitamina B12 se torej absorbirajo 3 % vitamina B12, tablete s 500 µg 2 % in tablete z 1 mg 1 %. Glede na te podatke je za doseg priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12 pri odraslih in starejših veganih (3 µg) najenostavnejši način nadomeščanja shema: 2 tableti po 1 mg tedensko.

Tabela 3. Referenčne vrednosti priporočenega vnosa B12 po starosti in spreminjanje le-teh skozi zadnjih 30 let – naraščanje priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12 skozi leta (22). Kjer ni opredeljeno drugače, starost navajamo v letih. PDV navajamo v enoti µg/dan. PDV – priporočen dnevni vnos populacije, DH – Ministrstvo za zdravje Združenega kraljestva (angl. *UK Department of Health*), SCF – Znanstveni odbor za hrano (angl. *Scientific Committee for Food*), IOM – Inštitut za medicino nacionalne akademije za znanost (angl. *US Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*), Afssa – Francoska agencija za hrano (fran. *Agence française de sécurité sanitaire des aliments*), NL – Nizozemski inštitut za javno zdravje (angl. *Health Council of the Netherlands*), SZO – Svetovna zdravstvena organizacija, FAO – Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo (angl. *Food and Agriculture Organization*), NCM – Prehranski priročnik ameriške akademije za prehrano in dietetiko (angl. *Nutrition Care Manual*), D-A-CH – nemško govoreče države (Deutschland–Austria–Confoederatio Helvetica).

Organizacija (leto izida smernic)	DH (1991)	SCF (1993)	IOM (1998)	Afssa (2001)	NL (2003)	SZO/FAO (2004)	NCM (2014)	D-A-CH (2015)
Starost ^a PDV	7–12 0,4	6–11 0,5	7–12 0,5	0–12 0,5	6–11 0,5	7–12 0,7	6–11 0,5	≥ 4 in < 12 0,8
Starost PDV	1–3 0,5	1–3 0,7	1–3 0,9	1–3 0,8	1–3 0,7	1–3 0,9	≥ 1 in < 2 0,6	≥ 1 in < 4 1,0
Starost PDV	4–6 0,8	4–6 0,9	4–8 1,2	4–6 1,1	4–8 1,3	4–6 1,2	2–5 0,8	≥ 4 in < 7 4,5
Starost PDV	7–10 1,0	7–10 1,0	9–13 1,8	7–9 1,4	9–13 2,0	7–9 1,8	6–9 1,3	≥ 7 in < 10 1,8
Starost PDV	11–14 1,2	11–14 1,3	14–18 2,4	10–12 1,9	14–18 2,8	10–18 2,4	10–17 2,0	≥ 10 in < 13 2,0
Starost PDV	15–18 1,5	15–17 1,4	/	13–15 2,3	/	/	/	≥ 13 in < 19 3,0
Starost PDV	/	/	/	16–19 2,4	/	/	/	/
Starost PDV	≥ 19 1,5	≥ 19 1,4	≥ 19 2,4	≥ 20 2,4	≥ 19 2,8	≥ 19 2,4	≥ 18 2,0	≥ 19 3,0

^a starost v mesecih

Priporočeni dnevni vnos vitamina B12 je v Sloveniji za odrasle, stare med 19 in 65 let in starejše od 65 let, 3,0 µg, za nosečnice do četrtega meseca nosečnosti 3,5 µg in za doječe matere 4 µg. Kljub uživanju vitamina B12 s prehranskimi dodatki se lahko zgodi, da ne uspemo preprečiti zmanjšanja telesnih zalog omenjenega vitamina (5, 21, 23).

Cianokobalamin je najpogostejša uporabljena oblika prehranskega dopolnila vitamina B12 zaradi visoke stabilnosti, nizke cene in varnosti. Pomembno je upoštevati, da je uporaba multivitaminskih pripravkov lahko neučinkovita, saj vitamin C in baker zavirata prenašalni sistem vitamina B12 preko transportnih beljakovin. V slovenskih lekarnah in nekaterih drugih trgovinah so dostopne različne oblike vitamina B12 z različno koncentracijo: tablete, žvečljive tablete, podjezične tablete, pršilo, tekočina. Ni dokazane razlike med absorpcijo vitamina B12 podjezične tablete ali običajne tablete (5).

Raziskave o uporabi rastlinske hrane, bogate z vitaminom B12 (morske alge, gobe in fermentirana hrana), so obetajoče, a je trenutno še premalo raziskanega, poleg tega pridelava takšne hrane še ni poenotena. Obetajoča je uporaba zobne paste z dodanim vitaminom B12, kot alternativa moki z dodatkom tega mikrohranila, saj se s toplotno obdelavo vsebnost vitamina zmanjša. Potrebni je več raziskav o učinkih uporabe rastlinske hrane z dodanim vitaminom B12 in prehranskih dodatkov tega mikrohranila pri vegetarijanski in veganski dieti (5).

Zdravljenje pomanjkanja vitamina B12

Pri posamezniku z ugotovljeno hipovitaminozo vitamina B12 je potrebna prehranska obravnava. Specifično pomanjkanje vitamina B12 zdravimo nadomestno z injekcijami OHB12 ali cianokobalamina v mišico. OHB12 se nekoliko močneje veže na

plazemske beljakovine in se ga zato manj izloči s sečem (24).

V prvem obdobju ozdravimo slabokrvnost in napolnimo izpraznjene zaloge vitamina B12 v telesu. Temu sledi vzdrževalno zdravljenje. V Sloveniji je na voljo OHB12 v odmerku 1 mg. Za prvo obdobje zdravljenja priporočamo od pet do šest injekcij v presledku enega do dveh dni (npr. 1 mg trikrat tedensko za 14 dni). Bolniki z nevrološkimi znaki naj prejemajo OHB12 vsak drugi dan najmanj tri tedne. Pri bolnikih brez nevroloških znakov nadaljujemo vzdrževalno zdravljenje v enakem odmerku vsake tri mesece, pri tistih z nevrološkimi znaki pa vsak drugi mesec (24).

Počutje bolnikov se izboljša že po nekaj dneh. Učinek na spremembe v osrednjem živčevju je slabši. Delno izboljšanje se lahko pričakuje v prvih šestih mesecih. Število retikulocitov v krvi narašča do tretjega dne in doseže vrh približno sedmi dan (retikulocitna kriza). Za retikulociti začne naraščati koncentracija hemoglobina v krvi in doseže normalne vrednosti v petih do šestih tednih (24).

Dokazali so, da je zdravljenje s tabletami, ki vsebujejo vitamin B12, enako učinkovito kot injekcije v mišico. To je prednost, saj so injekcije dražje, za bolnika boleče, poleg tega pa se lahko pojavijo zapleti (5).

Da je ob prisotni nevrološki simptomatiki za uspešno zdravljenje potrebno večtedensko temeljito nadomeščanje vitamina B12, je razvidno tudi iz našega kliničnega primera. Bolnica je po zdravljenju pomanjkanja vitamina B12 povsem ozdravela, kar je velik uspeh, saj je nevrološka simptomatika, kot že omenjeno, pogosto le delno popravljiva ali celo nepovratna. Zanimivo bi bilo videti, če bi bili res enako uspešni tudi pri peroralnem zdravljenju. Vzdrževalno zdravljenje pri bolnici ni bilo potrebno, saj ni šlo za patofiziološko težavo, ampak le za nezadosten vnos vitamina B12 s prehrano zaradi veganske diete, ki jo je bolnica med zdravljenjem opustila.

ZAKLJUČEK

Trenutna priporočila za uravnoteženo prehrano narekujejo tako zmanjšanje porabe živil živalskega izvora, kakor tudi povečano uživanje rastlinskih izdelkov. Ob tem pa se je dobro zavedati, da je prehrano posameznika treba dopolniti z individualnimi presnovnimi potrebami. Pri popolni izključitvi mesa, mlečnih proizvodov in jajc namreč tvegamo pomanjkanje življenjsko nujnih snovi, med drugim vitamina B12. Posledično se lahko možen pozitiven indirektni učinek (vezan na povprečno nižji indeks telesne mase) med vegetarijanci in vegani izbrane prehrane popolnoma izniči. Vse to odraža predstavljen klinični primer. Bolnica se ni zavedala nevarnosti veganske diete za svoje zdravje, videla je le njene prednosti. Simptomi in znaki pomanjkanja vitamina B12 so ogrožajoči in se v primeru nenadomeščanja stopnjujejo. Tako lahko blagi splošni utrujenosti sledijo med drugim bolečine, polinevropatija, makrocitna anemija, pancitopenija, depresija, s konstantno deprivacijo vitamina B12 pa celo subakutna kombinirana degeneracija hrbtenjače, ki je

praviloma nepovratna, če jo zdravimo prepozno. Naša bolnica je na nek način imela srečo, da je bilo tudi zdravljenje nevrološke simptomatike povsem uspešno, čeprav je z njim odlašala. Odločitev o spremembi prehrane naj bi bila zato premišljena in podkrepljena s primernim znanjem. Glede na to, da jo običajno spremljajo etične dileme, tako na ravni zdravstvenega varstva in socialnega sistema, kot težav okoljskega vpliva prehranskih virov, lahko sklepamo, da bi bila najboljša rešitev individualna prehranska obravnava vsakega posameznika, še preden se ta odloči o izločevalno dieto. Glede na to, da prehranska obravnava nemalokrat presega okvire klasične medicinske obravnave, bi bilo smiselno tudi vključevanje drugih strokovnjakov z znanjem psihologije. Z dosledno obravnavo bi tako lažje in primerneje določili vire in vrednosti vitamina B12, ki bi ga moral posameznik potencialno zaužiti, da doseže priporočen dnevni vnos in se na ta način izogne opisanim neželenim posledicam pomanjkanja vitamina B12.

LITERATURA

1. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008; 66 (5): 250–5.
2. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: The Canadian experience. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (2): 697–701.
3. Green R. Is it time for vitamin B-12 fortification? What are the questions? *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (2): 712S–65S.
4. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 357–77.
5. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients.* 2016; 8 (12): 767.
6. Kräutler B. Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. *Subcell Biochem.* 2012; 56: 323–46.
7. Šuput D. Anemije. In: Pirkmajer S. *Temeljni patološke fiziologije.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2019. p. 133–140.
8. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. *Statpearls [internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2020 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
9. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, et al. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr.* 2019; 28 (6): 93.
10. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* 2015; 15 (2): 145–50.
11. Poddar R, Paul S. Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death. *J of Neurochem.* 2009; 110 (3): 1095–106.
12. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010; 2 (3): 299–316.
13. Jayaram N, Rao MG, Narasimha A, et al. Vitamin B12 levels and psychiatric symptomatology: A case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013; 25 (2): 150–2.
14. Ramphul K, Mejias SG. Schilling test. *Statpearls [internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2020 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507784>
15. Schich P, Nagalla S. What is the role of Schilling test in the diagnosis of megaloblastic anemia? [internet]. WebMD LLC; 2019 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.medscape.com/answers/204066-119219/what-is-the-role-of-schilling-test-in-the-diagnosis-of-megaloblastic-anemia>
16. Mlakar-Mastnak D, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, et al. Klinična pot prehranske podpore na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ljubljana: Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana; 2016.
17. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definition and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
18. Lindsay KW, Bone I, Fuller G. *Neurology and neurosurgery illustrated e-book.* 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2010. p. 543–4.
19. Van Kernebeek HRJ, Oosting SJ, Feskens EJM, et al. The effect of nutritional quality on comparing environmental impacts of human diets. *J of Cleaner Product.* 2014; 73: 88–99.
20. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013; 71 (2): 110–7.
21. IVZ: Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov – tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše [internet]. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2013 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_za_vnos.pdf
22. EFSA NDA Panel. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal.* 2015; 13 (7): 4150–64.
23. Norman K, Klaus S. Veganism, aging and longevity: New insight into old concepts. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020; 23 (2): 145–50.
24. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Štajer D, Blinc A, et al. *Interna medicina.* Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. p. 1099–247.

Tjaša Tomažin¹, Domen Plut²

Magnetnoresonančna preiskava telesa ploda

Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Body

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prenatalna diagnostika, prirojene nepravilnosti prsnega koša, prirojene nepravilnosti trebušne votline, prirojena diafragmalna kila, anorektalna nepravilnost, multicistična displastična ledvica, gastroskiza

Magnetnoresonančno slikanje ploda, ki se je kot dodatna slikovna diagnostična metoda sprva uporabljalo samo za ocenjevanje nepravilnosti na področju osrednjega živčevja, se v zadnjih letih (v primerih nezanesljivega ultrazvočnega pregleda) uveljavlja tudi na področju prsnega koša in trebušne votline. Za uveljavitev magnetnoresonančnega slikanja ploda je bil ključen razvoj hitrih T2-poudarjenih sekvenc s spinskim odbojem z enim valom vzbujanja (angl. *single-shot fast spin-echo*), ki zagotavljajo dovolj kakovostno sliko kljub premikanju ploda. Indikacije za uporabo so številne, najpogosteje pa gre za ocenjevanje prisotnosti morebitnih prirojenih nepravilnosti ali tumorjev. Brezpogojne kontraindikacije za izvedbo slikanja zajemajo prisotnost srčnega spodbujevalnika ali feromagnetnih vsadkov pri nosečnici in klavstrofobijo. Neželeni učinki slikanja do sedaj niso bili dokazani. Za vrednotenje preiskave je pomembno natančno poznavanje razvojne anatomije ploda, normalnih anatomskih različic in najpogostejših patoloških stanj. Natančnejša patoanatomska določitev nepravilnosti, prikaz njenega obsega ter morebitnih pridruženih bolezni so pomembni za napoved prognoze, načrtovanje obporodne in poporodne oskrbe, morebitnega kirurškega zdravljenja ali za odločitev o prekinitvi nosečnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: prenatal diagnosis, congenital malformations of the thorax, congenital malformations of the abdomen, congenital diaphragmatic hernia, anorectal malformation, multicystic dysplastic kidney, gastroschisis

In recent years, magnetic resonance imaging has become a valuable complementary imaging technique in cases of fetal body anomalies and diseases, for which ultrasonography is not conclusive. The development of single-shot fast spin-echo sequences was crucial because it has enabled the acquisition of high-quality images despite fetal motion artifacts. There are quite a few indications for magnetic resonance imaging of the fetal body. The most common are congenital malformations and fetal tumors. Absolute contraindications include maternal pacemakers, ferromagnetic implants, and claustrophobia. There are no known side effects of fetal magnetic resonance imaging. For proper interpretation

¹ Tjaša Tomažin, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tomazin.tjasaa@gmail.com

² Asist. dr. Domen Plut, dr. med., Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

of imaging findings, radiologists should be familiar with the normal developmental anatomy of the fetus, possible anatomical variants, and the most common pathological findings. A precise description of imaging findings is important in the determination of pregnancy prognosis, prenatal and postnatal therapy, and potential surgical treatment.

