

- 111** Izzivi na področju prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov na Gorenjskem v obdobju 2010–2019 – *Darja Zupan, Alenka Hafner, Marjetka Hovnik Keršmanc, Kristina Zdravec*
- 125** Rezultati raziskave Optimus: Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi – *Andrej Kravos, Breda Barbič-Žagar*
- 139** Diferencialna diagnoza rdečega očesa v ambulanti družinske medicine – *Neža Sofija Pristov, Andrej Pangerc*
- 151** Adenomioza – pregledni znanstveni članek – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik, Bojana Pinter*
- 171** Nespecifična bolečina v križu – *Tajda Doupona, Jasmina Markovič Božič, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel*
- 189** Porfirija kutanea tarda: analiza bolnikov, zdravljenih v Splošni bolnišnici Novo mesto v letih 1992–2022 – *Patricija Tomše, Valerija Balkovec*
- 201** Ustni vzroki slabega zadaha – *Tomi Ujčič Samec*
- 209** Kronična pooperativna bolečina – *Matija Krajnc, Ines Žabkar, Vita Stražišar, Kristjan Dekleva, Jasmina Markovič Božič*
- 217** Maligna utesnitev hrbtenjače s prikazom primera – *Ana Šešek, Barbara Šegedin*
- 231** Diagnostični izziv
- 237** Seznam diplomantov
- 239** Navodila avtorjem
- 245** 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

Taja Bedene, Niko Farič, Alen Hadžić,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Hana Rakuša,
Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Pina Držan, Anja
Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Naneta Legan Kokol, Nastja Medle,
Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines
Žabkar, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Marko Šubic

Revija izhaja štirikrat letno v 1.350 izvodih.
Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

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

- 111** Izzivi na področju prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov na Gorenjskem v obdobju 2010–2019 – *Darja Zupan, Alenka Hafner, Marjetka Hovnik Keršmanc, Kristina Zadravec*
- 125** Rezultati raziskave Optimus: Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi – *Andrej Kravos, Breda Barbič-Žagar*
- 139** Diferencialna diagnoza rdečega očesa v ambulanti družinske medicine – *Neža Sofija Pristov, Andrej Pangerc*
- 151** Adenomioza – pregledni znanstveni članek – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik, Bojana Pinter*
- 171** Nespecifična bolečina v križu – *Tajda Doupona, Jasmina Markovič Božič, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel*
- 189** Porfirija kutanea tarda: analiza bolnikov, zdravljenih v Splošni bolnišnici Novo mesto v letih 1992–2022 – *Patricija Tomše, Valerija Balkovec*
- 201** Ustni vzroki slabega zadaha – *Tomi Ujčič Samec*
- 209** Kronična pooperativna bolečina – *Matija Krajnc, Ines Žabkar, Vita Stražišar, Kristjan Dekleva, Jasmina Markovič Božič*
- 217** Maligna utesnitev hrbtenjače s prikazom primera – *Ana Šešek, Barbara Šegedin*
- 231** Diagnostični izziv
- 237** Seznam diplomantov
- 239** Navodila avtorjem
- 245** Guidelines for Authors

Darja Zupan¹, Alenka Hafner², Marjetka Hovnik Keršmanc³, Kristina Zadavec⁴

Izzivi na področju prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov na Gorenjskem v obdobju 2010–2019

Challenges with Overweight and Obesity among Children and Adolescents in the Gorenjska Region in the 2010–2019 Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prekomerna prehranjenost, otroci, mladostniki, Gorenjska, občine

IZHODIŠČA. Prekomerna prehranjenost otrok in mladostnikov spada med velike svetovne javnozdravstvene izzive. Vodilni vzrok za njen nastanek je neravnovesje med energijskim vnosom in porabo. Namen prispevka je prepoznati gorenjske občine, ki potrebujejo dodatne aktivnosti na področju preprečevanja in zmanjševanja prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov, ter proučiti povezave med prekomerno prehranjenostjo in dejavniki tveganja na Gorenjskem. **METODE.** Podatki o prekomerni prehranjenosti otrok in mladostnikov med letoma 2010 in 2019 so pridobljeni iz podatkovnih zbirk SLOfit, SiStat in Zdravje v občini. Analiza povezanosti kazalnikov prekomerne prehranjenosti in dejavnikov tveganja je izvedena s Pearsonovim korelacijskim koeficientom z upoštevanjem intervala zaupanja 5%. **REZULTATI.** V obdobju od 2010 do 2019 med otroki in mladostniki gorenjskih občin so obstajale pomembne razlike v prekomerni prehranjenosti. Leta 2019 je bil najvišji delež prekomerno prehranjenih otrok in mladostnikov zaznan v občinah Jesenice, Kranjska Gora in Naklo, najnižji pa v občinah Žiri, Žirovnica in Preddvor. V osmih občinah je bil ugotovljen trend zmanjševanja indeksa telesne mase ob istočasnem povečevanju kožne gube. Potrjena je bila statistično značilna povezanost prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov s prekomerno prehranjenostjo odraslih, nizkim indeksom gibalne učinkovitosti otrok in mladostnikov, nizko stopnjo izobrazbe odraslih ter majhno povprečno stanovanjsko površino. **RAZPRAVA.** Razlike v prekomerni prehranjenosti otrok in mladostnikov med gorenjskimi občinami pred epidemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 19*, COVID-19), ki so povezane z družbeno-ekonomskimi razlikami ter z razlikami v življenjskem slogu in okolju, v katerem živijo, so vir neenakosti v zdravju, ki jih je treba v krajevnih okoljih ustrezno naslavljati.

¹ Mag. Darja Zupan, univ. dipl. org. dela, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; darja.zupan@nijz.si

² Prim. Alenka Hafner, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ Mag. Marjetka Hovnik Keršmanc, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁴ Kristina Zadavec, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

ABSTRACT

KEY WORDS: overweight, children, adolescents, Gorenjska region, municipalities

BACKGROUND. The overweight of children and adolescents is one of the major global public health challenges. The leading cause is the disproportion between energy intake and consumption. The purpose of this article is to identify municipalities in the Gorenjska region that need additional activities for the prevention and reduction of overweight of children and adolescents, and to study the connection between overweight and risk factors in Gorenjska. **METHODS.** The data were obtained from the SLOfit, SiStat and Health in the Municipality databases. Pearson's correlation coefficient with a confidence level of 5% was used to analyse the association. **RESULTS.** In the years between 2010 and 2019, there have been important differences in overweight among children and adolescents in Gorenjska municipalities. In 2019, the highest share of overweight children and adolescents was detected in the municipalities of Jesenice, Kranjska Gora and Naklo, and the lowest in the municipalities of Žiri, Žirovnica and Preddvor. In eight municipalities, a trend of decreasing body mass index with simultaneously increasing skinfold thickness values has been found. Results have confirmed a statistically significant association between overweight of children and adolescents and adult overweight, a low index of physical efficiency in children and adolescents, a low level of adult education, and a small average living area. **DISCUSSION.** Differences in the overweight of children and adolescents between municipalities in the Gorenjska region before the coronavirus disease 19 (COVID-19) epidemic, which are related to socio-economic differences and differences in lifestyle and the environment in which they live, are a source of health inequalities that need to be addressed in local environments.

IZHODIŠČA

Prekomerna prehranjenost otrok in mladostnikov spada med velike svetovne javnozdravstvene izzive 21. stoletja (1). Prekomerna prehranjenost obsega prekomerno telesno maso in že razvito debelost. Neuravnotežena prehrana, slabe prehranske navade in telesna nedejavnost so pomembne determinante slabega prehranskega statusa, zlasti prekomerne telesne mase in debelosti ter najpogostejših kroničnih nenalezljivih bolezni, zmanjšujejo kakovost življenja in lahko vodijo tudi v prezgodnje smrti (2, 3). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je leta 1997 debelost uvrstila med kronične presnovne bolezni. Debelost obravnavamo tudi kot bolezen odvisnosti ali psihosomatsko bolezen in potrebuje kakor druge kronične bolezni dolgoročno obravnavo (4).

V evropskem prostoru v zadnjih desetletjih prevalenca debelosti najhitreje narašča v skupini prebivalcev z nižjim družbeno-ekonomskim položajem, ki ga najpogosteje opredeljujemo z nizko izobrazbo in šibkim gmotnim stanjem. Neenakostim, povezanim z različno stopnjo izobrazbe, v državah Evropske unije pripisujemo 26 % debelosti pri moških in 50 % debelosti pri ženskah. Več debelosti je v državah z večjo dohodkovno neenakostjo. Povezava med debelostjo in nizkim družbeno-ekonomskim položajem je močna, izražena predvsem pri ženskah (2).

V Sloveniji se je po zadnjih razpoložljivih podatkih med letoma 2007 in 2016 naraščanje prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov zaustavilo v nekaterih starostnih skupinah, različno glede na spol, ter najverjetneje tudi pri otrocih in

mladostnikov iz družin z višjim družbeno-ekonomskim položajem, ne pa tudi tistih iz družin z nižjim družbeno-ekonomski položajem (5). Po podatkih mednarodne raziskave Z zdravjem povezano vedenje v šolskem okolju (Health Behaviour in School-aged Children, HBSC) je bilo v Sloveniji leta 2018 prekomerno prehranjenih 17,6 % otrok in mladostnikov (22,7 % fantov in 13,9 % deklet). V primerjavi z letom 2010, ko je bil zaznan najvišji delež prekomerno prehranjenih otrok in mladostnikov, se je ta znižal za 0,7 %, pri fantih bolj kot pri dekletih (6).

Prehranjenost v otroški dobi je povezana z razvojem debelosti pri odrasli osebi (7, 8). Pri otroku z debelostjo v starosti od petega do desetega leta z vsaj enim staršem z debelostjo se bo debelost napredujoče razvijala tudi v odraslo dobo (7). Raziskava, izvedena med slovenskimi otroki in mladostniki, je pokazala, da je imelo 40 % fantov in 49 % deklet, ki so imeli debelost pri 18 letih, debelost že pri 7 letih (8).

Namen prispevka je prepoznati gorenjske občine, ki potrebujejo dodatne aktivnosti na področju zmanjševanja in preprečevanja prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov, ter proučiti povezave med prekomerno prehranjenostjo otrok in mladostnikov in izbranimi determinantami zdravja.

METODE

Opazovano populacijo za raziskavo razširjenosti prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov v gorenjskih občinah med letoma 2010 in 2019 so predstavljali osnovnošolski otroci in mladostniki med 6. in 15. letom starosti.

Ocenjevanje prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov je potekalo na podlagi mednarodnih rastnih krivulj Mednarodne delovne skupine za debelost (International Obesity Task Force, IOTF). Indeks telesne mase (ITM) je groba mera za populacijsko oceno stanja prehranjenosti in predstavlja razmerje med telesno maso in kvadratom telesne višine. Indeks

prekomerne prehranjenosti (IPP) prikazuje delež otrok in mladostnikov z ITM nad mejno vrednostjo za ustrezno prehranjenost za določeno starost in zajame vse s prekomerno telesno maso in z debelostjo (9). Pri otrocih in mladostnikih se uporabljajo s starostjo povezane mejne vrednosti (podhranjenost pod 5. centilom, prekomerna telesna masa med 85. in 95. centilom in debelost nad 95. centilom) (6, 9). Ker ITM ne meri neposredno vrednosti maščob v telesu, smo v analizi uporabili še antropometrični kazalnik porazdelitve perifernega maščevja, tj. debelino kožne gube nadlakti (antropometrična debelina kožne gube nadlakti (AKG)), ki je tudi boljše merilo stanja prehranjenosti od ITM (10).

Podatki o stanju prehranjenosti so bili pridobljeni iz sistema SLOfit, ki je nadgradnja uveljavljenega narodnega sistema spremljanja telesnega in gibalnega razvoja otrok in mladine, t. i. športnovzgojnega kartona (10). Vanj je vsako leto vključenih okoli 96 % vseh osnovnošolskih otrok in mladostnikov (9, 10). Podružnične šole so upošteevane v občini matične šole. Občinam, v katerih ni sedeža osnovne šole, sta bila pripisana ITM in indeks gibalne učinkovitosti otrok in mladostnikov občine sedeža šole (9, 10). Ker ima občina Jezersko na svojem območju le podružnično šolo, so podatki otrok te podružnične šole upošteevani v občini matične šole, tj. v občini Preddvor.

Viri podatkov za determinante zdravja za leto 2016 so bile podatkovne zbirke Zdravje v občini, SLOfit in Slovenske regije in občine v številkah ter podatkovne zbirke Nacionalnega inštituta za javno zdravje, Univerze v Ljubljani, Fakultete za šport in Statističnega urada Republike Slovenije (9–11).

Povezava prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov z izbranimi determinantami zdravja (AKG in indeks gibalne učinkovitosti otrok in mladostnikov, prekomerna prehranjenost in stopnja izobrazbe odraslih, povprečna mesečna neto plača,

stopnja prijavljene brezposelnosti, povprečna površina stanovanja, razvitost občine, gostota prebivalstva) v letu 2016 v gorenjskih občinah je bila ocenjena s Pearsonovim korelacijskim koeficientom z upoštevanjem intervala zaupanja (IZ) 5 %.

REZULTATI

Ocena prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov na Gorenjskem med letoma 2010 in 2019

Indeks prekomerne prehranjenosti

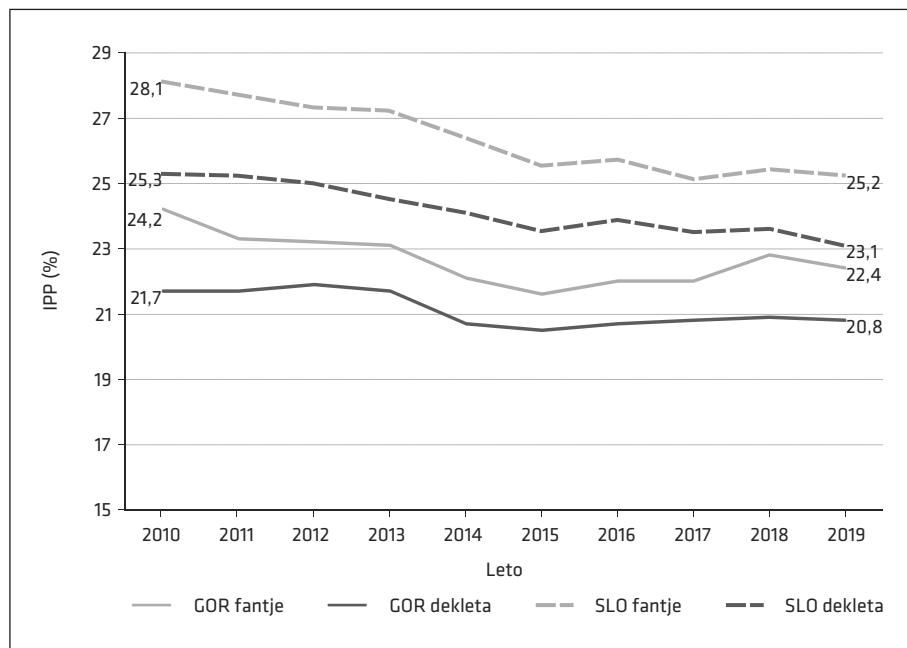
IPP se je v opazovanem obdobju od 2010 do 2019 na Gorenjskem znižal tako pri dekletih kot fantih, so pa bili fantje s prekomerno prehranjenostjo vsa leta bolj obremenjeni. V primerjavi s Slovenijo je bila Gorenjska pri obeh spolih v ugodnejšem položaju (slika 1).

Do upada deleža IPP je na Gorenjskem prišlo le pri fantih in dekletih s prekomerno telesno maso, IPP pri debelih obeh spolov pa se ni pomembno spreminjal. V Sloveniji

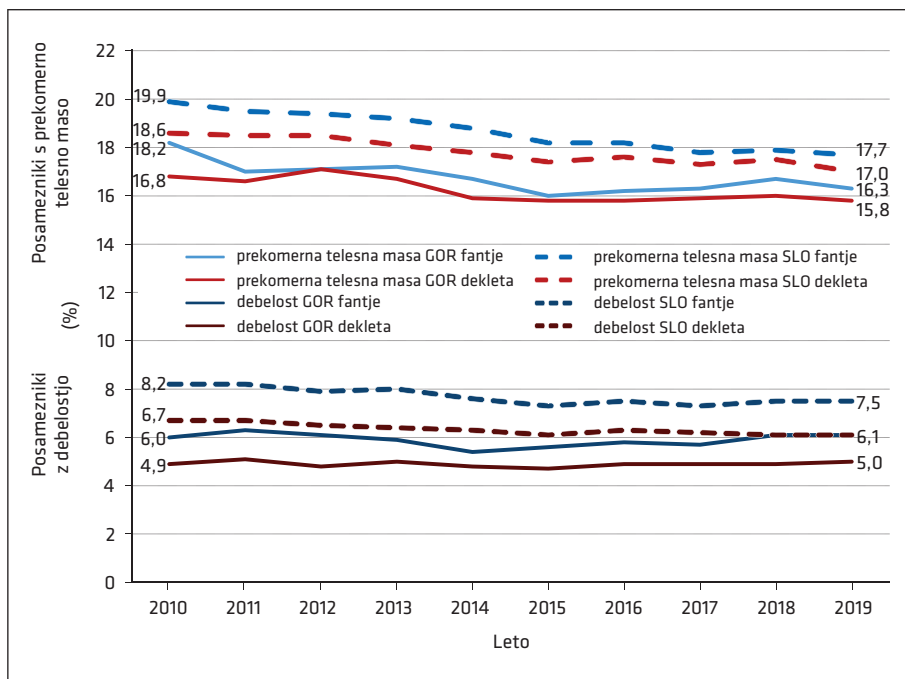
je do upada IPP prišlo pri obeh spolih, tako pri tistih s prekomerno telesno maso kot tistih z debelostjo (slika 2).