UVOD

Multidisciplinaren pristop k oskrbi ploda je v zadnjih letih privedel do napredka na področju zdravljenja ploda, fetoskopske kirurgije in obporodne oskrbe. Posledično se je pojavila potreba po natančnejši prenatalni diagnostiki. UZ-preiskavi, ki še vedno predstavlja prvo in osnovno presejalno preiskavo prenatalne diagnostike, se je pridružila uporaba fetalnega MR-slikanja kot dopolnilne diagnostične metode. Sprva je bila uporaba omejena na diagnostiko nepravilnosti osrednjega živčevja, v zadnjem času pa se je uveljavila tudi za diagnostiko bolezni prsnega koša in trebušne votline (1).

Fetalno MR-slikanje je neinvazivna diagnostična preiskava brez znanih takojšnjih neželenih stranskih učinkov ali poznih posledic (2). Kljub temu je v izogib morebitnim učinkom na razvijajoči se plod s preiskavo priporočljivo počakati vsaj do 18. tedna nosečnosti, ko je tudi njena povednost zaradi večjega in manj gibljivega ploda boljša. Pri višji gestacijski starosti otroka je ocena organov pri preiskavi še natančnejša (2). Zato lahko, kadar pri prvem fetalnem MR-slikanju bolezenskih sprememb ne moremo dokončno opredeliti, preiskavo kasneje ponovimo.

V nasprotju z UZ, prikaz ploda s fetalnim MR-slikanjem ni omejen s položajem ploda, debelostjo matere, majhno količino plodovnice, miomi maternice ali dvoplovno nosečnostjo (3). Fetalno MR-slikanje ima odlično prostorsko in kontrastno ločljivost, zaradi katerih je možno razločiti posamezne telesne dele ploda. Diagnostiko velikih in zapletenih nepravilnosti olajšata prikaz v širokem preglednem polju in

pogled v treh ravninah. Zaradi svojih pozitivnih lastnosti fetalno MR-slikanje postaja vse pomembnejši način diagnosticiranja nekaterih bolezni ploda, napovedovanja prognoze in končnega odločanja med prenatalnim ali postnatalnim zdravljenjem oz. za morebitno prekinitve nosečnosti (2).

SLIKOVNE TEHNIKE

Glavno oviro pri razvoju fetalnega MR-slikanja je vrsto let predstavljalo gibanje ploda, saj so klasične tehnike slikanja z uporabo T1- in T2-poudarjenih sekvenc dolgotrajne in močno občutljive na motnje zaradi premikanja. Razvoj hitrih sekvenc MR-slikanja je omogočil pridobitev kakovostnih posnetkov, ki omogočajo natančno oceno telesa ploda. Za oceno standardno uporabljamo hitre T2-poudarjene sekvence s spinskim odbojem z enim valom vzbujanja (angl. *single-shot fast spin-echo*, SSFSE). T1-poudarjene sekvence se uporabljajo redko, običajno kadar nas zanima prikaz maščobe, kalcifikacij ali krvavitev. Občasno uporabimo tudi difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion-weighted imaging*, DWI), ki nam pomaga razločevati določene vrste tkiv (2).

Prikaz plodovega srca je zaradi hitrega srčnega utripa in posledične izrazite občutljivosti slike na motnje zaradi premikanja poseben izziv. Za prikaz srca je najbolj uporabno slikanje z gradientnim odmevom z neprekinjeno vzdolžno magnetizacijo med ponovitvami (angl. *steady-state free-precession*, SSFP), ki ima zelo kratek čas zajemanja signala, a vendarle zadovoljivo kakovost slike za prikaz srčnih votlih (3). To slikanje pri nas sicer še ni v klinični uporabi.

NORMALEN RAZVOJ PRSNEGA KOŠA IN TREBUŠNE VOTLINE

Normalna plodova pljuča imajo enotno, srednje visoko jakost signala na T2-poudarjenem slikanju. Zorenje pljuč se kaže s povečanjem prostornine in zvišanjem jakosti T2-signala. Sagitalni in koronarni presek na ravni prepone kažeta jasno razmejitev prsnih in trebušnih organov, kar je pomemben znak pri diagnostiki prirojene diafragmalne kile (2).

Na T2-poudarjenem slikanju imajo organi, ki so izpolnjeni s tekočino (torej prebavna cev, urinski trakt in žolčni sistem), hiperintenziven signal. Črevo je sprva v celoti izpolnjeno s tekočino, po 13. tednu gestacijske starosti pa v njem začne nastajati mekonij, ki počasi napreduje po tankem črevesu do debelega. Mekonij ima v proksimalnem delu črevesa visoko vsebnost tekočine, v distalnem delu pa vsebuje večji delež beljakovin in mineralov, ki mu dajejo hiperintenziven signal na T1- in hipointenziven na T2-poudarjenem slikanju. Premer črevesa narašča z gestacijsko starostjo. V 20. tednu gestacijske starosti ima tanko črevo premer

2–3 mm in debelo črevo 3–4 mm, v 35. tednu pa tanko črevo v premeru meri 5–7 mm, debelo črevo pa 8–15 mm. Žolčnik je možno prikazati od 18. gestacijskega tedna dalje, žolčni vodi pa ponavadi niso vidni (2).

Zgodaj v razvoju ploda večina eritropoeze poteka v plodovih jetrih. Ta zaradi visoke vsebnosti železa iz fetalnega hemoglobina, beljakovin, bakra in cinka kažejo visoko jakost signala na T1- in nizko na T2-poudarjenem slikanju (2). Vranica je vidna od 20. gestacijskega tedna dalje in kaže nizek in enoten signal na T2-poudarjenem slikanju, njegova jakost pa se z napredovanjem gestacije še niža (2).

Ledvična skorja ima glede na ledvično sredico hipointenziven signal na T2-poudarjenem slikanju. Razmerje v jakosti signala med skorjo in sredico ledvice se z gestacijsko dobo povečuje in doseže vrh ob rojstvu ploda (2).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Indikacije za fetalno MR-slikanje telesa ploda so zajete v tabeli 1.

Tabela 1. Indikacije za MR-slikanje telesa ploda.

Predel telesa ploda	Nepravilnost in vrsta nepravilnosti
Prsni koš	prirojena diafragmalna kila prirojene nepravilnosti v razvoju pljuč <ul style="list-style-type: none"> • prirojena razvojna nepravilnost dihalnih poti • bronhopulmonalna sekvestracija • bronhialna atrezija • bronhogena cista nepravilnosti srca
Trebušna votlina	nepravilnosti prebavnega trakta <ul style="list-style-type: none"> • atrezija požiralnika • atrezija črevesa medenične cistične tvorbe <ul style="list-style-type: none"> • ovarijske ciste • anorektalne nepravilnosti tumorji trebušne votline <ul style="list-style-type: none"> • sakrokocigealni teratom • limfatične nepravilnosti • ledvični tumorji • nevroblastom nepravilnosti sečil <ul style="list-style-type: none"> • sečni megamehur • multicistična displastična ledvica omfalokela in gastroshiza

Splošni omejitvi pri izvedbi fetalnega MR-slikanja sta visoka cena preiskave in omejena razpoložljivost naprav. Brezpozgojne kontraindikacije zajemajo prisotnost srčnega spodbujevalnika ali feromagnetnih vsadkov pri nosečnici in klavstrofobijo (2).

NEPRAVILNOSTI PRSNEGA KOŠA PLODA

Prirojena diafragmalna kila

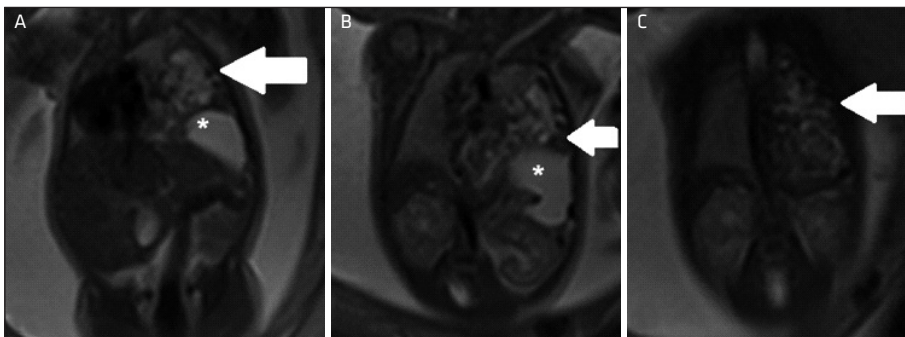
Diafragmalna kila pomeni luknjo v trebušni preponi, skozi katero se v prsni koš boči trebušna vsebina, ki onemogoča normalen razvoj pljuč. Incidenca te nepravilnosti je 1/4.000 živorojenih otrok. Smrtnost je kljub izboljšanim metodam zdravljenja visoka (do 30 %), predvsem v primerih obsežne kile in posledične izrazite hipo-plazije pljuč (4). Diagnozo je možno postaviti z UZ-preiskavo, vendar se je zaradi razvoja novih postopkov zdravljenja, kot je fetoskopska zapora plodovega sapnika, pojavila potreba po natančnejši prenatalni oceni obsega nepravilnosti, to pa omogoča fetalno MR-slikanje. Prognoza je odvisna od strani nastanka nepravilnosti, njenega položaja, časa pojava, vsebine kile in prostornine pljuč (1, 5). Primer obsežne prirojene diafragmalne kile je prikazan na sliki 1.

Prirojene nepravilnosti v razvoju pljuč

Prirojene razvojne nepravilnosti pljuč zajemajo 5–18 % prirojenih nepravilnosti in se pojavljajo z incidenco približno 30–42/100.000 novorojencev (6, 7). Pojem združuje prirojeno razvojno nepravilnost dihalnih poti, bronhopulmonalno sekvestracijo, bronhialno atrezijo in bronhogene ciste. Vrsta nepravilnosti je odvisna od časa nastanka zapore tekom razvoja ploda in njenega mesta v bronhialnem vejevju. Zaradi pogosto mešanih okvar je natančna prenatalna določitev vrste nepravilnosti težka (1).

Prirojena razvojna nepravilnost dihalnih poti (PRNDP)

PRNDP, ki je bila predhodno poimenovana prirojena cistična adenomatoidna razvojna nepravilnost pljuč, zajema 30–40 % vseh prirojenih bolezni pljuč. Zanj je značilno cistično spremenjeno pljučno tkivo, ki je povezano z bronhialnim vejevjem. PRNDP je zaradi značilnega cističnega videza običajno prepoznana že z UZ. Vloga fetalnega MR-slikanja je predvsem v oceni prostornine spremenjenega tkiva v primerjavi s prostornino zdravih pljuč in natančnejši razmejitvi prizadetih pljučnih režnjev (1). Zdravljenje ni povsem dorečeno. Pri asimptomatskih bolnikih je priporočen konzer-



Slika 1. Deček, 24. teden gestacije. Prikazani so T2-poudarjeni posnetki v koronalni ravnini v treh različnih presekih. S puščicami so označene črevesne vijuge, ki izpolnjujejo levi del prsnega koša, kar je znak prirojene diafragmalne kile. A – anteriorni preseki, B – medialni preseki, C – posteriorni preseki, * – na slikah A in B je videti, da je v prsni koš herniiran tudi del želodca.

vativen pristop. Le okoli 10 % bolnikov razvije simptome. Pri njih zdravljenje poteka kirurško, z odstranitvijo prizadetega dela pljuč (6).

Bronhopulmonalna sekvestracija (BPS)

BPS zajema do 6 % prirojnih pljučnih nepravilnosti. Predstavlja del nefunkcionalnega pljučnega tkiva, ki se običajno nahaja ob pljučih v prsnem košu ali v trebušni votlini tik pod prepono. BPS ni povezana z normalnim bronhopulmonalnim vejevjem in ima značilno prekrvavitev, ki navadno poteka preko aberantne sistemske arterije (8). Fetalno MR-slikanje omogoča natančno določitev lege BPS in prikaz sistemskega arterijskega žilja (1). Zaradi možnih ponavljajočih se okužb, krvavitve, maligne preobrazbe tkiva in drugih zapletov je zdravljenje izbora kirurška odstranitev BPS (6).

Bronhialna atrezija (BA)

BA nastane zaradi motnje v razvoju dihalnih poti na katerikoli višini bronhialnega vejevja. Domneva se, da je nastanek BA posledica znotrajmaternične ishemije (9). Dihalne poti distalno od atrezije se razširijo in izpolnijo s sluzjo (mukokela). Na UZ se kaže z neznačilno sliko hiperehogenih razpetih pljuč. Fetalno MR-slikanje omogoča prikaz mukokele s povišanim signalom na T2-poudarjeni sekvenci (1). Kirurško zdravljenje je potrebno pri otrocih z zapleti, kot so ponavljajoče okužbe, dispneja ali hemoptize (10).

Bronhogena cista (BC)

BC je s tekočino izpolnjen in razširjen slepi konec sapnice, ki nastane kot posledica nepravilnega razvoja pračrevesa. Najpogosteje jo najdemo v mediastinumu, v bližini karine, redkeje se razvije v pljučnem parenhimu. Lahko pritiska na mediastinum ali na zračne poti in tako vodi v obstruktivno pljučno razširitev. Na UZ ima največkrat videz preproste ciste mediastinuma.

Povišan signal na T2-poudarjeni sekvenci omogoča natančen prikaz BC in morebitnih razširitev pljuč, ki nastanejo kot posledica bronhialne kompresije (1). Zdravljenje je kirurško z odstranitvijo ciste (11).

Nepravilnosti srca

Prirojene srčne napake so najpogostejše prirojene nepravilnosti in glavni vzrok smrti dojenčkov. Prikaz srčnih napak s fetalnim MR-slikanjem je zaradi majhnosti plodovega srca, hitrega srčnega utripa in plodovega gibanja težaven. Zaenkrat je uporaba fetalnega MR-slikanja pri oceni nepravilnosti srca omejena predvsem na raziskovalne namene in se le redko uporablja kot dodatna diagnostična metoda, ko ocena z UZ ni zanesljiva (3). Tovrstno slikanje pri nas še ni v klinični uporabi.

NEPRAVILNOSTI TREBUŠNE VOTLINE PLODA

Nepravilnosti prebavnega trakta **Atrezija požiralnika**

Atrezija požiralnika nastane zaradi nepopolne ločitve pračrevesa na spredaj ležečo dihalno pot in zadaj ležečo prebavno cev. Incidenca je 1/3.500 živorojenih otrok. Ločimo več različnih vrst atrezije požiralnika. Z okoli 85-odstotno pojavnostjo je najpogostejša vrsta, za katero sta značilna proksimalen krn in distalna traheozofagealna fistula (12).

V 50 % primerov imajo novorojenčki z atrezijo požiralnika pridružene nepravilnosti, ki si jih najlažje zapomnimo z mnenično kratico VACTERL (13):

- nepravilnosti vretenc,
- analna atrezija,
- srčne napake (angl. *cardiac anomalies*),
- traheozofagealna fistula,
- ezofagealna atrezija,
- renalne okvare,
- nepravilnosti okončin (angl. *limb anomalies*).

S prenatalno diagnostiko lahko ugotovimo okoli 40 % primerov atrezije požiralnika.

Prikaz proksimalnega krna je za atrezijo požiralnika patognomoničen, vendar je lahko otežen, saj si požiralnika na UZ-pregledih pogosto ne uspemo prikazati. Sum na atrezijo požiralnika pri UZ-pregledu povečata majhen ali odsoten želodec in prisotnost povečane količine plodovnice (14). Postavitev diagnoze olajša fetalno MR-slikanje, ki zaradi visokokontrastne ločljivosti slikanja s T2-poudarjeno sekvenco omogoča odličen prikaz razširjenega in s tekočino izpolnjenega proksimalnega krna. Omogoča tudi določitev razdalje med proksimalnim in distalnim krnom požiralnika, ki je pomemben podatek za načrtovanje kirurških posegov (1). Osnovno zdravljenje atrezije požiralnika predstavlja zgodnja kirurška oskrba. Preživetje pri otrocih s to nepravilnostjo omejujejo predvsem hude pridružene nepravilnosti (15).

Atrezija črevesa

Do atrezije črevesa pride pri 1/4.000 rojstev in verjetno nastane kot posledica ishemičnega infarkta. Atrezija tankega črevesa je veliko pogostejša od atrezije debelega črevesa. Na UZ se kaže z razširjenimi črevesnimi vijugami, ki so izpolnjene s tekočino. S pomočjo fetalnega MR-slikanja lahko mesto atrezije natančneje opredelimo, kar omogoča natančnejšo napoved prognoze bolezni. Izrazito zmanjšana količina mekonija v danki je slab napovedni kazalec in lahko poleg atrezije črevesa nakazuje tudi na cistično fibrozo (1, 16). Osnovno zdravljenje je kirurško, načrtovanje operacije pa je odvisno od mesta atrezije in dolžine ohranjenega črevesa. Zaradi napredka kirurškega zdravljenja in možnosti popolne parenteralne prehrane smrti bolnikov zaradi atrezije črevesa skorajda ni (17).

Medenične cistične tvorbe

Medenične cistične tvorbe so pogosta prenatalna najdba. V to skupino uvrščamo ovarijske ciste, duplikacijske ciste, anorektalne nepravilnosti in drugo. Čeprav so

vidne na UZ, ima fetalno MR-slikanje pomembno vlogo predvsem pri diferencialni diagnostiki, saj omogoča natančnejšo opredelitev vrste in vsebine cist (1).

Ovarijske ciste

Ovarijske ciste so najpogosteje opažene medenične cistične tvorbe pri ženskih plodovih. Pojavijo se pri 1/2.600 nosečnosti, najpogosteje v tretjem trimesečju nosečnosti, kot posledica vpliva hormonskega stanja nosečnice in v 50 % spontano izginejo v prvih mesecih po rojstvu. UZ je metoda izbora za diagnosticiranje enostavnih cist. Dodatna slikovna diagnostika je potrebna samo v primeru zapletov (npr. krvavitve v cisto ali torzija), katerih posledica je povečanje ciste ali sprememba njene vsebine. Takrat uporabimo fetalno MR-slikanje, ki omogoča natančnejšo opredelitev ciste in načrtovanje kirurškega zdravljenja (1, 18). Če pride do torzije ali krvavitve v cisto v prenatalnem obdobju, sta po zagotovljenem dozorevanju pljuč potrebna umetno sproženje poroda in čim zgodnejša operacija (19).

Anorektalne nepravilnosti

Napaka v razvoju urorektalnega pretina vodi v nepopolno ločitev prebavnega in urogenitalnega trakta. Pojavi se pri 1/2.500–5.000 živorojenih otrok. Anorektalne nepravilnosti so raznovrstne in zajemajo številna stanja (od preprostih napak, kot je membrana zadnjika, do kompleksnejše kloake). Ločitev med temi nepravilnostmi je pomembna zaradi različne prognoze (1). Z UZ-pregledom lahko posumimo na anorektalno nepravilnost v primeru s tekočino napolnjene in razširjene danke. Vendar UZ-diagnoza ni zanesljiva in zajema veliko diferencialno diagnostičnih možnosti, zato je za natančnejšo opredelitev nepravilnosti uporabnejše fetalno MR-slikanje. Na fetalni MR-sliki se normalna danika prilaga sečnemu mehurju in sega vsaj 10 mm pod njegov vrat (20). Zdravljenje novorojenčka

z anorektalno nepravilnostjo je odvisno od vrste nepravilnosti. Pri enostavnih oblikah se opravi takojšnja dokončna kirurška poprava, pri kompleksnejših oblikah pa se sprva napravi začasna kolostoma, ki ji kasneje sledi dokončna kirurška oskrba nepravilnosti (21). Primer anorektalne nepravilnosti, prikazan s fetalnim MR-slikanjem, je na sliki 2.

Tumorji trebušne votline

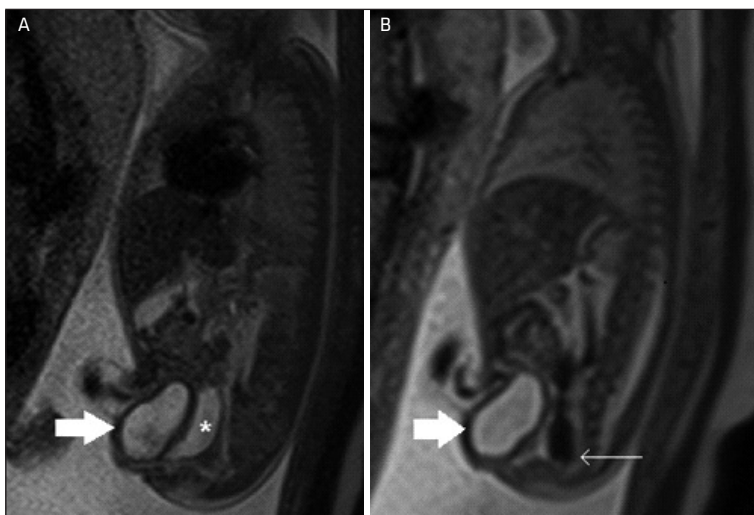
Sakrokocigealni teratom

Sakrokocigealni teratom je najpogostejši med teratomi pri plodu. Razvije se na sprednji strani trtice in se razširi znotraj ali izven trebušne votline. Večina tovrstnih teratomov je benignih, njihova prognoza pa je odvisna predvsem od razraščanja v trebušni votlini in vdora v hrbtenični kanal (1). Plodovi s sakrokocigealnim teratomom imajo visoko tveganje za prezgodnji porod in okoli 13–16 % obporodno smrtnost (22). Vloga fetalnega MR-slikanja je predvsem natančna določitev obsega tumorja in njegovega vpliva na priležne organe. Ključna

je tudi določitev cističnih in čvrstih komponent tumorja, saj ima to lahko pomemben vpliv na načrtovanje poroda. Cistične dele tumorja je namreč mogoče pred porodom izprazniti in s tem olajšati porod. Če je tumor večji od 5 cm, se priporoča porod s carskim rezom. Po porodu se ponavadi v nekaj dneh opravi kirurški izrez tumorja (1, 23).

Limfatične nepravilnosti

Limfatične nepravilnosti tvorijo cistično razširjeni limfatični vodi. Največkrat jih najdemo v vratni ali mediastinalni regiji, lahko pa nastanejo tudi drugod v prsnem košu ali trebušni votlini. Na UZ imajo videz večprekatnih anehogenih cističnih tvorbo, ki v primeru znotrajcistične krvavitve postanejo ehogene. Vloga fetalnega MR-slikanja pri diagnostiki limfatične nepravilnosti je določitev obsega tvorbe in njene vsebine. Če se tvorba nahaja v prsnem košu, je pomembna tudi ocena morebitnega pritiska na dihalne poti (1, 24). V splošnem velja, da je limfatične nepravilnosti treba



Slika 2. Deklica z zapleteno anorektalno nepravilnostjo, 25. teden gestacije. Prikazana sta posnetka T2-poudarjenega slikanja v sagitalni ravnini v dveh različnih presekih. Na posnetkih sta z debelo belo puščico in zvezdico (*) označeni cistični strukturi, ki predstavljata s tekočino izpolnjeni podvojeni nožnici. Tanka bela puščica na sliki B označuje z mekonijem izpolnjeno danko, ki sega le do višine dna sečnega mehurja, kar je značilno za anorektalno nepravilnost.

zdraviti, saj se povečujejo sorazmerno z rastjo bolnika in pritiskajo na priležne organe. Kirurški izrez je dolgo veljal za terapijo izbora, v zadnjih 20 letih pa ga je nadomestila manj invazivna transkutana skleroterapija (25).

Ledvični tumorji

Približno 5 % perinatalnih tumorjev se razvije iz ledvic. Najpogostejši med njimi je mezoblastni nefrom. To je benigni mezenhimski ledvični tumor, ki se pojavlja v tretjem trimesečju nosečnosti. Na UZ se ponavadi kaže kot velika, dobro omejena enotna tvorba v ledvici (26). Fetalno MR-slikanje je najbolj natančna metoda za določitev mesta izvora tumorja in njegove velikosti, vendar enako kakor UZ ne omogoča zanesljivega razlikovanja mezoblastnega nefroma od drugih, sicer redkejših tumorjev, npr. Wilmsovega tumorja (27). Prognoza je po kirurški odstranitvi običajno dobra (26).

Nevroblastom

Nevroblastom je najpogostejši maligni tumor novorojencev in predstavlja 20 % neonatalnih malignomov. V neonatalnem obdobju se več kot 90 % nevroblastomov razvije v nadledvičnih žlezah, medtem ko se pri starejših otrocih tam pojavi le pri okoli 35 % primerov. Ponavadi so odkriti v tretjem trimesečju nosečnosti. Na UZ so najdbe neznačilne. Majhni fetalni nevroblastomi imajo običajno videz hiperehogene mehkoaktivne tvorbe in jih je težko ločiti od znotrajtrebušne pljučne sekvencije ali maščobnega tkiva (26). Fetalno MR-slikanje je uporabno za natančnejšo opredelitev obsega tumorja, oceno morebitnih jetrnih, pljučnih ali kostnih zasevkov ter v primeru cističnih tvorb za izključitev krvavitve v nadledvičnico (28). Prognoza novorojenčka s fetalnim nevroblastomom, ki ne ogroža življenja ali organov, je zelo dobra, saj ti pogosto spontano izginejo (26). V okoli 20 % primerov pride do pritiska na hrbtnjačo,

kar zahteva invazivnejše zdravljenje s steroidi in kemoterapijo, ki ima prednost pred nevrokirurgijo in radioterapijo (29).

Nepravilnosti sečil

Sečni megamehur

Diagnoza sečnega megamehurja se postavi, če dolga os mehurja na sagitalnem UZ-preseku meri več kot 30 mm v drugem ali več kot 50 mm v tretjem trimesečju nosečnosti (1). Najpogostejša vzroka za nastanek sta zaklopka in zožitev sečnice. Prenatalna postavitev diagnoze sečnega megamehurja je večinoma enostavna, težja je etiološka opredelitev vzrokov za njegov nastanek. Fetalno MR-slikanje omogoča boljše opredelitev vzrokov ter diferencialno diagnostičnih možnosti kot UZ-pregled. Postavitev diagnoze sečnega megamehurja v prvem trimesečju nosečnosti je povezana s 25-%odstotno verjetnostjo za obstoj kromosomskih napak ploda, zato je v takšnih primerih priporočljiva določitev kariotipa ploda, na podlagi katerega se lažje odloči o nadaljnjem ukrepanju (30). Pri hujših oblikah kromosomskih nepravilnosti je smiselno razmisliti o prekinitvi nosečnosti, medtem ko pri enostavnejših oblikah zdravljenje sečnega megamehurja poteka z odpravo vzroka zapore (31).

Multicistična displastična ledvica (MCDL)

MCDL se pojavlja z incidenco 1/4.300 novorojenčkov in je najpogostejša prenatalna ledvična najdba. Pojavi se lahko enostransko, obojestransko ali pa v kombinaciji z drugimi nepravilnostmi sečil, kot so ektopičen sečevod, ureterovezikalna zožitev, ureterokela ali zaklopka sečnice. Približno 25 % enostranskih MCDL ima pridružene nepravilnosti tudi kontralateralno. Obojestranska MCDL običajno ni združljiva z življenjem. Prenatalni UZ predstavlja prvo stopnjo v diagnostiki MCDL. V primeru oteženega UZ-pregleda zaradi debelosti matere, manjše količine plodovnice ali

drugih razlogov, uporabimo fetalno MR-slikanje. To omogoča natančen obojestranski prikaz ledvic in ločevanje MCDL od drugih cističnih ledvičnih bolezni, saj ciste pri MCDL značilno niso povezane med seboj (32). Prognoza ploda je ob izolirani enostranski MCDL ugodna. Po rojstvu se MCDL zaradi možnosti razvoja hipertenzije ali malignoma kirurško odstrani (33). Primer MCDL, prikazan s fetalnim MR-slikanjem, je na sliki 3.

Omfalokela in gastroshiza

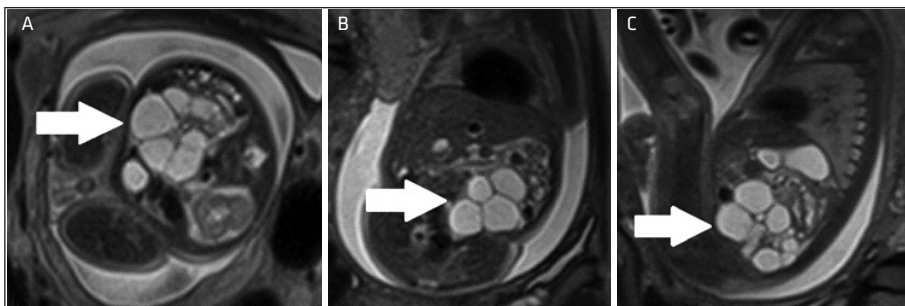
Omfalokela je napaka v sprednji trebušni steni v predelu popka, skozi katerega se boči del črevesa ali ostali trebušni organi. Vsebino omfalokele prekriva membrana. Pojavi se pri 1/4.000 živorojenih otrok, v 72% primerov jo spremljajo pridružene nepravilnosti srca, sečil, spolovil, prebavil, mišično-kostnega sistema, živčevja ali glave in vratu. V 30–40% se pojavlja pri kromosomskih nepravilnostih (trisomijah 13 in 18). S prenatalnim UZ se diagnozo omfalokele uspešno postavi v 66–93% primerov. Fetalno MR-slikanje omogoča natančnejšo anatomsko oceno in zanesljivejšo diagnozo (34). Omfalokele so zaradi visoke pojavnosti pridruženih prirojjenih nepravilnosti povezane z visoko umrljivostjo. Smrtnost v primeru pridruženih nepravilnosti dosega 80% in naraste do 100%, kadar so pridružene kromosomske ali srčno-žilne

napake. V primeru izolirane omfalokele se smrtnost zniža na 10% (35).