V nadaljevanju je prikazan IPP deklet in fantov v letu 2019 za vseh 18 gorenjskih občin. Pri fantih je bil najvišji IPP zabeležen v občini Jesenice, pri dekletih v občini Kranjska Gora. Slovensko povprečje sta pri dekletih presegali še občini Jesenice in Bohinj. Najmanj prekomerno prehranjenih fantov in deklet je bilo v občini Žiri (slika 3). Razmerje med občinama z najmanj in z največ prekomerno prehranjenimi otroki in mladostniki je znašalo pri fantih več kot 2,5, pri dekletih pa več kot 2,6.

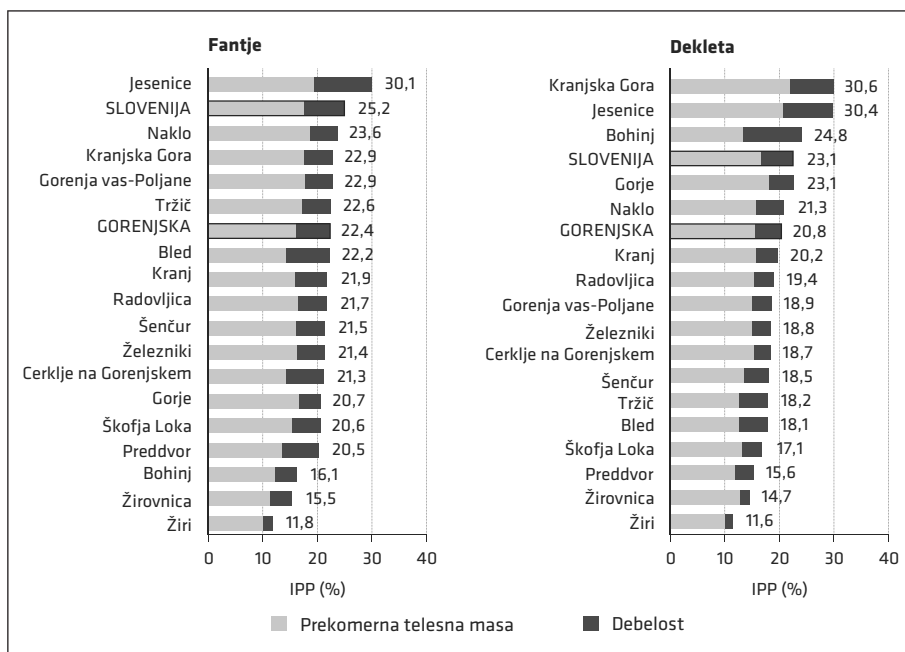
Delež posameznikov z debelostjo je bil pri fantih najvišji v občini Jesenice, slovensko povprečje pa je presegala še občina Bled. Pri dekletih je bil najvišji delež posameznikov z debelostjo v občini Bohinj, delež posameznikov z debelostjo je presegal slovensko povprečje še v občinah Jesenice in Kranjska Gora. Najmanjši delež



Slika 1. Spreminjanje deleža prekomerno prehranjenih fantov in deklet na Gorenjskem in v Sloveniji med letoma 2010 in 2019 (12-14). IPP - indeks prekomerne prehranjenosti, GOR - Gorenjska, SLO - Slovenija.



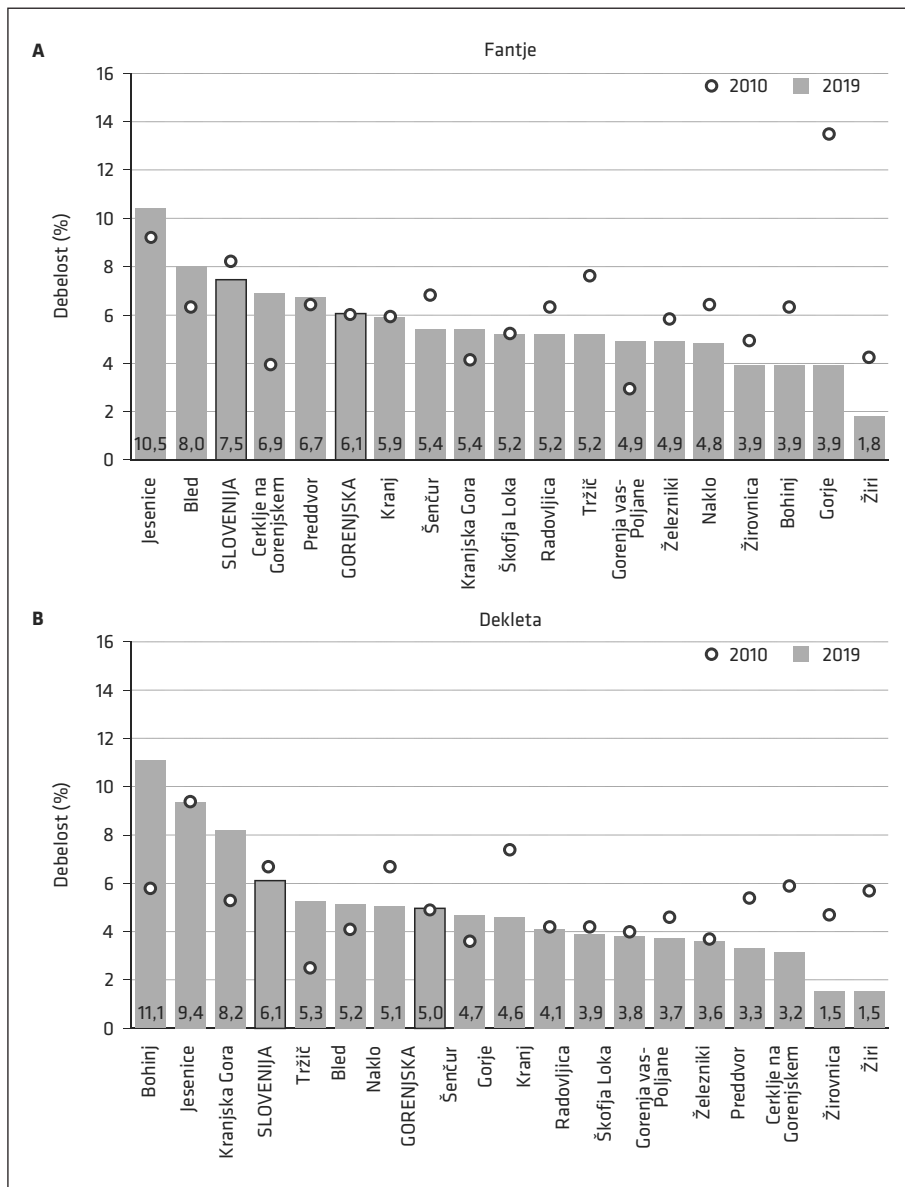
Slika 2. Spreminjanje indeksa prekomerne prehranjenosti (IPP) fantov in deklet na Gorenjskem in v Sloveniji med letoma 2010 in 2019 (12-14). GOR - Gorenjska, SLO - Slovenija.



Slika 3. Indeks prekomerne prehranjenosti (IPP) po spolu po gorenjskih občinah, na Gorenjskem in v Sloveniji leta 2019 (12-14). IPP - indeks prekomerne prehranjenosti.

fantov z debelostjo je bil v občini Žiri, deklet pa v občinah Žiri in Žirovnica (slika 4). Razmerje med občinama z najnižjim in najvišjim deležem otrok in mladostnikov z debelostjo je bilo pri fantih več kot 5,8, pri dekletih pa več kot 7,4.

Neugoden trend večanja deleža fantov z debelostjo na Gorenjskem je bil med letoma 2010 in 2019 zaznan v šestih občinah (Jesenice, Bled, Cerklje na Gorenjskem, Preddvor, Kranjska Gora in Gorenja vas-Poljane), najbolj izrazit pa je bil v občinah



Slika 4. Delež fantov (A) in deklet (B) z debelostjo v gorenjskih občinah, na Gorenjskem in v Sloveniji v letih 2010 in 2019 (12-14).

Cerklje na Gorenjskem in Gorenja vas (slika 4A). Med dekletmi se je delež deklet z debelostjo povečal v petih občinah (Bohinj, Kranjska Gora, Tržič, Bled in Šenčur), najbolj v občinah Bohinj, Kranjska Gora in Tržič (slika 4B).

Debelina kožne gube nadlakti

V opazovanem obdobju med letoma 2010 in 2019 se AKG pri gorenjskih dekletih ni pomembno spreminjala, pri fantih se je povečala, medtem ko je v Sloveniji upadla pri obeh spolih. Kljub temu pa so bili gorenjski fantje in dekleta vse opazovano obdobje v ugodnejšem položaju.

Večino opazovanega obdobja je bil AKG gorenjskih fantov nižji od AKG deklet, česar za Slovenijo ne moremo trditi (slika 5).