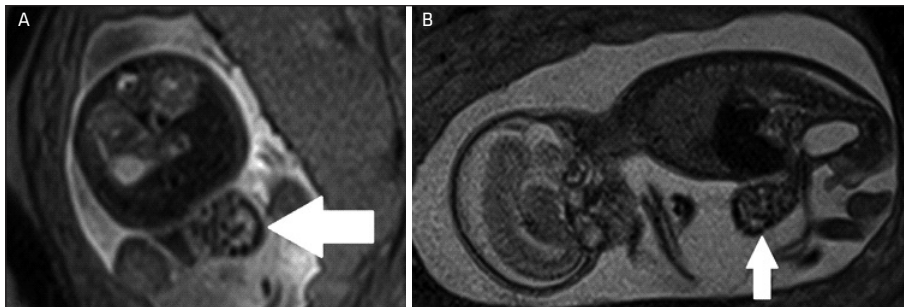
Gastroshiza je izbočenje trebušne vsebine skozi napako v trebušni steni, ki se nahaja desno ob popku. Pojavlja se pri 1/10.000 živorojenih otrok in je torej redkejša od omfalokele (34). Razlikovanje med obema temelji predvsem na lokaciji napake v trebušni steni in na podatku, da pri gastroshizi izbočeni del črevesa ni prekrit z membrano, temveč je v neposrednem stiku s plodovnico. Ločevanje med omenjenima diagnozama je izrednega pomena, saj so gastroshizam pridružene nepravilnosti redkejša ter blažje in največkrat prizadenejo prebavila v obliki atrezije ali stenoze. Fetalno MR-slikanje v primeru gastroshize prikaže v plodovnici prosto plavajoče črevesne vijuge, ujete skozi nepravilnost v trebušni steni, ki se nahaja desno od vstopa popkovnice. Razširitev vijug lahko nakazuje na nepravilnosti, kot sta atrezija ali stenoza (34). Pri bolnikih z gastroshizo po končani kirurški oskrbi lahko pričakujemo odlično preživetje in pričakovan normalen razvoj (36). Primer gastroshize, prikazan s fetalnim MR-slikanjem, je na sliki 4.

ZAKLJUČEK

MR-slikanje pri plodu se uporablja kot dopolnilna diagnostična metoda za oceno



Slika 3. Deklica, 23. teden gestacije. Prikazani so posnetki T2-poudarjenega slikanja v različnih ravninah. S puščico je označena velika večprekatna cistična tvorba, ki se nahaja v trebuhu levo. Ciste med seboj niso povezane. Normalna leva ledvica v trebuhu ni bila prisotna. Opisano stanje je značilno za multicistično displastično ledvico. A – transverzalna ravnina, B – koronalna ravnina, C – sagitalna ravnina.



Slika 4. Deček, 23. teden gestacije. Prikazana sta posnetka T2-poudarjene sekvence v dveh ravninah. S puščico je označeno izbočenje črevesnih vijug. Črevesne vijuge niso obdane z membrano, napaka v sprednji trebušni steni pa je ob popkovnici, kar sta značilnosti, ki nakazujeta diagnozo gastroshize. A – transverzalna ravnina, B – sagitalna ravnina.

nepravilnosti prsne in trebušne votline v primerih, ko natančna določitev diagnoze samo z UZ ni možna. MR-slikanje ima odlično prostorsko in kontrastno ločljivost, omogoča prikaz v treh ravninah in zajema široko pregledno polje, kar še posebej olaj-

ša oceno v primeru velikih in zapletenih nepravilnosti. V prihodnosti pričakujemo nadaljnje izboljšave pri tehniki slikanja, boljše dostopnost MR-naprav in posledično vse večji pomen fetalnega MR-slikanja pri obravnavi ploda.

LITERATURA

1. Cassart M. Fetal body imaging: When is MRI indicated? *J Belg Soc Radiol.* 2017; 101 (Suppl 1): 3.
2. Saleem SN. Fetal MRI: An approach to practice: A review. *J Adv Res.* 2014; 5 (5): 507–23.
3. Dong SZ, Zhu M, Ji H, et al. Fetal cardiac MRI: A single center experience over 14-years on the potential utility as an adjunct to fetal technically inadequate echocardiography. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 123–73.
4. Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: A single-centre observational study. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33 (3): 317–23.
5. Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: Treatment and outcomes. *Semin Perinatol.* 2014; 38 (2): 92–6.
6. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol.* 2011; 37 (2): 259–71.
7. Annunziata F, Bush A, Borgia F, et al. Congenital lung malformations: Unresolved issues and unanswered questions. *Front Pediatr.* 2019; 7: 239.
8. Halkic N, Cuénoud PF, Corthésy ME, et al. Pulmonary sequestration: A review of 26 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 14 (2): 127–33.
9. Gipson MG, Cummings KW, Hurth KM. Bronchial atresia. *Radiographics.* 2009; 29 (5): 1531–5.
10. Wang Y, Dai W, Sun Y, et al. Congenital bronchial atresia: Diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2012; 9 (3): 207–12.
11. Sarper A, Ayten A, Golbasi I, et al. Bronchogenic cyst. *Tex Heart Inst J.* 2003; 30 (2): 105–8.

12. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, et al. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child*. 1989; 64 (3): 364–8.
13. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 24.
14. Ethun CG, Fallon SC, Cassidy CI, et al. Fetal MRI improves diagnostic accuracy in patients referred to a fetal center for suspected esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2014; 49 (5): 712–5.
15. Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (28): 3662–72.
16. Rubio EI, Blask AR, Badillo AT, et al. Prenatal magnetic resonance and ultrasonographic findings in small-bowel obstruction: Imaging clues and postnatal outcomes. *Pediatr Radiol*. 2017; 47 (4): 411–21.
17. Osuchukwu OO, Rentea RM. Ileal Atresia. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 2020 Oct 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557400/>
18. Nemeč U, Nemeč SF, Bettelheim D, et al. Ovarian cysts on prenatal MRI. *Eur J Radiol*. 2012; 81 (8): 1937–44.
19. Akin MA, Akin L, Özbek S, et al. Fetal-neonatal ovarian cysts – their monitoring and management: Retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2 (1): 28–33.
20. Podberesky DJ, Towbin AJ, Eitomey MA, et al. Magnetic resonance imaging of anorectal malformations. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013; 21 (4): 791–812.
21. Gangopadhyay AN, Pandey V. Anorectal malformations. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2015; 20 (1): 10–5.
22. Firszt OP, Myga-Porosiło J, Pośpieszny K, et al. Radiological features of sacrococcygeal teratomas in fetal magnetic resonance imaging and computed tomography: A case report. *Pol J Radiol*. 2018; 83: e19–23.
23. Peiró JL, Sbragia L, Scorletti F, et al. Management of fetal teratomas. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32 (7): 635–47.
24. Lal A, Gupta P, Singhal M, et al. Abdominal lymphatic malformation: Spectrum of imaging findings. *Indian J Radiol Imaging*. 2016; 26 (4): 423–8.
25. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23 (4): 178–85.
26. Cho JY, Lee YH. Fetal tumors: Prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. *Ultrasonography*. 2014; 33 (4): 240–51.
27. Singh SP. Mesoblastic nephroma imaging [internet]. Medscape; 2019 [citirano 2020 Oct 22]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/411147-overview>
28. Werner H, Daltro P, Davaus T, et al. Fetal neuroblastoma: Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in the prenatal and postnatal IV-S stage. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; 59 (5): 407–10.
29. Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17 (4): 207–15.
30. Hindryckx A, De Catte L. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011; 3 (3): 165–74.
31. She F, Dong S, Yuan B, et al. Diagnosis of fetal megacystis with chromosomal abnormality by 2D prenatal ultrasound: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (46): e8589.
32. Ji H, Dong SZ. Magnetic resonance imaging for evaluation of foetal multicystic dysplastic kidney. *Eur J Radiol*. 2018; 108: 128–32.
33. van Eijk L, Cohen-Overbeek TE, den Hollander NS, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: A combined pre- and postnatal assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19 (2): 180–3.
34. Matos APP, Duarte LB, Castro PT, et al. Evaluation of the fetal abdomen by magnetic resonance imaging part 2: Abdominal wall defects and tumors. *Radiol Bras*. 2018; 51 (3): 187–92.
35. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics*. 1995; 15 (3): 517–30.
36. Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, et al. Gastroschisis and omphalocele: Treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24 (2): 167–73.

Septanazal®

Vaš nos
je dragocen
inštrument.



**Septanazal® hitro odmaši
nos, varuje in celi.**

+ Deluje že v prvih minutah.

www.septanazal.si

 KRKA

Pred uporabo natančno preberite navodilo!
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Tanja Košak Soklič¹, Breda Barbič-Žagar², Tjaša Debelak³

Učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal[®]) na nosno kongestijo po operativnem posegu v nosu in obnosnih votlinah

Effect of the Xylometazoline and Dexpanthenol Combination Nasal Spray (Septanazal[®]) on Nasal Congestion in Patients After Surgery in the Nose and Paranasal Cavity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronični rinosinuzitis, postoperativno zdravljenje, nosna kongestija, ksilometazolin, dekspantenol, nosno pršilo, kombinirano pršilo

IZHODIŠČA. Kronični rinosinuzitis prizadene 10,9 % Evropejcev in močno vpliva na bolnikovo počutje ter njegovo kakovost življenja. Če z zdravili ne dosežemo pričakovanega izboljšanja, sledi kirurško zdravljenje, katerega uspešnost je odvisna od hitrosti celjenja nosne sluznice in obnove mukociliarnega transporta. Cilj klinične raziskave je bil primerjati učinkovitost in varnost kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal[®]) ter ksilometazolina pri nosni kongestiji in ugotoviti učinek dekspantenola na celjenje nosne sluznice pri bolnikih po operativnem posegu v področju nosu in obnosnih votlin. **METODE.** V raziskavo je bilo vključenih 40 bolnikov s kroničnim rinosinuzitisom po endoskopski operaciji obnosnih votlin. V času sedemdnevnega zdravljenja smo na treh kontrolnih obiskih spremljali učinkovitost (zdravnikova ocena kongestije z rinoskopijo, bolnikova subjektivna ocena zamašenosti nosu z vizualno analogno lestvico, kakovost življenja z vprašalnikom SNOT-22 (angl. *sino-nasal outcome test-22*), bolnikova subjektivna ocena simptomov, globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem) in varnost (beleženje neželenih dogodkov). **REZULTATI.** Po sedmih dneh zdravljenja se je povečala prehodnost nosu, zmanjšala zamašenost nosu (–46 % ksilometazolin, –70 % kombinirano pršilo) in občutek oviranega dihanja skozi nos (–41 % ($p = 0,031$) ksilometazolin, –49 % ($p = 0,004$) kombinirano pršilo). Obe zdravili zmanjšata kongestijo že v prvi minuti po aplikaciji in ne povzročita povratne nosne kongestije. Kombinirano pršilo je zmanjšalo tudi druge simptome, kot so nabreklost nosne sluznice, krvavitev, rdečina, kihanje, draženje v nosu, nosni izcedek. Gost izcedek se je zmanjšal za 61 %, izboljšala sta se globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem in kakovost življenja bolnikov. V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, ni bilo neželenih

¹ Asist. dr. Tanja Košak Soklič, dr. med., Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; tanja.soklic@kclj.si

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; breda.zagar@krka.biz

³ Tjaša Debelak, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; tjas.debelak@krka.biz

učinkov. RAZPRAVA. Kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom Septanazal® je dokazano učinkovita in varna izbira za zdravljenje zamašenosti nosu in pospeševanje celjenja z manj krvavitvami iz nosu ter zmanjšanimi drugimi motečimi simptomi pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic rhinosinusitis, postoperative treatment, nasal congestion, xylometazoline, dexpanthenol, nasal spray, combination spray

BACKGROUND. In Europe, chronic rhinosinusitis affects 10.9% of the population. It dramatically affects the patient's well-being and quality of life. Surgical treatment is proposed in cases where medical treatment is not successful. The success of the surgery depends on the rate of postoperative healing of nasal mucosa and the restoration of mucociliary transport. The objective of this clinical study was to compare the efficacy and safety of the xylometazoline and dexpanthenol combination nasal spray (Septanazal®) and of xylometazoline alone in nasal congestion, and to determine the effect of dexpanthenol on the healing of nasal mucosa in patients after surgery of the nose and paranasal cavities. METHODS. The clinical trial included 40 patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic paranasal sinus surgery. Efficacy (doctor's assessment of the congestion based on rhinoscopy, patient's subjective assessment of the nasal congestion based on the Visual Analogue Scale, quality of life assessment based on the Sino-Nasal Outcome Test, patient's subjective assessment of symptoms, Global Assessment of Improvement from Baseline) and safety (collection of data on adverse events) were monitored at three control visits scheduled during the seven-day treatment period. RESULTS. After the seven-day treatment, the passage of the nose increased, nasal congestion decreased (–46% xylometazoline, –70% combination nasal spray), and the sense of nasal respiration obstruction decreased (–41% ($p = 0.031$) xylometazoline, –49% ($p = 0.004$) combination nasal spray). Both medicinal products decrease congestion within the first minute after administration and do not cause recurrence of nasal congestion. In addition, the combination nasal spray decreased other symptoms, such as swelling of the nasal mucosa, bleeding, redness, sneezing, nose irritation, and nasal discharge. Thick nasal discharge decreased by 61%, while the results of the Global Assessment of Improvement from Baseline as well as the patient's quality of life improved. No adverse reactions were recorded in the group treated with combination nasal spray. DISCUSSION. The combination of xylometazoline and dexpanthenol in Septanazal® nasal spray has been demonstrated as effective and safe in the treatment of nasal congestion and promotion of the healing process with less nosebleeds and other disturbing symptoms in patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic paranasal sinus surgery.

IZHODIŠČA

Kronični rinosinuzitis (KRS), vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin, ki vztraja več kot 12 tednov z občasnimi poslabšanji, prizadene v povprečju 10,9 % evropskega prebivalstva (1, 2). Fenotipsko ga delimo na KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov. Pri KRS morata biti prisotna vsaj dva simptoma – zamašenost in/ali izcedek iz nosnic ali nazaj v žrelo, obrazna bolečina ali pritisk in poslabšanje ali izguba voaha (2). KRS močno vpliva na kakovost življenja bolnikov, saj lahko vpliva na spanec, razpoloženje ter vodi v utrujenost, lahko povzroči kašelj, nezdravljen pa pri bolnikih z astmo poslabša potek bolezni (3, 4). Bolniki s KRS, ki z zdravili ne dosežejo pričakovanega izboljšanja kakovosti življenja, so kandidati za endoskopsko kirurško zdravljenje (2).

Endoskopski kirurški poseg zaradi manipulacije z endoskopom in inštrumenti povzroči mehanske poškodbe nosne sluznice, lahko tudi pod njo ležečih kosti in hrustanca. Mikropoškodbe nosne sluznice so tudi posledica vstavljanja in odstranjevanja pooperativne nosne tamponade; poškodovana sluznica na robovih novih odprtih v sinuse je pri KRS že sicer kronično vneta, sluznične migetalke so okvarjene in razredčene, s tem pa je mukociliarni transport zmanjšan ali celo neuspešen. Podoben vpliv imajo tudi nekateri nosni dekongestivi v višjih jakostih (5).

Celjenje sluznice nosu in sinusov po endoskopski operaciji je organiziran proces. Prva faza celjenja, ki traja do 14 dni po operaciji, je ustavljanje krvavitve iz prekinjenih žil, vazokonstrikcija in nabiranje krvnih strdkov; ugodno za bolnika in uspeh operacije je, da je ta faza čim krajša. V prvih 24 urah po posegu se že začne tudi druga faza celjenja – vnetje z infiltracijo nevtrofilnih granulocitov in nato makrofagov, ki odstranijo odmrle celice ter dele tkiva. Tretja faza celjenja, razraščanje novega veziva in vraščanje novih žil, se začne štiri dni po pose-

gu. Zadnja faza celjenja, remodeliranje in zorenje brazgotin, traja še več mesecev po posegu (6–8). Vse to pripelje do nabiranja sluzi, nastajanja zasušenih oblog in krvnih strdkov, ki otežujejo prehodnost nosu. Če se zaradi okvare mukociliarnega transporta prekomerno pomnoži biofilm bakterij na nosni sluznici ali pride celo do pooperativne okužbe, se celjenje upočasni, bolniki imajo dlje časa krvav in gost izcedek iz nosu, zamašen nos ter več pooperativnih bolečin. Po operativnem posegu v nosu se lahko pojavijo tudi kihanje, draženje in rdečina sluznice ali kože ob vhodu v nosnici (9).

V pooperativnem zdravljenju ran po operacijah sluznic je že desetletja pomembna lokalna uporaba dekspantenola, saj podpira celjenje ran, kar so ugotovili v več raziskavah (10–13). Dodatek dekspantenola je dokazano pripomogel k večji terapevtski učinkovitosti nosnih dekongestivov v več dvojno slepih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskavah (10, 14, 15). Predpostavlja se, da k boljšim rezultatom zdravljenja z dekongestivi, ki imajo dodan dekspantenol, pripomoreta zaščitni učinek dekspantenola na epitelij nosne sluznice in njegov vpliv na mukociliarni transport (5).

Cilj klinične raziskave je bil primerjati učinkovitost in varnost kombiniranega nosnega pršila s ksilometazolinom in dekspantenolom s pršilom, ki vsebuje le ksilometazolin, pri nosni kongestiji ter ugotoviti učinek dodanega dekspantenola na celjenje kronično vnete nosne sluznice pri bolnikih s KRS po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin. Prav tako sta nas zanimala nastanek povratne nosne kongestije (angl. *rebound effect*) in hitrost nastopa učinka delovanja.

Zdravilo Septanazol® je kombinirano pršilo, ki vsebuje ksilometazolinijev klorid (v nadaljevanju naveden kot ksilometazolin) in dekspantenol. Ksilometazolin je simpatikomimetična učinkovina, ki deluje na α -adrenergične receptorje v arteriolah nosne sluznice in z vazokonstrikcijo zmanjšuje

nabreklost nosne sluznice in s tem zamašenost nosu (16–18). Dekspantenol je derivat pantotenske kisline, ki pospešuje celjenje ran, dokazano zmanjša vnetje in draženje nosne sluznice, navlaži nosno sluznico, pripomore k zmanjšanju njene nabreklosti in sinergistično podpira vazokonstriktorski učinek ksilometazolina (10, 13, 19, 20).

METODE

Mednarodna randomizirana primerjalna dvojno slepa prospektivna klinična raziskava je potekala v Sloveniji in na Hrvaškem od marca leta 2017 do marca leta 2018. Vključenih je bilo 40 bolnikov (starih 18–60 let) s KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov, ki so prestali endoskopski operativni poseg obnosnih votlin. Bolnikom, ki so ustrezali vključitvenim merilom, je bilo naključno dodeljeno zdravljenje z enim od dveh preizkušanih zdravil (PZ) v obliki pršila za nos (raztopine), in sicer s pršilom, ki vsebuje ksilometazolin (1 mg ksilometazolinijevega klorida v 1 ml zdravila), ali s kombiniranim pršilom, ki vsebuje ksilometazolin in deksipantenol (Septanazol®; 1 mg ksilometazolinijevega klorida in 50 mg deksipantenola v 1 ml zdravila). Zdravljenje bolnikov je v obeh skupinah potekalo enako: en razpršek PZ v vsako nosnico trikrat na dan (zjutraj, popoldan in zvečer). Bolniki v klinično raziskavo niso bili vključeni v primeru:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov,
- suhega vnetja nosne sluznice,
- zdravljenja z zdravili za lokalno ali sistemsko zdravljenje gripe,
- zdravljenja s simpatikomimetiki,
- zdravljenja z zaviralci monoamino oksidaze,
- zdravljenja z drugimi zdravili, ki bi lahko povišala krvni tlak,
- sočasnega zdravljenja z drugimi nosnimi dekongestivi,
- akutno uvedenega zdravljenja s kortikosteroidi,
- medikamentoznega rinitisa,
- feokromocitoma,

- povišanega intraokularnega tlaka,
- okužbe dihal ali žrela v dveh tednih pred prvim obiskom (vključno z vnetjem srednjega ušesa), zdravljene z antibiotiki,
- stanja po kirurški odstranitvi hipofize skozi nos (transsfenoidalna hipofizektomija),
- stanja po drugih kirurških posegih, pri katerih je izpostavljena dura mater,
- stanja po poškodbi nosu manj kot tri mesece pred raziskavo,
- kajenja v obdobju šestih mesecev pred raziskavo,
- nosečnosti ali dojenja ali
- sodelovanja v drugi klinični raziskavi v zadnjih 30 dneh.

Zdravljenje je trajalo sedem dni in je vključevalo tri kontrolne obiske. Bolniki so bili po potrditvi vključitvenih meril, ugotovljeni zgodovini bolezni, randomizaciji in pisni prostovoljni privolitvi v klinično raziskavo vključeni prvi dan po operativnem posegu (prvi obisk, prvi dan zdravljenja). Drugi obisk je bil opravljen drugi dan po operaciji (tretji dan zdravljenja), tretji obisk pa sedmi dan raziskave (sedmi pooperativni dan).

Ocena učinkovitosti in varnosti

Za spremljanje učinkovitosti so bile uporabljene naslednje metode oz. obrazci: zdravnikova ocena s sprednjo rinoskopijo, ocena nosne obstrukcije (kongestije oz. zamašenosti nosu) z vizualno analogno lestvico 0–100 (angl. *visual analogue scale*, VAS), vprašalnik o kakovosti življenja (angl. *sino-nasal outcome test-22*, SNOT-22), globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem (angl. *global assessment of improvement from baseline*, GAIB), simptome pa so s pomočjo obrazca za spremljanje učinkovitosti preizkušane zdravila ocenjevali tudi bolniki sami.

Raziskovalec je na vsakem obisku ocenil globalno prehodnost nosne votline na lestvici 0–10, pri čemer 0 označuje popolno

prehodnost nosu in 10 popolnoma zamašen nos (tabela 1). Z vprašalnikom GAIB, ki vsebuje sedem ocen (0 – popolnoma izboljšano stanje, 6 – slabša bolezen/stanje kot na začetku), je raziskovalec na drugem in tretjem obisku globalno ocenil izboljšanje znakov in simptomov in spremljal povratno kongestijo.

Poleg raziskovalca je stopnjo prehodnosti nosu na vsakem obisku s pomočjo lestvice VAS 0–100 ocenjeval tudi bolnik, in sicer pred in eno minuto po aplikaciji PZ. Na prvem obisku je bolnik dodatno ocenil zamašenost nosu tri, šest in devet minut po aplikaciji prvega odmerka PZ.

Z obrazcem za spremljanje učinkovitosti PZ je bolnik na vseh obiskih s pomočjo petstopenjske lestvice (0 – brez težav/simptomov, 4 – zelo resne težave/simptomi) ocenil učinek PZ na nabreklost in suhost nosne sluznice, pekoč občutek v nosu, nastajanje krast, krvavitve, rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje, nosni izcedek in draženje v nosu. Za vrednotenje vpliva simptomov KRS na kakovost življenja je bolnik na prvem in tretjem obi-

sku izpolnil vprašalnik SNOT-22, kjer je vsak odgovor ocenjen z oceno 0–5 (0 – simptom/posledica ne povzroča težav, 5 – simptom/posledica predstavlja najhujše možne težave) (21). Bolnik je poleg tega izbral pet najbolj motečih simptomov/posledic.

Varnost smo ocenili s statistično metodo ali klinično oceno vseh varnostnih parametrov, tudi neželenih dogodkov, in jo spremljali na vseh kontrolnih obiskih. V analizo o varnosti zdravljenja smo vključili vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj en odmerek PZ. Za določanje varnostnega profila smo zbirali podatke o skupni pojavnosti neželenih učinkov (neželeni učinki, povezani z zdravilom), njihovi pogostosti, jakosti in resnosti glede na vrsto ter številu bolnikov, ki so med zdravljenjem zaradi klinično pomembnih neželenih učinkov odstopili iz raziskave.

Statistična analiza

Učinkovitost PZ pri zmanjšanju nosne kongestije smo primerjali s statistično primerjavo zmanjšanj ocen VAS skupin bolnikov, zdravljenih z enim ali drugim zdravilom,

Tabela 1. Lestvice za oceno nosne kongestije. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*) 0–100, NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*) 0–10, VRS – verbalno kategorična točkovna lestvica (angl. *verbal rating scale*).

Ocena nosne kongestije (lestvica)		
VAS 0–100	NRS 0–10	VRS
0 mm	0	popolnoma prehoden nos
10 mm	1	
20 mm	2	blaga kongestija – nadležno, vendar ne moti vsakodnevnih aktivnosti
30 mm	3	
40 mm	4	
50 mm	5	zmerna kongestija – signifikantno moti vsakodnevne aktivnosti
60 mm	6	
70 mm	7	
80 mm	8	močna kongestija – onemogoča vsakodnevne aktivnosti
90 mm	9	
100 mm	10	popolnoma zamašen nos

s pomočjo neparnega t-testa oz. s pomočjo Wilcoxon-Mann-Whitneyjevega testa, če predpostavke za neparni t-test niso bile izpolnjene. Za primerjavo parametrov sekundarnih ciljev smo uporabili neparni Studentov t-test in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja za razliko pričakovanih vrednosti za zvezne slučajne spremenljivke v primeru smiselnosti uporabe normalnega modela, Wilcoxon-Mann-Whitneyjev test za dva vzorca za zvezne slučajne spremenljivke v primeru prevelikih odstopanj od normalnega modela oz. test hi-kvadrat ter eksaktni interval zaupanja Shana in Wanga za primerjavo različnih deležev za diskretne slučajne spremenljivke. Razlike so veljale za statistično značilne, če je bila p-vrednost manjša od 0,05.

Klinična raziskava je potekala v skladu z dobro klinično prakso ter v skladu z ustreznimi direktivami in določbami Helsinške deklaracije in njenih dodatkov. Raziskavo so odobrili nacionalni regulatorni organi in neodvisne nacionalne komisije za medicinsko etiko (0120-024/2016-2 KME 24/02/16, 381-15/60-16-07, 381-15/60-17-12). Če je bilo to potrebno, smo pridobili odobritve lokalnih etičnih komisij. Bolniki so v raziskavi sodelovali, če so podpisali izjavo o zavestni in svobodni privolitvi.

REZULTATI

V klinično raziskavo je bilo vključenih 40 bolnikov s KRS (KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov) po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin, 23 jih je uporabljalo ksilometazolin, 17 pa kombinirano pršilo s ksilometazolinom in deks-pantenolom (Septanazal®). Med vključenimi je bilo 10 žensk (25%) in 28 moških (70%), pri dveh bolnikih podatki o spolu ni bil zabeležen. Povprečna starost bolnikov je bila 41,6 let (standardni odklon 11,03). V zadnjih 12 mesecih je 23 bolnikov za zdravljenje KRS že prejelo druga zdravila, med katerimi je največ bolnikov uporabljalo nosne, sistemske ali inhalacijske kortiko-

steroidne (flutikazon, mometazon, metilprednizolon, budezonid), po en do dva bolnika pa sistemske antihistaminike (loratadin, azelastin), sistemski antibiotik (amoksicilin s klavulansko kislino), fiziološko raztopino in nosne dekongestive (oksimetazolin, efedrinijev klorid). Sočasno s KRS je imelo 17 bolnikov eno od navedenih bolezni: sedem alergijski rinitis, trije astmo, en kronični bronhitis in šest bolnikov druge bolezni.

Učinkovitost

Zamašenost nosu je ob vključitvi v klinično preizkušanje 70% vseh bolnikov navedlo kot enega najbolj motečih simptomov, kar 80% bolnikov je ta parameter na lestvici 0–4 ocenilo s 3 ali več. Po zdravljenju je v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, zamašenost nosu z oceno 3 ali več ovrednotilo 12,5%, bolnikov, v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, pa 43,5% bolnikov. Pri obeh skupinah se je povečal delež tistih, ki so ocenili simptom z 0, 1 ali 2: 83% bolnikov v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, in 56,5% v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom. Povprečna vrednost parametra zamašenost nosu se je pri obeh skupinah značilno znižala na sedmi dan v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja: v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, se je zmanjšala za 46%, v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, pa za 70% (slika 1). Sedmi dan zdravljenja se je pokazala statistično značilna razlika povprečnih vrednosti nosne kongestije v prid kombiniranemu pršilu Septanazal® (0,1; $p < 0,02$).

Prehodnost obeh nosnih votlin se je pri vseh bolnikih, ne glede na PZ, med zdravljenjem izboljšala.