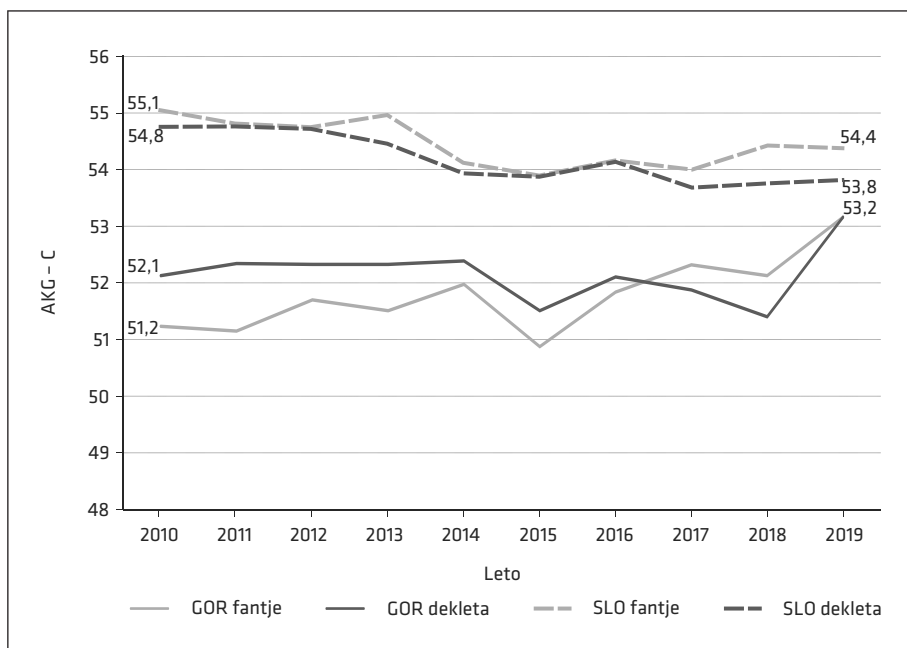
Med gorenjskimi občinami so v letu 2019 najvišje vrednosti AKG dosegali fantje in dekleta v občinah Tržič, Jesenice in Naklo, najnižje pa fantje in dekleta iz občin

Gorje, Bohinj in Žiri. Največja razlika med AKG in ITM je bila med fanti in dekletmi iz občin Tržič in Gorje (slika 6).

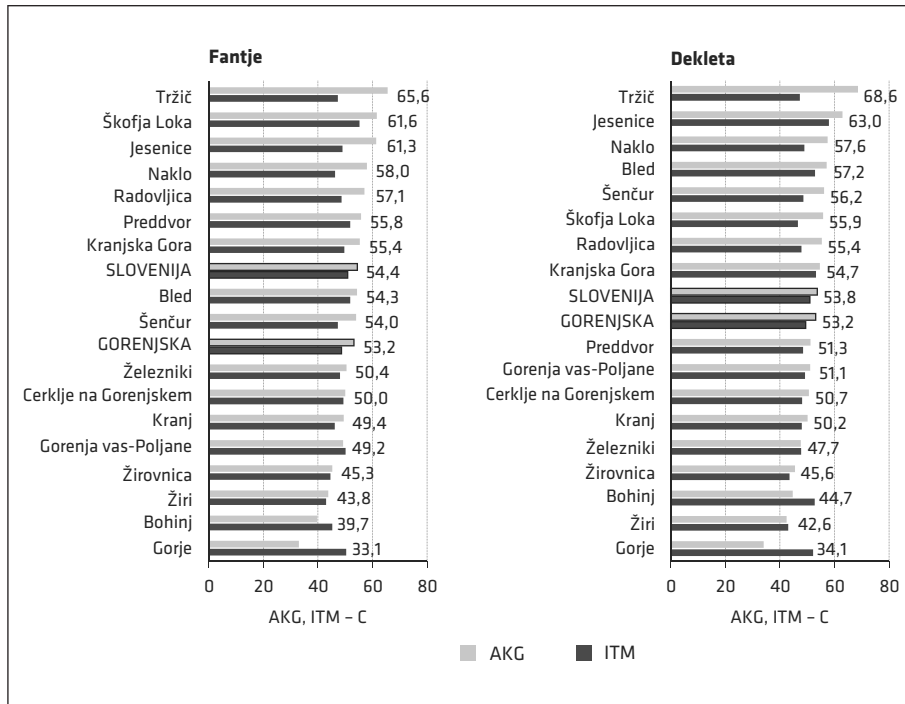
V primerjavi z letom 2010 se je leta 2019 AKG fantov povečal v polovici občin, tj. v devetih, v osmih ob istočasnem zmanjšanju ITM, največje povešanje AKG pa je bilo zaznано v občinah Naklo, Radovljica in Kranjska Gora (slika 7A). Pri dekletih se je v opazovanem obdobju AKG povešal v šestih občinah, od tega v petih občinah ob istočasnem znižanju ITM. Največ se je AKG povešal v občinah Bohinj, Radovljica in Kranj (slika 7B).

Povezanost prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov z izbranimi determinantami zdravja

Tabela 1 prikazuje povezanost IPP otrok in mladostnikov z izbranimi kazalniki s področja determinant zdravja. V letu 2016



Slika 5. Spreminjanje debeline kožne gube nadlakti fantov in deklet na Gorenjskem in v Sloveniji med letoma 2010 in 2019 (12-14). AKG - antropometrična debelina kožne gube nadlakti, C - centil, GOR - Gorenjska, SLO - Slovenija.



Slika 6. Debelina kožne gube nadlakti in indeks telesne mase (ITM) med fanti in dekleti v gorenjskih občinah, na Gorenjskem in v Sloveniji, 2019 (12–14). AKG – antropometrična debelina kožne gube nadlakti, ITM – indeks telesne mase, C – centil.

Tabela 1. Povezanost med prekomerno prehranjenostjo otrok in mladostnikov ter izbranimi kazalniki determinant zdravja po podatkih za Gorenjsko v letu 2016 (9, 11–14). Statistično značilni so rezultati, ki imajo p-vrednost manjšo od 0,05. r – Pearsonov korelacijski koeficient, OŠ – osnovna šola, AKG – antropometrična debelina kožne gube nadlakti, preb. – število prebivalcev, SURS – Statistični urad Republike Slovenije.

Kazalnik	Moč povezanosti	r	p-vrednost	Mera
Prekomerna prehranjenost odraslih ^a	močna	0,741	0,000	indeks
Indeks gibalne učinkovitosti ^b		-0,629	0,007	indeks
Osnovno izobraženi odrasli – dokončana OŠ ali manj (25–64 let) ^a		0,532	0,023	%
Povprečna površina stanovanj ^c	zmerna	-0,521	0,027	m ²
AKG ^b		0,459	0,064	centil
Stopnja prijavljene brezposelnosti ^c		0,389	0,111	%
Gostota prebivalstva ^c	šibka	0,269	0,281	preb./km ²
Povprečna mesečna neto plača ^c	neznatna	-0,053	0,835	indeks
Razvitost občine ^a		-0,044	0,861	indeks