Pri obeh skupinah je bila nosna kongestija tik pred aplikacijo prvega odmerka ocenjena kot zmerne kongestija, ki je signifikantno motila vsakodnevne aktivnosti. Nosna kongestija se je pri obeh skupinah bolnikov značilno zmanjševala eno, tri, šest in devet minut po prvem apliciranem odmerku. Devet minut po aplikaciji PZ so

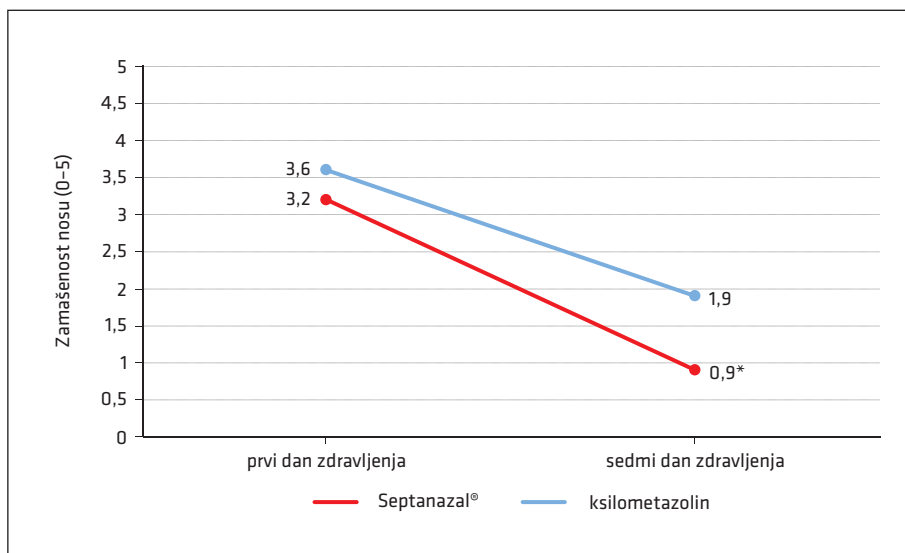
bolniki imeli le še blago kongestijo. Med skupinama ob spremljanih časovnih trenutkih ni bilo statistično značilnih razlik.

Obe PZ sta začeli delovati na zamašenosti nosu že v prvi minuti po aplikaciji. Še večje je bilo zmanjšanje zamašenosti nosu po treh, šestih in devetih minutah po aplikaciji kateregakoli PZ. Povprečna ocenjena vrednost zamašenosti nosu se je pri bolnikih, ki so uporabljali kombinirano pršilo s ksilometazolinom in deksipantenolom, prvo minuto po aplikaciji PZ zmanjšala za 18 %, tri, šest in devet minut po aplikaciji pa se je zmanjševala za dodatnih 22 % ($p = 0,00047$), 17,4 % ($p = 0,00418$) in 12,7 %. Devet minut po aplikaciji PZ je prišlo do 56,3-odstotnega zmanjšanja zamašenosti v primerjavi z zamašenostjo pred prvo aplikacijo PZ ($p = 0,00242$). V skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, je bila zamašenost nosu devet minut po aplikaciji PZ za 41,9 % ($p = 0,00058$) manjša od vrednosti pred aplikacijo PZ (slika 2).

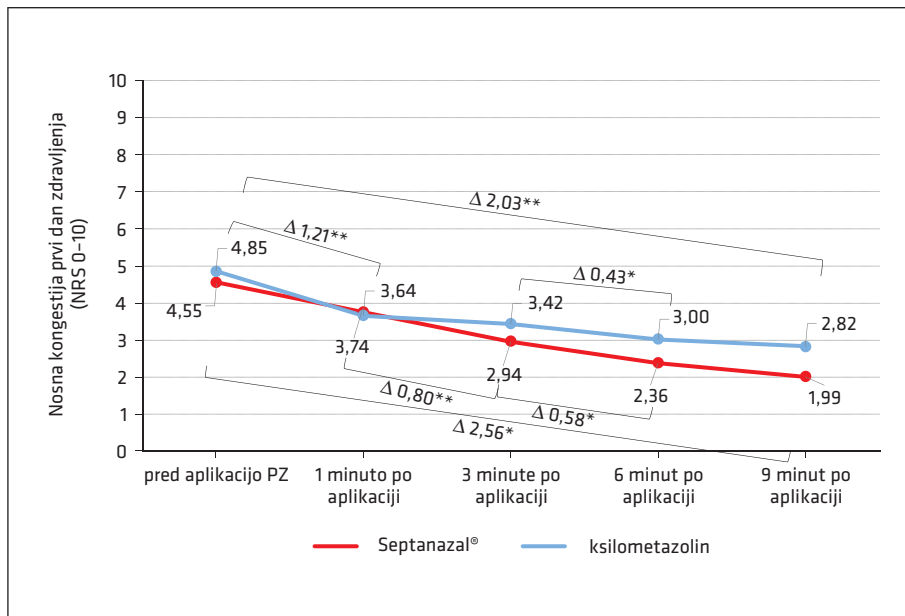
Nosna kongestija pred aplikacijo zdravila je bila pri obeh skupinah bolnikov zna-

čilno manjša sedmi dan zdravljenja kot prvi in tretji dan zdravljenja. Sedmi dan zdravljenja je bila povprečna vrednost zamašenosti nosu v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, statistično značilno manjša v primerjavi s povprečno vrednostjo zamašenosti nosu v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom (1,49, $p < 0,013$). Rezultati zamašenosti nosu eno minuto po aplikaciji PZ so bili prav tako boljši pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom. Nosna kongestija eno minuto po aplikaciji PZ je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s ksilometazolinom, statistično značilno manjša sedmi dan kot prvi dan zdravljenja (za 36 %) in sedmi dan v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja (za 33 %). V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, se je nosna kongestija sedmi dan zdravljenja zmanjšala za 76 % v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja, kar je bila statistično značilno večja razlika kot v skupini zdravljenih s ksilometazolinom (slika 3).

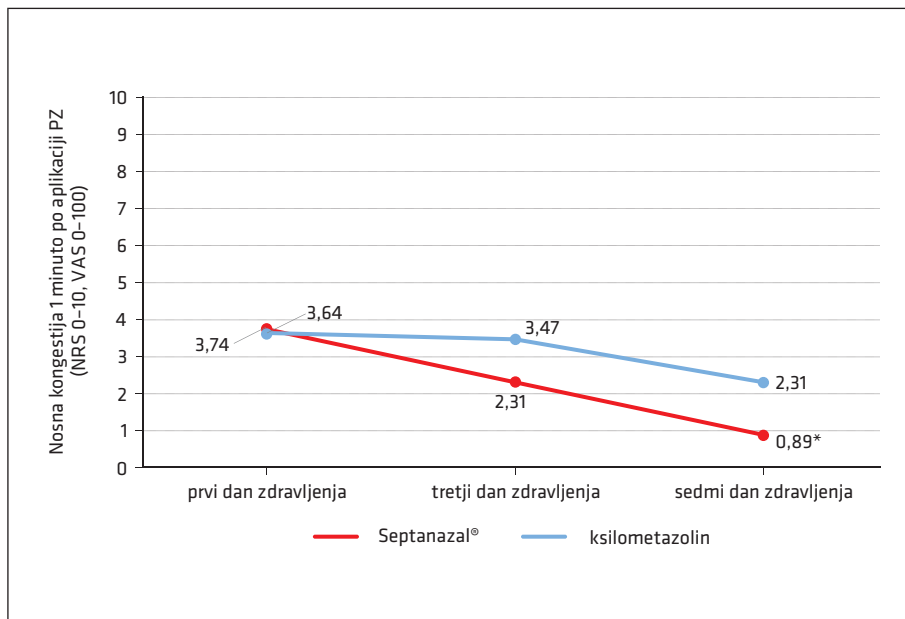
Po aplikaciji PZ so bolniki na vseh obiskih s pomočjo lestvice 0–4 ocenili občutek



Slika 1. Primerjava zamašenosti nosu pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom, zdravljenih s Septanazalom®, in bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom, zdravljenih s ksilometazolinom, prvi in sedmi dan po endoskopski operaciji sinusov (* $p < 0,02$).



Slika 2. Bolnikova ocena nosne kongestije prvi dan zdravljenja pred aplikacijo preizkušanega zdravila in eno, tri, šest ter devet minut po aplikaciji preizkušanega zdravila s številčno ocenjevalno lestvico 0–10 (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$). NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*), PZ – preizkušano zdravilo.



Slika 3. Nosna kongestija eno minuto po aplikaciji preizkušanega zdravila – primerjava zdravljenja s ksilometazolinom in zdravljenja s Septanazalom® (* $p < 0,017$). NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*), PZ – preizkušano zdravilo.

oviranega dihanja skozi nos. Tekom zdravljenja se je opazovani parameter izboljšal pri obeh skupinah bolnikov in sicer se je sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja statistično značilno zmanjšal za 41 % ($p = 0,031$) v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, in za 49 % ($p = 0,004$) v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom. Primerjava absolutne razlike ocene preiskovanega parametra med skupinama je pokazala, da ni statistično značilnih razlik med rezultati prvega dne zdravljenja in rezultati sedmega dne zdravljenja.

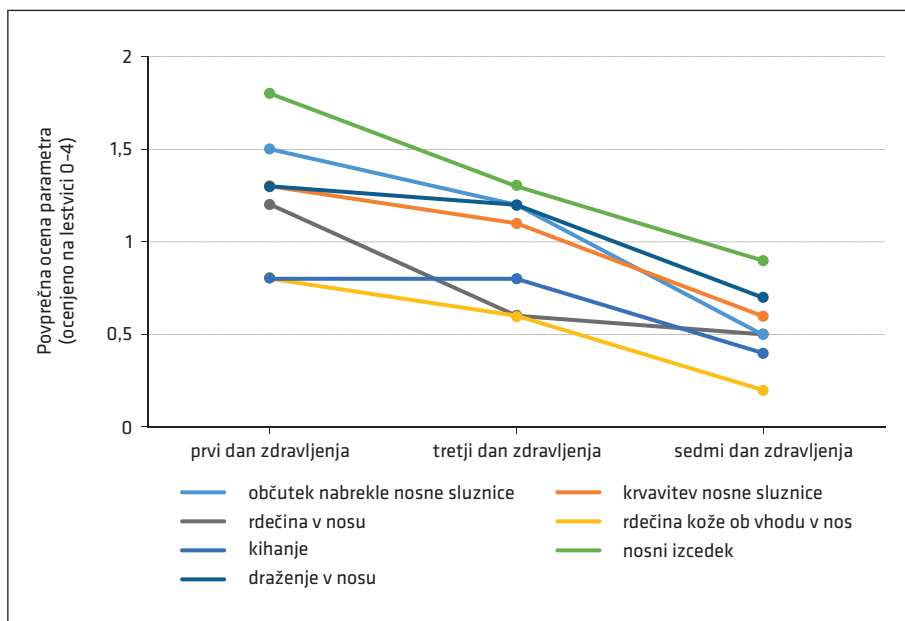
Tekom zdravljenja je pri obeh skupinah bolnikov prišlo do statistično značilnega izboljšanja GAIB. V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, se je povprečna ocena na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja znižala za 0,38 (35 %) ($p = 0,0078$). V skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, se je povprečna ocena sedmi dan zdravljenja znižala za 0,39 (25 %)

v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja ($p = 0,00195$). Statistično značilne razlike med preiskovanima skupinama ni bilo. Povratne nosne kongestije niso zaznali v nobeni od preiskovanih skupin.

V klinični raziskavi je bil dokazan tudi učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in deksipantenolom na nabreklost nosne sluznice, krvavitev nosne sluznice, rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje, nosni izcedek in draženje v nosu. Zmanjševanje parametrov tekom zdravljenja prikazuje slika 4.

Prvi dan zdravljenja je 48 % bolnikov, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, ocenilo »občutek nabrekle nosne sluznice« z oceno 2 ali več. Povprečna ocena se je med zdravljenjem pri obeh skupinah statistično značilno znižala; pri skupini, ki je uporabljala kombinirano pršilo, za 67 % ($p = 0,002$).

V skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z deksipantenolom, se je prav tako statistično



Slika 4. Prikaz hitrega zmanjševanja simptomov od prvega do sedmega dne zdravljenja (nabreklost nosne sluznice, krvavitev nosne sluznice, rdečina nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje ter draženje v nosu) pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z deksipantenolom.

značilno zmanjševal parameter »krvavitev nosne sluznice«, in sicer za 57 % od prvega do sedmega dne zdravljenja ($p = 0,0215$). Krvavitev nosne sluznice se v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, ni statistično značilno spremenila.

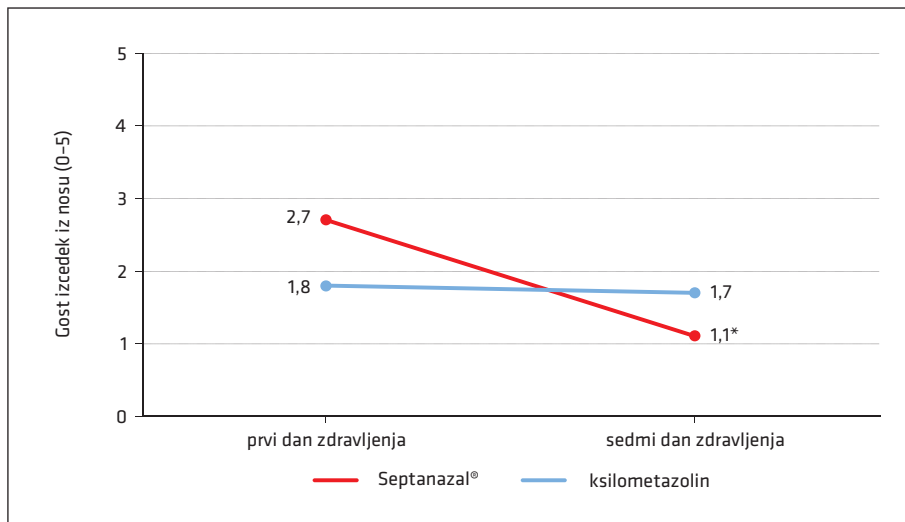
Od prvega do sedmega dne zdravljenja se je rdečina sluznice zmanjšala za 60 % ($p = 0,039$). Rdečina kože ob vhodu v nos se med zdravljenjem v skupini s ksilometazolinom ni zmanjšala, medtem ko je kombinacija ksilometazolina in deksipantenola v zdravilu Septanazal® sedmi dan zdravljenja pokazala statistično značilno zmanjšanje rdečine kože za 67 % v primerjavi s tretjim dnem zdravljenja ($p = 0,016$) oz. za 77 % v primerjavi s prvim dnem zdravljenja ($p = 0,039$).

Kihanje se je med zdravljenjem s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola zmanjšalo za 47 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili s ksilometazolinom, je bila povprečna ocenjena vrednost med zdravljenjem konstantna. Nosni izcedek se je med zdravljenjem s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola zmanjšal za 50 % ($p = 0,022$). Draženje v nosu se je med zdravljenjem od

prvega do sedmega dne zmanjšalo za 52 %, statistično značilno pa za 47 % med tretjim in sedmim dnem zdravljenja ($p = 0,0039$).

Vprašalnik SNOT-22 je pokazal, da so se tekom sedemdnevnega zdravljenja v skupini, zdravljeni s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola, statistično izboljšali tudi vodeni izcedek (za 57 %; $p = 0,001$), izcedek iz nosu nazaj v žrelo (za 54 %; $p < 0,0001$) in izguba voaha in okusa (za 67 %; $p < 0,0001$). Gost izcedek iz nosu se je med zdravljenjem statistično značilno izboljšal za 61 % ($p < 0,0001$), in sicer ga je bilo od prvega do sedmega dne zdravljenja statistično značilno manj pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, kot pri bolnikih, zdravljenih s ksilometazolinom (slika 5).

Bolnikom, zdravljenim s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z deksipantenolom, se je kakovost življenja na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnem bistveno izboljšala, in sicer za 72,6 % (povprečno izboljšanje za 22 točk na vprašalniku SNOT-22). Bolniki so sedmi dan zdravljenja statistično značilno lažje zaspali (za 75 %; $p < 0,0001$).



Slika 5. Primerjava hitrosti zmanjševanja gostega izcedka iz nosu od prvega do sedmega dne zdravljenja med skupinama (* $p < 0,01$).

Varnost

V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, ki vsebuje ksilometazolin in dekspantenol, noben od vključenih bolnikov ni imel neželenega učinka, bodisi povezanega bodisi nepovezanega s PZ. V skupini, ki se je zdravila s ksilometazolinom, je bilo zabeleženih le nekaj primerov blagih neželenih učinkov. Izmed vseh v raziskavo vključenih bolnikov jih 90 % ni imelo neželenih učinkov. Pri nobenem bolniku se ni pojavil hud, zmeren ali trajen neželeni učinek.

RAZPRAVA

V tej mednarodni randomizirani primerjalni dvojno slepi prospektivni klinični raziskavi smo primerjali skupino 17 bolnikov s KRS, ki so po endoskopski operaciji obnosnih votlin prejeli kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®), in skupino 23 bolnikov s KRS, ki so po operaciji prejeli nosni ksilometazolin, glede na pooperativno zamašenost nosu, hitrost nastopa učinka na obstrukcijo nosu, celjenje sluznice in varnost.

Podobno kot navajajo že poročila v literaturi, so tudi naši bolniki s KRS na prvi pooperativni dan zamašenost nosu večinoma ocenjevali kot motečo (70 % bolnikov) in zelo izraženo (80 % bolnikov) (10). Obe zdravili sta že prvi dan zdravljenja zelo hitro (eno minuto po aplikaciji) značilno zmanjšali zamašenost nosu oz. nosno kongestijo operiranih bolnikov, ki se je še dodatno izboljšala tri, šest in devet minut po aplikaciji PZ pri obeh skupinah bolnikov (slika 2). To je potrdilo že znani hitri učinek ksilometazolina na zamašenost nosu (16–18). Prvič pa smo prikazali veliko boljše, kar 1,5-krat večjo učinkovitost kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®) od ksilometazolina pri zmanjšanju zamašenosti nosu na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnem zdravljenja po endoskopski operaciji obnosnih votlin (slika 1). Tudi glede hitrega učinka je kombinirano pršilo prekašalo ksilome-

tazolin, saj se je zamašenost nosu eno minuto po aplikaciji PZ tako na tretji dan kot tudi na sedmi dan zdravljenja za skoraj dvakrat bolj učinkovito zmanjšala pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, kot pri bolnikih, ki so prejeli ksilometazolin. Ugoden učinek dekspantenola na kongestijo nosu in zmanjšanje oblog po operaciji so že potrdili v drugi raziskavi (22). Zamašenost nosu ali nosna obstrukcija je za bolnike s KRS običajno glavni simptom, ki hkrati izrazito vpliva na kakovost življenja (2). V zgodnjem pooperativnem obdobju se zamašenost še poslabša zaradi zastajanja krvi in sluzi, strdkov, zasušenih oblog in vnetja kot dela normalnega celjenja operativnih ran ter mikropoškodb. Dodatno obstrukcijo stopnjuje še ovirani mukociliarni transport zaradi prekinjene kontinuitete sluznice, ki je že sicer oslavljen ali celo odsoten zaradi KRS (6–9). Pospeševanje celjenja sluznice po operaciji je zaželeno, saj se s tem zmanjša količina biofilma na nosni sluznici in količina goste sluzi, kar bolnik občuti kot olajšanje, hkrati je uspešnost operacije večja (7, 9). Naše ugotovitve podpira tudi rezultat, da se je bolnikom, zdravljenim s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z dekspantenolom, kakovost življenja na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnem bistveno izboljšala, in sicer za 72,6 % (povprečno izboljšanje za 22 točk na vprašalniku SNOT-22).

Obe preizkušani zdravili, Septanazal® in ksilometazolin, sta značilno popravili kakovost življenja, saj sta na sedmi dan zdravljenja značilno izboljšali občutek oviranega dihanja skozi nos, občutek nabrekle nosne sluznice, voden izcedek, izcedek iz nosu nazaj v žrelo in voh ter okus v primerjavi s prvim dnem zdravljenja. Bolniki so sedmi dan zdravljenja tudi veliko lažje zaspali, kar je nadvse pomembno za kakovost življenja, boljše pa je bila tudi GAIB na sedmi dan v primerjavi s tretjim dnem zdravljenja. Podobne učinke za ksilometazolin navajajo tudi druga poročila (16).

Bistvena ugotovitev naše raziskave je, da je bilo celjenje sluznice bolnikov s KRS po endoskopski operaciji obnosnih votlin značilno boljše v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, kot v skupini, ki je prejela ksilometazolin; to se je kazalo z značilno približno dvakrat manjšo nabreklostjo nosne sluznice, manj krvavitvami nosne sluznice, manjšo rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, manj kihanja, manjšim nosnim izcedkom in manj draženja v nosu na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja (slika 4). Pri skupini bolnikov, zdravljenih s ksilometazolinom, ni bilo pomembnega zmanjšanja pooperativnih krvavitev in drugih motečih parametrov, tudi druga poročila niso našla ugodnih pooperativnih učinkov pri uporabi ksilometazolina (23). Dodatno na izdatno hitrejše in boljše pooperativno celjenje sluznice v skupini s Septanazalom® kaže tudi značilno zmanjšanje gostega izcedka iz nosu na sedmi dan v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja, česar v skupini s ksilometazolinom ni bilo (slika 5). Podobno ugodni učinki na celjenje po endoskopski operaciji obnosnih votlin, kot smo jih dokazali pri Septanazalu®, so opisani le še pri pooperativnem zdravljenju z nosnimi kortikosteroidi, ki so najmočnejša protivnetna zdravila (24, 25). Hitrejše celjenje, zmanjšanje izcedka in izboljššan mukociliarni transport so zasluga dodanega dekspantenola v kombiniranem pršilu, saj so takšne učinke dekspantenola že opisali po endoskopski operaciji sinusov in pri akutnem rinitisu (10, 14, 15, 26, 27).

Zelo pomembno je, da sta se obe uporabljeni zdravili izkazali kot varni, saj pri zdravljenju s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z dekspantenolom ni bilo neželenih učinkov, pri zdravljenju s ksilometazolinom pa je bilo le nekaj blagih neželenih učinkov. Povratne nosne kongestije med sedemdnevnim zdravljenjem nismo zaznali v nobeni od preiskovanih skupin.

V našo raziskavo smo vključili malo manj bolnikov, kot smo prvotno načrtovali, saj smo s strogimi vključitvenimi kriteriji želeli zmanjšati vpliv drugih bolezni in zdravil. Vsi vključeni bolniki so bili nekadilci, dodatna stroga vključitvena merila so povečala možnost, da lahko slabšo kakovost življenja pripisujemo težavam zaradi KRS. Zaradi natančnega načrtovanja raziskave imajo naši rezultati prikazanih koristi dodanega dekspantenola v kombiniranem pršilu še večjo težo.

Rezultati klinične raziskave kažejo, da kombinirano pršilo, ki vsebuje ksilometazolin in dekspantenol, v sedmih dneh zdravljenja značilno bolj zmanjša nosno obstrukcijo kot ksilometazolin pri bolnikih s KRS po endoskopski operaciji sinusov. Zaradi dodanega dekspantenola ter s tem hitrejšega celjenja so se omilili tudi drugi znaki in simptomi, s katerimi se srečujejo bolniki po operativnem posegu v nosu (krvavitve iz nosu, kihanje, izcedek iz nosu, draženje v nosu ter prisotnost rdečine v nosu ali ob vhodu v nos). Septanazal® dokazano deluje že v prvi minuti po aplikaciji zdravila, njegov učinek na nosno kongestijo pa je bil skoraj dvakrat močnejši kot učinek ksilometazolina. Dekspantenol znano izboljša mukociliarni transport, zato je bilo celjenje sluznice po operaciji hitrejše in je bilo manj gostega izcedka iz nosu, prehodnost nosu pa večja. Pomembno je, da se tako izboljša kakovost življenja bolnikov po operaciji obnosnih votlin in olajša spanje, po sedmih dneh zdravljenja pa ne pride do povratne nosne kongestije. Dokazali smo tudi varnost kombinacije učinkovin v zdravilu Septanazal®, saj nobeden od bolnikov ni imel neželenih učinkov. V raziskavi smo potrdili, da je kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom v zdravilu Septanazal® učinkovita in varna izbira za zdravljenje nosne kongestije ter pospeševanje celjenja z manj krvavitvami iz nosu in zmanjšanimi drugimi motečimi simptomi pri bolnikih s KRS po operativnem posegu obnosnih votlin.

LITERATURA

1. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 14: Doc11.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
3. Schalek P. Rhinosinusitis – Its impact on quality of life [internet]. InTech; 2011 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: <http://www.intechopen.com/books/peculiar-aspects-of-rhinosinusitis/rhinosinusitis-its-impact-on-quality-of-life>
4. Slovick A, Long J, Hopkins C. Updates in the management of chronic rhinosinusitis. *Clin Pract.* 2014; 11 (6): 649–63.
5. Jiao J, Zhang L. Influence of intranasal drugs on human nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11 (3): 306–19.
6. Eloy P, Andrews P, Poirrier AL. Postoperative care in endoscopic sinus surgery: A critical review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25 (1): 35–42.
7. Selvarajah J, Saim AB, Bt Hj Idrus R, et al. Current and alternative therapies for nasal mucosa injury: A review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 480.
8. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003; 299 (5609): 1057–61.
9. Jervis-Bardy J, Foreman A, Field J, et al. Impaired mucosal healing and infection associated with *Staphylococcus aureus* after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23 (5): 549–52.
10. Kehrl W, Sonnemann U. Verbesserung der Wundheilung nach Nasenoperationen durch kombinierte Anwendung von Xylometazolin und Dexpanthenol. *Laryngorhinootologie.* 2000; 79 (3): 151–4.
11. Hauptmann S, Schäfer H, Fritz A, et al. Untersuchung der wachstumsbeeinflussenden Wirkung von Wundsalben an der Zellkultur. *Hautarzt.* 1992; 43: 432–5.
12. Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie.* 1998; 77 (09): 506–12.
13. Gorski J, Proksch E, Baron JM, et al. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals.* 2020; 13 (7): 138.
14. Mösges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, et al. Dexpanthenol: An overview of its contribution to symptom relief in acute rhinitis treated with decongestant nasal sprays. *Adv Ther.* 2017; 34 (8): 1850–8.
15. Jagade MV, Langade DG, Pophale RR, et al. Oxymetazoline plus dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 60 (4): 393–7.
16. Eskizmir G, Hirçin Z, Özyurt B, et al. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67 (1): 19–23.
17. NCBI: PubChem compound summary for CID 5709, xylometazoline [internet]. National Center for Biotechnology Information; 2020 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylometazoline>
18. Hardman J, Limbird L, Gilman A. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists: Nasal decongestion. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 240.
19. Antienna Wollina U, Nissen HP, Kubicki J. Antientzündliche Wirkungen von Dexpanthenol. *Akt Dermatol.* 2004; 30: 478–82.
20. Proksch E, de Bony R, Trapp S, et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28 (8): 766–73.
21. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of nasal obstruction symptom evaluation questionnaire in Slovenian language. *Zdr Varst.* 2017; 56 (1): 18–23.
22. Yildirim G, Kumral TL, Altındağ C, Özdemir E, Uyar Y. The effect of dexpanthenol-vitamin A (nazalnem) on silastic splints after nasal septal surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28 (8): 2139–42.
23. Humphreys MR, Grant D, McKean SA, et al. Xylometazoline hydrochloride 0.1 per cent versus physiological saline in nasal surgical aftercare: A randomised, single-blinded, comparative clinical trial. *J Laryngol Otol.* 2009; 123 (1): 85–90.
24. Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone impregnated nasal pack in endoscopic sinus surgery: Our experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69 (1): 88–92.

25. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinol J.* 2009; 47 (3): 280–6.
26. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsri P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpanthenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95 (1): 58–63.
27. Fooanant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91 (10): 1558–63.

Ines Žabkar¹

Napredujoča šibkost neznanega izvora

V nevrološko ambulanto pride 52-letna socialna delavka s šibkostjo v nogah, ki se stopnjuje že dva meseca, zadnje tri tedne pa jo spremlja še šibkost v rokah. Pravi, da se hitro utruji in večino časa presedi, odkar so se ji pojavile težave s prsti na rokah in mravljinčenje, pa težje opravlja vsakodnevne opravke. Prej je bila gospa redno aktivna, veliko je hodila v gore. V preteklosti nevroloških težav ni imela, tudi družinska anamneza je brez posebnosti. Gospa ne kadi in ne pije alkohola. Od zdravil jemlje pantoprazol (Nolpazo®) za kronični gastritis in občasno trospijev klorid (Spasmex®). Ob pregledu ima normalno telesno temperaturo (36,8 °C), frekvenca utripa srca je 85/min, krvni tlak 112/80 mmHg.

Ob nevrološkem pregledu pregled možganskih živcev ne pokaže posebnosti. Mišična moč vseh udov je proksimalno in distalno oslABLJENA. Refleksi so na obeh zgornjih udih šibki, a izvajljivi, na spodnjih udih pa jih ne izvabimo. Navaja senzibilitetni izpad na stopalih in na rokah v obliki rokavic.

Lumbalna punkcija je v likvorski tekočini pokazala zvišano koncentracijo beljakovin (1,64 g/l) brez povečanega števila levkocitov (albuminsko-citološka disociacija). Laboratorijska slika krvi in elektrolitov je normalna, vrednosti C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP) niso povišane. Prav tako so negativni mikrobiološki izvidi krvi, likvorja in blata. Odločite se za meritve prevajanja po živcih, ki pokažejo proksimalno in distalno upočasnitev s prevodnimi bloki in desinhronizacijo ter izgubo valov F na spodnjih udih. Odzivi senzoričnih akcijskih potencialov so nizki ali odsotni.

Ker dela v domu starejših občanov, se vsako leto cepi proti gripi, nazadnje je cepivo prejela pred pol leta. Zanima jo, če so njene težave morda povezane s preteklimi cepljenji in če se sme cepiti proti koronavirusu hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2).