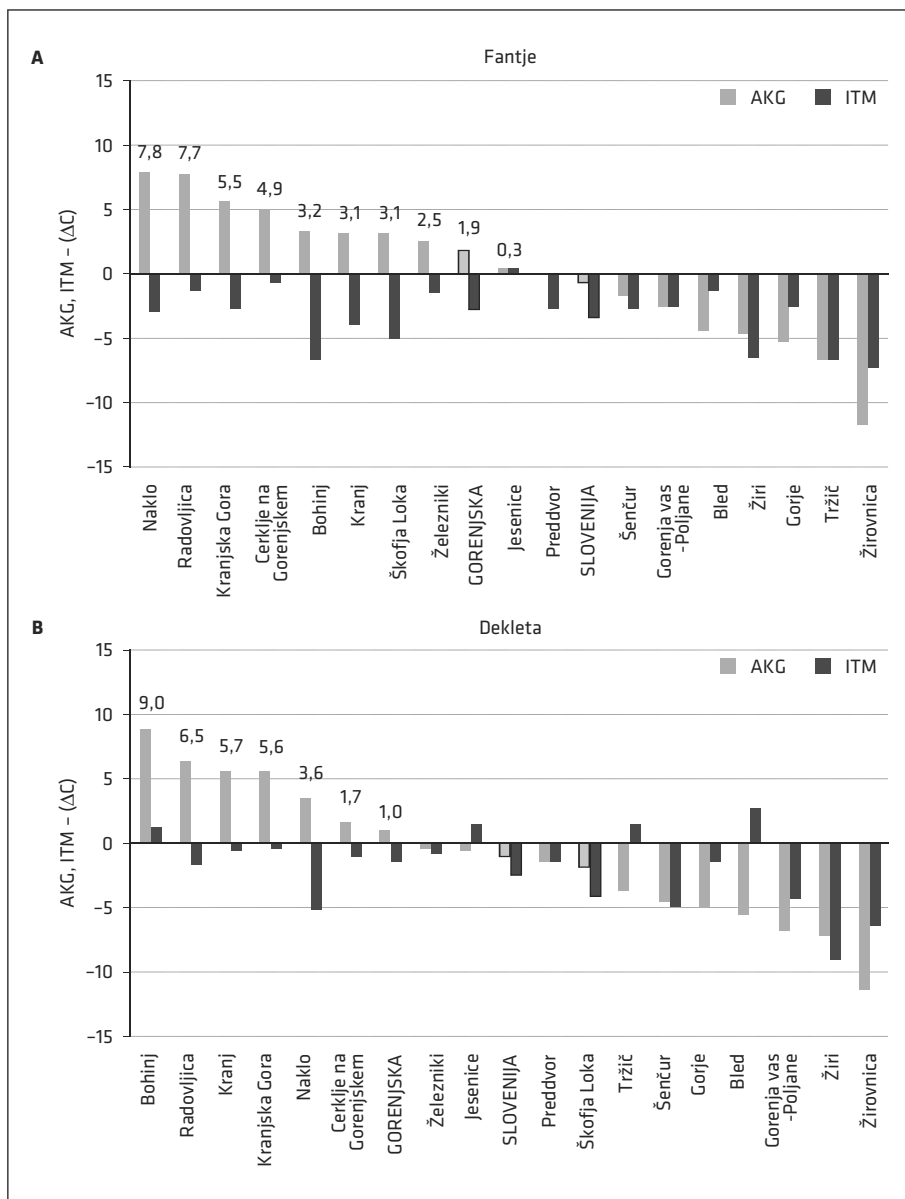
^a Zdravje v občini

^b SLOfit

^c SURS

je bila na Gorenjskem povezanost IPP otrok in mladostnikov s prekomerno prehranjenostjo odraslih močna, pozitivna in statistično značilna. Povezanost IPP otrok in mladostnikov z indeksom gibalne učinko-

vitosti in s povprečno površino stanovanj je bila zmerna, negativna in statistično značilna, z nizko izobrazbo (osnovnošolsko ali manj) pri odraslih pa zmerna, pozitivna in prav tako statistično značilna. Nadalje je



Slika 7. Sprememba debeline kožne gube nadlakti in indeksa telesne mase (ITM) pri fantih (A) in dekletih (B) v gorenjskih občinah, na Gorenjskem in v Sloveniji v letu 2019 v primerjavi z letom 2010 (12–14). AKG – antropometrična debelina kožne gube nadlakti, ITM – indeks telesne mase, ΔC – sprememba v centilih.

bila ugotovljena tudi zmerna in pozitivna povezanost IPP z AKG ter s stopnjo prijavljene brezposelnosti, vendar povezavi nista bili statistično značilni. Povezava IPP z gostoto prebivalstva je bila šibka in pozitivna ter prav tako ni bila statistično značilna. Povezavi med IPP in povprečno mesečno neto plačo ter razvitostjo občine sta bili neznatni, negativni in statistično neznačilni.

RAZPRAVA

V obdobju odraščanja sta uravnotežena prehrana in zadostna telesna dejavnost pomembna varovalna dejavnika za zdravje, ki omogočata zdravo rast in razvoj ter preprečujeta prekomerno prehranjenost. Otroci in mladostniki, ki oblikujejo zdrav življenjski slog, lažje varujejo in ohranjajo svoje zdravje skozi vsa življenjska obdobja (2). Na spremembe v prehranskih vzorcih in telesni dejavnosti posameznikov pogosto vplivajo družbeni in okoljski dejavniki, povezani s politikami na področju zdravja, ozaveščanja in izobraževanja, kmetijstva, predelave, porazdelitve in trženja hrane ter načrtovanja mestnega okolja in prevoza (4, 7).

V obdobju med letoma 2010 in 2019 (pred epidemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 19*, COVID-19)) se je na Gorenjskem in v večini njenih občin delež prekomerno prehranjenih fantov in deklet zmanjševal, kar je bilo posledica zniževanja deleža posameznikov s prekomerno telesno maso, ostal pa je izziv zaustavitve naraščanja deleža otrok in mladostnikov z debelostjo. V letu 2019 je bilo na Gorenjskem 6,1 % fantov in 5,0 % deklet z debelostjo, kar je sicer nižje od slovenskega povprečja. Kljub temu je podrobnejša analiza IPP pokazala manjše znižanje deleža prekomerno prehranjenih med letoma 2010 in 2019 na Gorenjskem kot v Sloveniji ob tem, da se delež otrok in mladostnikov z debelostjo na Gorenjskem ni statistično značilno spreminjal, medtem ko se je v Sloveniji zniževal. Prekomerna prehranjenost

je bolj ogrožala fante kot dekleta, kar je veljalo za večino gorenjskih občin, gorenjsko regijo in Slovenijo. Ugotovitve na podlagi podatkov, pridobljenih med letoma 2010 in 2019, nakazujejo potrebo po poglobljenem delu s populacijo otrok in mladostnikov z debelostjo na Gorenjskem, zato je zelo pomembno podrobneje raziskati dogajanje po posameznih občinah.

Kot kažejo podatki za leto 2019 za gorenjske občine, je delež fantov z debelostjo na Jesenicah in Bledu presegal slovensko povprečje ter skupaj s Cerkljami na Gorenjskem in Preddvorom tudi regijsko povprečje. Istega leta pa je bilo stanje pri dekletih še slabše: delež deklet z debelostjo je bil višji od slovenskega povprečja kar v treh občinah (Bohinj, Jesenice in Kranjska Gora), od regijskega pa še dodatno v občinah Tržič in Bled. Med gorenjskimi občinami so bile na tem področju velike razlike, saj je bilo razmerje med občino z najnižjim in občino z najvišjim deležem otrok in mladostnikov z debelostjo pri fantih več kot 5,8, pri dekletih pa celo več kot 7,4.

Poleg občin, ki so bile najbolj obremenjene z debelostjo pri otrocih in mladostnikih, je treba izpostaviti še občine z negativnim trendom v obdobju med 2010 in 2019. Pri fantih so to Cerklje na Gorenjskem, Gorenja vas-Poljane, Bled, Jesenice, Kranjska Gora in Preddvor. Med dekleti se je delež posameznic z debelostjo povečal v petih občinah (Bohinj, Kranjska Gora, Tržič, Bled in Šenčur). Na Jesenicah delež deklet z debelostjo ni več rasel, so pa bile pri dekletih, kar se tiče debelosti, druga najbolj obremenjena občina na Gorenjskem.

V raziskavo je bila vključena tudi ocena AKG pri otrocih in mladostnikih. Razvrščanje otrok in mladostnikov v kategorije prehranjenosti samo na podlagi ITM ni zanesljivo, saj je odvisno od stopnje biološke zrelosti in sestave telesa. Ker se ITM otrok in mladostnikov z rastjo stalno spreminja, je težko določiti enotno mejo prekomerne telesne mase in debelosti. Na osnovi ITM,

ki je zelo groba ocena prehranjenosti, so lahko nekateri posamezniki z več mišične mase uvrščeni v kategorijo prekomerno prehranjenih, čeprav to niso, zato je te rezultate treba obravnavati z zadržkom. Posamezniki z visokim ITM in nizkimi vrednostmi AKG so najverjetneje v območju normalne prehranjenosti, pri posameznikih z izrazitim naraščanjem ali upadanjem AKG v primerjavi z ITM pa lahko sklepamo na spremembo sestave telesa (12–14).

V obdobju med letoma 2010 in 2019 se vrednost AKG pri gorenjskih dekletih ni pomembno spreminjala, pri fantih se je povečala, medtem ko je v Sloveniji upadla pri obeh spolih. Gorenjski fantje in dekleta so bili kljub temu vseeno vse opazovano obdobje v ugodnejšem položaju. Med gorenjskimi občinami so v letu 2019 najvišje vrednosti AKG dosegali fantje in dekleta v občinah Tržič, Jesenice in Naklo, najnižje pa fantje in dekleta iz občin Gorje, Bohinj in Žiri. V nekaterih gorenjskih občinah je bila zaznana precejšnja razlika v ujemanju obeh kazalnikov. Največje neuje manje smo zaznali pri obeh spolih v občinah Tržič in Gorje.

Pri fantih je bilo v primerjavi z letom 2010 leta 2019 zaznano naraščanje AKG v devetih občinah, najbolj v občinah Naklo in Radovljica, pri dekletih pa v šestih občinah, najbolj v občinah Bohinj in Radovljica. V vseh teh občinah, z izjemo Bohinja pri dekletih, je bilo zaznano povečanje deleža maščobne mase ob istočasnem znižanju ITM. To kaže na težavo prikriti debelosti. Vzroki za ta pojav so lahko različni, pomembno vlogo pa igrata sedeč življenjski slog in pomanjkanje telesne dejavnosti.

Prekomerna prehranjenost je posledica dolgotrajnega energijskega neravnovesja med energijskim vnosom in porabo ter delovanja različnih dejavnikov, npr. genetskih, vedenjskih, okoljskih in drugih. Prekomerna telesna masa ima negativne učinke na gibalno učinkovitost, kar je potrdila tudi naša analiza povezanosti preko-

merne prehranjenosti gorenjskih otrok in mladostnikov z indeksom gibalne učinkovitosti (5, 12–14). Strokovnjaki ugotavljajo, da se prekomerna prehranjenost pogosto pojavlja v družinah, najpogosteje zaradi enakega življenjskega sloga vseh družinskih članov. Tudi v naši raziskavi smo potrdili močno statistično značilno pozitivno povezanost prekomerne prehranjenosti gorenjskih otrok in mladostnikov s prekomerno prehranjenostjo odraslih. Otroci in mladostniki, ki imajo povečano telesno maso, jo težko zmanjšajo, če se jim v teh prizadevanjih ne pridružijo vsi družinski člani s spremembo življenjskega sloga celotne družine (16). Ker otroci in mladostniki pogosto v tem obdobju dokončno oblikujejo svoje prehranske navade, so pomembni ustrezna podpora domačega in šolskega okolja, zgodnje odkrivanje ogroženih otrok in mladostnikov ter izvajanje ukrepov za preprečevanje prekomerne prehranjenosti (17).

Družbeno-ekonomski položaj je eden od dejavnikov, ki vpliva na življenjski slog posameznika. Za merjenje družbeno-ekonomskega položaja otrok in mladostnikov običajno uporabljamo družbeno-ekonomski položaj njihovih staršev, ki se meri z dohodkom, izobrazbo, poklicem in zemljepisnim območjem kraja bivanja (18). Naši rezultati so potrdili povezanost med prekomerno prehranjenostjo gorenjskih otrok in mladostnikov in med nizko izobrazbo staršev ter tudi med manjšo povprečno površino stanovanja, medtem ko za druge spremljane družbeno-ekonomske kazalnike povezave niso bile statistično značilne. Vsekakor pa je stanje na področju prekomerne prehranjenosti otrok in mladostnikov na Gorenjskem in v njenih občinah pokazalo večanje neenakosti v zdravju, ki so posledica družbenega razslojevanja in so nepravilne ter jih lahko preprečimo.

Skrb za zdravo prehranjevanje ter zadostno in redno telesno dejavnost otrok in mladostnikov ter vzgoja na teh področjih je primarno domena staršev. Družina ima

pomembno vlogo pri oblikovanju pozitivnega ali negativnega odnosa do zdravega življenjskega sloga, ki se ohranja in krepi skozi vsa leta odrasčanja vse do samostojnosti posameznika (19). Pri tem so pomembna ustrezna podpora okolja, ki spodbujajo aktivni življenjski slog in zdravo prehrano. Posebno pozornost je treba nameniti ustvarjanju okolij, ki zagotavljajo enake možnosti za vse, ne glede na družbeno-ekonomski položaj in druge ranljivosti.

Pretežno sedeč način življenja s pomanjkanjem telesne dejavnosti in nezdrave prehranske navade povečujejo tveganje za nastanek prekomerne prehranjenosti med otroki in mladostniki. V obdobju pred epidemijo COVID-19 sta posebno skrb na Gorenjskem zbužali občini Jesenice in Kranjska Gora, kjer je delež prekomerno prehranjenih fantov in deklet presegal tretjino osnovnošolske populacije, ter tudi občine, kjer je delež otrok in mladostnikov z debelostjo naraščal. Ob tem ne smemo spregledati tudi velikih neenakosti v zdravju v gorenjskih občinah, ki so posledica razlik v življenjskem slogu, povezanih z družbeno-ekonomskimi razlikami ter dejavniki

okolja, v katerih otroci in mladostniki živijo. Krajevne skupnosti imajo ključno vlogo pri omogočanju in spodbujanju zdravega življenjskega sloga in telesne dejavnosti za varovanje in krepitev zdravja z ustreznim načrtovanjem in izgradnjo transportne, rekreacijske in športne infrastrukture (izgradnja pločnikov, igralnih, vadbenih in rekreacijskih površin, parkov, športno-rekreacijskih prostorov, kolesarskih, sprehajalnih in pohodniških poti), kot tudi z omogočanjem in financiranjem ali sofinanciranjem programov, ki spodbujajo zdrav življenjski slog, vključno s programi telesne dejavnosti za krepitev zdravja (športno-rekreacijski in vadbeni programi).

Skrb za zdravje ne sme biti prepuščena le posamezniku, njegovi družini in zdravstvu, ampak mora biti vključena v vse politike v občinah in v regiji. Zmanjševanje neenakosti v zdravju mora vključevati vsestranske in ciljne ukrepe, s katerimi se ustvarja okolje, v katerem bodo otroci in mladostniki imeli možnost razviti zdrav življenjski slog z dobrimi prehranjevalnimi in gibalnimi navadami ne glede na družbeno-ekonomski položaj, spol ali starost.

LITERATURA

1. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obes Facts*. 2019; 12 (2): 244–58.
2. Lesnik T, Gabrijelčič Blenkuš M, Hočevnar Grom A, et al., eds. Neenakosti v zdravju v Sloveniji v času ekonomske krize: Debelost – socialno-ekonomsko obarvan most med dejavniki tveganja ter boleznimi srca in ožilja [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [citirano 2020 Jul 28]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/neenakosti_v_zdravju_2018.pdf
3. Vinko M, Kofol Bric T, Korošec A, et al., eds. Kako skrbimo za zdravje? Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije 2016 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [citirano 2020 Sep 25]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/kako_skrbimo_za_zdravje_splet_3007_koncna.pdf
4. WHO: Obesity and overweight [internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citirano 2020 Sep 25]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Gabrijelčič Blenkuš M, Robnik M, eds. Prekomerna prehranjenost in debelost pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji II [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2020 Jun 11]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/debelost_pri_o-m_daljsa_spletna_avg2016_final_01082016.pdf
6. Zaletel M, Vardič D, Hladnik M, et al., eds. Zdravstveno statistični letopis 2018 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2020 Jun 6]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2018/3.2_cezmerna_hranjenost_in_debelost_2018.pdf
7. Bilban M. Debelost – javnozdravstveni problem delovne populacije: Zdravstvena priloga. Delo in varnost [internet]. 2018 [citirano 2020 Jun 11]; 2018 (3): 28–41. Dosegljivo na: http://www.zvd.si/media/medialibrary/2019/06/Zavod_za_varstvo_pri_delu_RDV_3_2018_Debelost.pdf
8. Starc G, Strel J. Tracking excess weight and obesity from childhood to young adulthood: A 12-year prospective cohort study in Slovenia. *Public Health Nutr*. 2011; 14 (1): 49–55.
9. NIJZ: Zdravje v občini 2016 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2020 Jul 29]. Dosegljivo na: <http://obcine.nijz.si>
10. SLOfit: O SLOfit [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport; 2016 [citirano 2020 Jul 29]. Dosegljivo na: <http://www.slofit.org/o-slofit>
11. Skupnost občin Slovenije: REGIJE V ŠTEVILKAH – Statistični portret slovenskih regij 2018 [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2018 [citirano 2020 Jun 10]. Dosegljivo na: <https://skupnostobcin.si/publikacija/regije-v-stevilkah-statisticni-portret-slovenskih-regij-2018/>
12. Starc G, Strel J, Kovač J, et al., eds. SLOfit 2015 – Analiza telesnega in gibalnega razvoja otrok in mladine slovenskih osnovnih in srednjih šol v šolskem letu 2014/2015 [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport; 2015 [citirano 2020 Jun 10]. Dosegljivo na: http://www.slofit.org/Portals/0/Letna-porocila/Porocilo_SLOfit_14-15.pdf
13. Starc G, Strel J, Kovač M et al., eds. SLOfit 2016 – Letno poročilo o telesnem in gibalnem razvoju otrok in mladine slovenskih osnovnih in srednjih šol v šolskem letu 2015/2016. [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport; 2016 [citirano 2020 Jun 10]. Dosegljivo na: http://www.slofit.org/Portals/0/SLOfit_2016.pdf
14. Starc G, Strel J, Kovač M, et al., eds. SLOfit 2017 – Letno poročilo o telesnem in gibalnem razvoju otrok in mladine slovenskih osnovnih in srednjih šol v šolskem letu 2016/2017 [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport; 2017 [citirano 2020 Jun 12]. Dosegljivo na: http://www.slofit.org/Portals/0/Porocilo_SVK_2017_in_priloga.pdf
15. Černetič A, Dobrinja D, Treer D, et al., eds. Debelost pri otrocih in mladostnikih: Zbornik predavanj. Ljubljana: Zveza društev medicinskih sester, babic, in zdravstvenih tehnikov Slovenije – Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pediatriji; 2009.
16. Korošec A, Gabrijelčič Blenkuš M, et al., eds. Otroška debelost v Sloveniji – strokovna izhodišča za stroškovno oceno [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [citirano 2020 Avg 13]. Dosegljivo na: https://nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/stroski_otroske_debelosti_0.pdf
17. Resolucija o nacionalnem programu o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje 2015–2025. 2015. Uradni list RS št. 58/15.
18. Jeriček Klanšček H, Roškar S, Koprivnikar H, et al., eds. Neenakosti v zdravju in z zdravjem povezanih vedenjih slovenskih mladostnikov [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2011 [citirano 2020 Jan 3]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/hbsc_2010.pdf
19. Bratina N, Hadžič V, Battelino T, et al. Slovenske smernice za telesno udejstvovanje otrok in mladostnikov v starostni skupini od 2 do 18 let. *Zdrav Vestn*. 2011; 80 (12): 885–96.