Vprašanja

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza in zakaj?
2. Kateri znaki in anamnestični podatki so v skladu z vašo delovno diagnozo? Kateri niso?
3. Katere so možne diferencialne diagnoze?
4. Kako bi postavili diagnozo bolezni?
5. Bi lahko cepljenje proti gripi sprožilo nastanek težav in ali je cepljenje v prihodnje priporočeno?
6. Kako bi se lotili zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Ines Žabkar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; izabkar@gmail.com

Odgovori

1. Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (angl. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) je imunsko pogojena polinevropatija, ki jo zaznamuje simetrična šibkost proksimalnih in distalnih mišic udov, ki traja več kot dva meseca. Mehanizem nastanka vključuje avtoimunski odziv na periferni živčni mielin, ki se kaže kot segmentna demielinizacija z remielinizacijo in je lahko povezan z okužbo (10–30 %), s cepljenjem, operacijo, poškodbo ali nosečnostjo. Začetek je običajno distalen, kasneje pa se simptomi in znaki močneje izrazijo proksimalno. Prizadetost je pretežno motorična, vendar so pri večini prisotni tudi senzorični simptomi in znaki, pri 97 % bolnikov so na prizadetih udih miotatični refleksi oslavljeni, pri 70 % pa popolnoma odsotni. Začetek nastopi običajno v starosti 30–60 let, lahko pa tudi že v otroštvu. V 18 % se začne akutno, v 12 % subakutno (v 4–8 tednih), sicer pa značilno progresivno v dveh mesecih (1, 2). Poteka lahko kronično monofazično (15 %), kronično z zagoni (34 %, tipično za pojav v najstniških letih), stopničasto napredujoče (34 %) ali počasi napredujoče (15 %), kar kaže anamneza naše gospe. Atipične CIDP so lahko pretežno distalne (angl. *distal acquired demyelinating symmetric*, DADS), asimetrične (angl. *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*, MADSAM), fokalne, čiste motorične ali čiste senzorične. CIDP je torej heterogena bolezen, ki je diagnostično zahtevna, zapleti pa se pojavljajo tudi pri zdravljenju (1–4).
2. V skladu z našo diagnozo je trajanje šibkosti deset tednov, klinična slika pa se je začela distalno – bolnica kot začetek navaja težave s prsti. Pri njej je prisoten značilen kronično napredujoč potek, zmanjšanje refleksnega odziva na vseh udih in motnje senzibilitete v obliki nogavic in rokavic. Elektrofiziologija nam pokaže znake demielinizacije, v preiskavi likvorske tekočine pa najdemo albuminsko-citološko disociacijo. V zelo redkih primerih se izvaja še biopsija suralnega živca, ki velja za zelo invazivno diagnostično metodo z nizko občutljivostjo.
Značilna je tudi utrudljivost, nekateri viri navajajo tudi splošno utrujenost (1, 5). Pri naši bolnici je tako kot pri večini CIDP težko določiti vzrok za nastanek težav. Mehanizem vključuje imunski odziv in aktivacijo samoreaktivnih T celic, citokinsko nevihto in prekomerno izražanje molekul poglavitnih kompleksov tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex II*, MHC II), kar lahko povzroči napad na mielin in demielinizacijo živcev (4). Bolnica nima znakov okužbe, lahko bi sicer šlo za latenten potek, zato je verjetnost povezave težje oceniti, ne moremo pa je popolnoma izključiti kot vzrok nastanka. Gre za precej tipičen primer CIDP, saj je prizadeto periferno živčevje, ki oživčuje tako proksimalne kot distalne mišice okončin, prisotne so distalne parestezije in utrudljivost; možganski, frenični živci in živci za interkostalne mišice pa niso prizadeti.
3. CIDP je klinično podobna akutni vnetni demielinizacijski polinevropatiji (angl. *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), sindromu Guillain-Barré, le da je ta časovno opredeljena kot do štiri tedne trajajoča polinevropatija, pri CIDP pa je kliničen potek počasi napredujoč ali kroničen z zagoni preko več tednov ali mesecev. Pri diferencialnih diagnozah moramo najprej pomisliti na dedno nevropatijo (npr. Charlot-Marie-Tooth sindrom, ki ga lahko izključimo z družinsko anamnezo in blokom prevajanja na elektrofiziologiji), nevropatijo, povezano s paraproteini in limfomi, večžariščno motorično nevropatijo z blokom prevajanja ali nevropatijo, povezano s HIV.

Izključiti moramo tudi sistemske bolezni, kot so sladkorna bolezen, alkoholizem in podhranjenost, ki vplivajo na periferno živčevje, ter okužbo z *Borrelia burgdorferi* (gospa je pogosto hodila v gore, bolezen pa moramo nujno prepoznati, saj jo lahko zdravimo z antibiotiki). Izključitveni kriteriji so še morebitna izpostavljenost strupom in možni neželeni učinki zdravil (1, 2, 5).

4. Diagnozo tipične CIDP lahko po evropskih smernicah postavimo s klinično sliko kronično napredujoče šibkosti, ki traja več kot dva meseca, senzorično okvaro in odsotnostjo refleksov na vseh udih ter izpolnjenimi elektrodiagnostičnimi kriteriji, ki kažejo na demielinizacijo. Ti zajemajo < 70 % hitrosti prevajanja motoričnih živcev v primerjavi z normalno, bloke prevajanja, podaljšanje distalne motorične latence za > 50 %, podaljšanje latence vala F za > 30 % ali odsotnost vala F in časovno desinhronizacijo (za > 30 % podaljšano trajanje motoričnega odziva). Trenutno sicer v praksi izpolnjuje formalne elektrodiagnostične kriterije manj kot dve tretjini odraslih z diagnozo CIDP, diagnostična občutljivost pa naj bi segala v razponu 40–70 % (5, 6).
5. Vsakoletno cepivo proti gripi je trivalentno inaktivirano virusno cepivo, sestavljeno iz dveh sevov virusa influence A in enega seva virusa influence B. Cepljenje je priporočeno vsem v splošni populaciji, sploh pa osebam z največjim tveganjem za zaplete gripe, zaposlenim v zdravstvu in domovih starejših občanov. Čeprav se neželenim učinkom cepljenja ni mogoče popolnoma izogniti, se nevarni neželeni učinki pojavijo izjemno redko, pri vsakem cepivu mora biti korist preprečevanja večja od tveganja za pojav resnega neželenega učinka. Izjemno redko (1 : 1.000.000) lahko oseba po cepljenju z inaktiviranim virusnim cepivom razvije avtoimunski odziv v obliki demielinizacione nevropatije, vendar je opisanih kliničnih primerov izredno malo (7). Cepljenje proti gripi naj bi celo nekoliko znižalo verjetnost razvoja avtoimunskih polinevropatij (8). Začetek težav nastopi običajno že nekaj dni oz. v dveh tednih po cepljenju in je bolj značilno za AIDP, medtem ko so se pri naši bolnici simptomi pojavili po treh mesecih. Težko bi torej vzročno-posledično povezali cepljenje z našim primerom bolnice. Cepljenje pri bolnikih z avtoimunsko sproženimi polinevropatijami ni kontraindicirano, vključno s cepivom proti SARS-CoV-2, primera z opisanim nastankom ali poslabšanjem CIDP po teh cepivih pa še niso zabeležili. Vseeno je treba omeniti, da trenutno vpliv mRNA-cepiv na kronične demielinizacione polinevropatije še ni bil raziskan na dovolj širokem vzorcu. Po drugi strani lahko okužba s SARS-CoV-2 močno poslabša CIDP, zato predstavlja bistveno večje tveganje (7–10).
6. Zdravljenje CIDP se najprej izvaja z iv. ali po. kortikosteroidi (KS), iv. imunoglobulini (IVIg) in plazmaferezo. Čeprav so KS metoda zdravljenja prvega izbora, je objavljenih raziskav z uporabo IVIg, ki potrjujejo učinkovitost in navajajo manj neželenih učinkov, več, zato jih nekateri predpisujejo kot prvo izbiro. Randomiziranih dvojno slepih raziskav s KS je manj, vendar se v klinični praksi predpisujejo pogosteje zaradi manjših stroškov. Uvaja se tudi zdravljenje s subkutanimi imunoglobulini (angl. *subcutaneous immunoglobulins*, SCIG), ki bo zaradi možnosti zdravljenja na domu olajšala dostopnost zdravljenja. V uporabi so tudi imunosupresivi (azatioprin, ciklosporin, ciklofosfamid in redkeje metotreksat). CIDP torej štejemo med ozdravljive polinevropatije, saj obstajajo številne možnosti zdravljenja, vseeno pa kljub subjektivno zaznanemu izboljšanju počutja bolnikov pogosto ni zaznanih bistvenih izboljšanj v testih prevodnosti.

Pri približno tretjini bolnikov pride do izboljšanj, pri tretjini bolezen miruje, pri tretjini pa se stanje poslabša. Ni povsem znano, če do takšnega izida zdravljenja pride zaradi težav pri postavitvi diagnoze ali nezadostne učinkovitosti samega zdravljenja (3, 11, 12). Pri naši bolnici bi za zdravljenje izbraliIVIg, kortikosteroide ali plazmaferezo, redno pa bi izvajali teste prevodnosti živcev in evalvacijo za spremljanje poteka bolezni. Dobri napovedni dejavniki pri naši bolnici so subakutni začetek in simetrična prizadetost. Prognoza je glede na ostale polinevropatije dobra, in sicer pet let po začetku zdravljenja običajno pri 26 % nastopi popolna remisija, ki traja več kot dve leti, 87 % bolnikov pa ostane pokretnih (13).

LITERATURA

1. Köller H, Kieseier BC, Jander S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352 (13): 1343–55.
2. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16 (5): 293–303.
3. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015; 85 (6): 498–504.
4. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med.* 1999; 341 (27): 2068–74.
5. Magda P, Latov N, Brannagan TH 3rd, et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2003; 60 (12): 1755–9.
6. Molenaar D, Vermeulen M, de Haan R. Comparison of electrodiagnostic criteria for demyelination in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol.* 2002; 249 (4): 400–3.
7. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine.* 2019; 37 (37): 5544–50.
8. Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, et al. Simulation study of the effect of influenza and influenza vaccination on risk of acquiring Guillain-Barré syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (2): 224–31.
9. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2009; 14 (4): 310–5.
10. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020; 418: 117106.
11. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography-purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (2): 136–44.
12. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (6): 493–502.
13. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (1): 66–70.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani od 8. februarja 2021 do 7. maja 2021

Diplomanti medicine

Repar Neža	5. 2. 2021	Muhič Jurij	10. 3. 2021
Ihan Klara	9. 2. 2021	Babič Anja	17. 3. 2021
Jesenšek Valentina	9. 2. 2021	Hladnik Anžej	2. 4. 2021
Hegedič Mojca	22. 2. 2021	Novič Jera	6. 4. 2021
Horvat Krstić Anja	24. 2. 2021	Čehovin Katja	9. 4. 2021
Jevšnikar Petra	24. 2. 2021	Hodžić Sara	9. 4. 2021
Krajnc Sebastijan	26. 2. 2021	Kostić Ivana	9. 4. 2021
Benkovič Ana	26. 2. 2021	Gradišar Meta	16. 4. 2021
Logar Tomaž	2. 3. 2021	Vihtelič Polona	20. 4. 2021
Hočevar Tjaša	4. 3. 2021	Stepančič Antonela	23. 4. 2021
Prijatelj Živa	4. 3. 2021	Strouhal Katja	23. 4. 2021
Casar Maja	9. 3. 2021	Anžič Nina	3. 5. 2021
Čarman Dominik	9. 3. 2021	Marzi Sebastijan	4. 5. 2021
Kobal Julija	10. 3. 2021	Benedik Selena	5. 5. 2021

Diplomanti dentalne medicine

Šušterčič Kristijan	16. 12. 2020	Berce Maša	18. 3. 2021
Mešič Medina	22. 2. 2021	Hafner Pija	18. 3. 2021
Klabjan Nejc	26. 2. 2021	Žužek Tina	18. 3. 2021
Vrhovnik Eva	26. 2. 2021	Klemenc Natalija	15. 4. 2021
Perc Ajda	17. 3. 2021	Dodič Hana	22. 4. 2021

Diplomanti Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

Čopi Tamara	9. 2. 2021	Brecelj Daša	30. 3. 2021
Stegne Eva	25. 2. 2021	Čeh Kaja	13. 4. 2021
Černjavič Urška	26. 2. 2021	Drobne Ludvik	13. 4. 2021
Esih Maruša	9. 3. 2021	Špehonja Ana	13. 4. 2021
Grm Anja	23. 3. 2021	Vehovar Tim	21. 4. 2021
Bolner Tadej	26. 3. 2021	Nemec Herkess Severin	5. 5. 2021

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljani v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatorov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršne koli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdil (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

vanih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditve ali dognanij drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouverški sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priručnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Paročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ.* V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da

se strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent

ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author
American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Gašper Tonin

MANAGING EDITOR

Gaja Markovič

PRODUCTION EDITORS

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Jurij Martinčič,
Anita Meglič, Hana Rakuša

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Tilen Kristanc, Dora Laginja, Naneta Legan Kokol, Maja Osojnik, Hana Rakuša, Zala Roš, Uroš Tršan, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READERS FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Gaja Markovič

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,800 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 129** Nephrotic Syndrome and Thromboembolic Events in Children – *Tjaša Šinkovec Savšek, Anamarija Meglič*
- 143** Sarcopenic Obesity – *Taja Jordan, Petra Grebenc, Edi Dedič, Nada Rotovnik Kozjek, Milena Blaž Kovač*
- 153** Stress and the Stress Response during the COVID-19 Outbreak – *Domen Kulovec, Naneta Legan Kokol, Žan Malek Petrovič, Sara Maraž, Zala Mlinarič, Magdalena Novak, Blaž Pavlakovič, Alenka Penko, Vid Rotvejn Pajič, Anja Stopar, Mojca Zvezdana Dernovšek*
- 171** Ruptures of the Extensor Mechanism of the Knee – *Rok Leban, Aleš Fabjan, Matej Andoljšek*
- 187** Prevalence, Etiopathogenesis and Treatment of Uterine Fibroids – *Špela But, Tamara Serdinšek, Igor But*
- 203** Vitamin D and Its Therapeutic Potential – *Petra Devetak, Dušanka Mičetič-Turk, Maja Šikić Pogačar*
- 215** Wilson's Disease – The Perspective of An Internist and An Abdominal Surgeon – *Jasna Klen, Jurij Janež*
- 227** Clinical Signs of Vitamin B12 Deficiency in Vegetarian and Vegan Diets – *Rebeka Mukenauer, Lara Medved, Petra Hrast, Nada Rotovnik Kozjek*
- 239** Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Body – *Tjaša Tomažin, Domen Plut*
- 251** Effect of the Xylometazoline and Dexpanthenol Combination Nasal Spray (Septanazol®) on Nasal Congestion in Patients After Surgery in the Nose and Paranasal Cavity – *Tanja Košak Soklič, Breda Barbič-Žagar, Tjaša Debelak*
- 265** Diagnostic challenge
- 269** List of Graduated Students
- 277** Guidelines for Authors