SINERGIJA za zaščito žil



Roxiper®

rosuvastatin, perindopril in indapamid
filmsko obložene tablete

10 mg/4 mg/1,25 mg
20 mg/4 mg/1,25 mg

10 mg/8 mg/2,5 mg
20 mg/8 mg/2,5 mg

Poenostavitev zdravljenja s kombinirano tableto je priložnost za izboljšanje urejenosti krvnega tlaka in holesterola LDL (1)

Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ali 20 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatina, 4 mg ali 8 mg perindopрила v obliki terc-butilaminijevoga perindopрила in 1,25 mg ali 2,5 mg indapamida. **Terapevtske indikacije** Nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina, perindopрила in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, za zdravljenje esencialne hipertenzije in enega od naslednjih sočasnih stanj: primarne hiperholesterolemije (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo), mešane dislipidemije (tipa IIb) ali homozigotne družinske hiperholesterolemije. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Pri starejših bolnikih moramo pred začetkom zdravljenja opraviti preiskave ledvičnega delovanja, določiti koncentracijo kalija in ustrezno prilagoditi začetni odmerek. Zdravilo ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 30–60 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg in Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg kontraindicirano. Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 60 ml/min odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati. **Način uporabe** Zdravilo je priporočljivo jemati peroralno zjutraj pred zajtrkom. **Kontraindikacije** **Povezane z rosuvastatinom** Preobčutljivost za rosuvastatin. Aktivna jetrna bolezen, tudi nepojasnjeno dolgotrajno zviševanje ravnih transaminaz v serumu ali zvišanje ravnih transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale. Bolniki z miopatijo. Bolniki, ki sočasno jemljejo kombinacijo zdravil sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir. Bolniki, ki sočasno jemljejo ciklosporin. Zenske med nosečnostjo in dojenjem ter ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite. **Povezane s perindoprilom** Preobčutljivost za perindopril ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE). Angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedni ali idiopatski angioedem. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti. Sočasno jemanje zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²). Sočasno jemanje kombinacije sakubitrila in valsartana. Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino. Pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice. **Povezane z indapamidom** Preobčutljivost za indapamid ali druge sulfonamide. Jetna encefalopatija. Hudo okvarjeno jetno delovanje. Hipokalemija. **Povezane z zdravilom Roxiper** Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov v zdravilu. Hudo okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina < 30 ml/min). Zmerno okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina 30–60 ml/min) pri zdravljenju z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg in Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg. Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila ne smejo jemati dializni bolniki in bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** **Povezani s perindoprilom** Zdravilo je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolageno žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom in prokainamidom ter pri kombinaciji teh dejavnikov, zlasti če je ledvično delovanje pri bolnikih že zmanjšano. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grta. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem. Sočasno jemanje perindopрила ter kombinacije sakubitrila in valsartana je kontraindicirano zaradi povečanega tveganja za angioedem. Kombinacija sakubitrila in valsartana se ne sme uvesti prej kot 36 ur po prejemu zadnjega odmerka perindopрила. Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Obstajajo dokazi, da sočasno jemanje zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo in zmanjšano ledvično delovanje (vključno z akutno ledvično odpovedjo). Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično odpoved. **Povezani z indapamidom** Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje. Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem lahko tiazidni in njim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih je veliko tveganje čezmerna izguba kalija, ki lahko vodi v hipokalemijo. Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop zlinice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Zdravilo vsebuje indapamid, ki lahko povzroči pozitiven izvid doplnjskih testov. **Povezani z rosuvastatinom** O učinkih na skeletne mišice (mialgiji, miopatiji in redko tudi rabdomiolizi) so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, zlasti če so bili večji od 20 mg. Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zdravil povežajo koncentracijo glukoze v krvi in povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva zdravljenje. Med jemanjem rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in nekrolitičnim eritemom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** **Kombinacije**, ki so kontraindicirane Aliskiren. Ekstrakorporealna zdravljenja. Sakubitril in valsartan. **Kombinacije**, ki jih ne priporočamo Litij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalij (kalijeve soli), anestetiki, alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid, zaviralci proteaz, gemfibrozil in fibrati, fusidna kislina. **Kombinacije**, pri katerih moramo biti previdni Antidiabetiki, baklofen, sistemski nesteroidni antirevmatiki, racekadotril, zaviralci mTOR, kotrimoksazol, salicilati in veliki odmerki, zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija, srčni glikozidi, imipramin podobni antidepressivi, nevroleptiki, kortikosteroidi, amiodaron, sotalol, metformin, jodova kontrastna sredstva, kalijeve soli. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Med nosečnostjo in dojenjem je zdravlilo kontraindicirano. **Neželeni učinki** Pogosto se pojavijo sladkorna bolezen, omotica, glavobol, vrtoglavica, parestezije, motnje vida, tinitus, kašelj, dispneja, zaprtje, suha usta, slabost, bruhanje, bolečine v žilici, anoreksija, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispneja, driska, izpuščaji, srbenje, makulopapulozni izpuščaji, astenija, mialgija, mišični krči in hipokalemija. Ostali se pojavijo občasno, redko, zelo redko ali so neznane pogostosti. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 10 mg/4 mg/1,25 mg, 20 mg/4 mg/1,25 mg, 10 mg/8 mg/2,5 mg ali 20 mg/8 mg/2,5 mg rosuvastatina, perindopрила in indapamida. **Datum zadnje revizije besedila** 19. 4. 2022.

Samo za strokovno javnost. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.

Vir: Zaključno poročilo. Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombinirano tableto z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom (Roxiper®) pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi – neintervencijska študija OPTIMUS. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2022.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. www.krka.si

 KRKA

Andrej Kravos¹, Breda Barbič-Žagar²

Rezultati raziskave Optimus: Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi

Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sočasno zdravljenje, kombinirano zdravilo, aderenza, krvni tlak, holesterol, ciljne vrednosti

IZHODIŠČA. Pogostost komorbidnosti se je v zadnjih desetletjih povečala; delež tistih, ki imajo pet ali več sočasnih bolezni, se je v letih od 2000 do 2014 povečal za štirikrat. Zaradi tega se povečuje tudi potreba po sočasnem zdravljenju več bolezni, kar za bolnike pomeni zahtevnejši režim zdravljenja. **METODE.** V prospektivni neintervencijski opazovalni raziskavi smo pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo štiri mesece spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom. Vključili smo 530 polnoletnih bolnikov z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo. Statistično značilnost smo določili pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% intervale zaupanja. **REZULTATI.** V raziskavi Optimus smo ugotovili, da je uvedba kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom znižala krvni tlak in holesterol pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije. V štirih mesecih se je povprečni krvni tlak s $155,3 \pm 18,4/89,5 \pm 11,1$ mmHg znižal na $135,6 \pm 12,8/80,9 \pm 8,2$ mmHg, kar je bilo statistično značilno in klinično pomembno. Ciljni krvni tlak je doseglo približno 60 % bolnikov. To pomeni izboljšanje urejenosti krvnega tlaka pri več kot 40 % bolnikov, saj je bilo ob vključitvi takih z urejenim krvnim tlakom samo 17,8 %. Tudi znižanja povprečnih vrednosti skupnega holesterola za 1,4 mmol/l (20,3 %), holesterola v lipoproteinih nizke gostote za 1,21 mmol/l (25,4 %) in trigliceridov za 0,44 mmol/l (13,6 %) so bila statistično značilna

¹ Doc. dr. Andrej Kravos, dr. med., Klaros, Zdravstvo, Izobraževanje, Svetovanje, d. o. o., Dobrna 34 A, 3204 Dobrna; kravos.andrej@gmail.com

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

in klinično pomembna. Delež bolnikov, ki so zdravila za arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo vsak dan redno jemali, je bil pri predhodnih zdravljenih le 36,8 %, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pa se je pomembno povečal na 67,1 %. RAZPRAVA. Poenostavitev zdravljenja je priložnost za izboljšanje urejenosti krvnega tlaka in holesterola pri bolnikih v Sloveniji, saj je nedavna raziskava pokazala, da skoraj polovica bolnikov kljub sočasnemu zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije pri nobenem ne dosega ciljne vrednosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial hypertension, hyperlipidemia, concomitant treatment, single-pill combination, adherence, blood pressure, cholesterol, target values

BACKGROUNDS. In recent decades, we have been faced with a rapid increase in comorbidities. From 2000 to 2014, the percentage of cardiovascular patients with five or more comorbidities increased fourfold. As a result, the need for the simultaneous treatment of several diseases also increases, which means a more complex treatment regimen for patients. **METHODS.** In this prospective non-interventional observational study, we focused on the clinical efficacy and safety of a single pill, combined treatment with rosuvastatin, perindopril and indapamide in patients with arterial hypertension and hyperlipidemia for four months. We included 530 adult patients with hyperlipidemia and arterial hypertension. We interpreted our results as statistically significant at p -value < 0.05 . **RESULTS.** In the Optimus study, we found that the introduction of a single-pill combination of rosuvastatin, perindopril and indapamide significantly lowered blood pressure and cholesterol levels in patients who were simultaneously treated for arterial hypertension and hyperlipidemia. In four months, mean blood pressure decreased from $155.3 \pm 18.4/89.5 \pm 11.1$ mmHg to $135.6 \pm 12.8/80.9 \pm 8.2$ mmHg, which was statistically and clinically significant. About 60% of patients reached the target blood pressure. This means an improvement in blood pressure control in more than 40% of patients, since only 17.8% of patients had controlled blood pressure at inclusion. Reductions in mean values of total cholesterol by 1.4 mmol/l (20.3%), low-density lipoprotein cholesterol by 1.21 mmol/l (25.4%), and triglycerides by 0.44 mmol/l (13.6%) were statistically and clinically relevant. The proportion of patients who regularly took medicines for hypertension and hyperlipidemia every day, which was only 36.8% with previous treatments, increased significantly to 67.1% after the introduction of the single-pill combination of rosuvastatin, perindopril and indapamide. **DISCUSSION.** This is an opportunity to improve blood pressure and cholesterol control in patients in Slovenia, since a recent study showed that almost half of them fail to reach either target value despite the concomitant treatment of hypertension and hyperlipidemia.

IZHODIŠČA

V zadnjih desetletjih se soočamo z izrazito rastjo komorbidnosti. Od leta 2000 do leta 2014 se je med bolniki s srčno-žilnimi boleznimi delež tistih, ki imajo pet ali več sočasnih bolezni, povečal za štirikrat (1). S tako komorbidnostjo je obremenjen že vsak četrti bolnik s srčno-žilnimi boleznimi (24,3 %). Med sočasnimi boleznimi je najpogostejša arterijska hipertenzija, ki jo ima skoraj tretjina bolnikov (28,9 %), velika sta tudi deleža hiperlipidemije (11,3 %) in sladkorne bolezni (11,2 %) (1). Zaradi tega se povečuje tudi potreba po sočasnem zdravljenju več bolezni, kar za bolnike pomeni zahtevnejši režim zdravljenja. Bolniki, ki jemljejo večje število zdravil, namreč slabše sodelujejo pri zdravljenju. Če jemljejo eno tableto na dan, je neadherenca običajno manjša od 10 %. Pri dveh tabletah se poveča približno na 20 %, pri treh tabletah že približno na 40 %, pri petih ali več tabletah pa je še večja (2). Pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije je adherenca na splošno precej slaba (3). Podatki iz raziskave Euroaspire V kažejo, da manj kot polovica zdravljenih bolnikov dosega ciljni krvni tlak (KT) (nižji od 140 mmHg) in manj kot tretjina ciljne vrednosti holesterola v lipoproteinih nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*, LDL) (4).

S podobnimi izzivi se soočamo tudi v Sloveniji. Epidemiološka raziskava Presek je pokazala, da ciljne vrednosti KT dosega le 42,9 %, ciljne vrednosti holesterola LDL pa 32,5 % zdravljenih bolnikov. Skoraj polovica bolnikov s sočasno arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo (45,9 %) kljub zdravljenju ne dosega nobene ciljne vrednosti (5). Eden od razlogov je verjetno adherenca, ki jo je mogoče bistveno izboljšati, če zdravila v ločenih tabletah nadomestimo s kombiniranim zdravilom, ki vsebuje statin in antihipertenzive (6). Evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije iz leta 2018 kot glavno strategijo zdravljenja za izboljšanje adherence in doseganja ciljnih vrednosti pri večini bol-

nikov priporočajo poenostavljene algoritme zdravljenja in kombinirana zdravila (7).

Z raziskavo Optimus, v kateri smo spremljali učinkovitost zdravljenja s kombinirano tableto z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi, smo želeli ugotoviti, kolikšno izboljšanje adherence in urejenosti KT in holesterola lahko dosežemo z uvedbo kombinirane tablete z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije.

METODE

Zasnova raziskave

V prospektivni neintervencijski opazovalni raziskavi smo pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo štiri mesece spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom ter vpliv tovrstnega zdravljenja na adherenco. Sodelovalo je 80 raziskovalcev iz vse Slovenije. Raziskava je trajala od 2. 11. 2020, ko je bil vanjo vključen prvi bolnik, do 16. 12. 2021, ko je raziskavo zaključil zadnji bolnik.

Preiskovanci

Vključili smo 530 polnoletnih bolnikov z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, za katere je bilo po presoji raziskovalcev primerno zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom v skladu s terapevtskimi indikacijami tega zdravila.

Potek raziskave

Za vsakega bolnika sta bila predvidena dva zajema podatkov:

- začetni zajem ob vključitvi bolnika v raziskavo, ki je bil opravljen v ambulanti, in
- kontrolni zajem 16 tednov po vključitvi, ki je bil opravljen v ambulanti, v telefonskem pogovoru ali po elektronskem mediju.

Zbirali smo demografske podatke o bolniku in podatke o njegovih dejavnih tveganja, adherenci pri predhodnem zdravljenju, razlogih za spremembo predhodnega zdravljenja, začetnih ter nadaljevalnih odmerkih kombinacije rosuvastatina, perindoprilu in indapamidu, adherenci po spremenjenem (poenostavljenem) zdravljenju, vrednostih KT in lipidov v krvnem serumu ter sočasnem zdravljenju. Ocenili smo tudi klinično učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja ter spremljali pojavnost in resnost neželenih učinkov (NU).

Statistična analiza podatkov

Za številske spremenljivke smo izbrali numeruse (bolnikov s podatki), največjo vrednost, najmanjšo vrednost, povprečje, vzorčni standardni odklon in kvartile. Za kategorične spremenljivke smo izbrali število in delež kategorične spremenljivke po posameznih kategorijah. Pri navedbi deležev po kategorijah je zaradi zaokroževanja mogoče, da vsota deležev ni enaka 100 %. Vsota nezaokroženih deležev znaša 100 %.

Sistolični krvni tlak (SKT) in diastolični krvni tlak (DKT) ter ravni lipidov v krvnem serumu smo šteli za razmernostne slučajne spremenljivke, pri katerih smo določili intervale zaupanja (IZ), ki temeljijo na asimptotični porazdelitvi (standardiziranega) vzorčnega povprečja. Za sekundarne cilje, ki ustrezajo oceni deleža, smo določili vzorčni delež in Clopper-Pearsonov IZ zanj. Rezultate preizkusov smo razumeli kot statistično značilne pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% IZ.

Manjkajočih vrednosti nismo nadomeščali z nobeno metodo. Obravnavali smo vse bolnike, in sicer pri vsaki spremenljivki z numerusom, ki je ustrežal številu bolnikov s konkretnim podatkom. Izračune smo opravili s programom Microsoft Office® Excel® 2019.

Etična odobritev raziskave

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (soglasje

številka 0120-168/2020/9 z dne 29. 6. 2020). Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 8. 7. 2020.

REZULTATI

Demografske in klinične značilnosti bolnikov

V statistično analizo je bilo vključenih 522 bolnikov, katerih povprečna starost je bila $64,6 \pm 10,4$ leta. Med njimi je bilo 226 žensk (43,3 %) in 296 moških (56,7 %).

Za 505 bolnikov so bili zabeleženi podatki o vrednostih skupnega holesterola in holesterola LDL. Povprečna vrednost skupnega holesterola je bila $5,8 \pm 1,5$ mmol/l, povprečna vrednost holesterola LDL pa $3,6 \pm 1,3$ mmol/l. Povprečna vrednost holesterola v lipoproteinih visoke gostote (angl. *high density lipoproteins*, HDL) je bila $1,4 \pm 0,5$ mmol/l (506 bolnikov), povprečna vrednost trigliceridov pa $2,0 \pm 1,2$ mmol/l (503 bolniki).

Vrednosti KT so bile zabeležene za vseh 522 bolnikov. Povprečni SKT je bil $154,0 \pm 18,5$ mmHg in povprečni DKT $88,8 \pm 11,3$ mmHg. Ob vključitvi je imelo 93 bolnikov (17,8 %) KT pod 140/90 mmHg.

Pri večini bolnikov so bili prisotni še drugi dejavniki tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni (436 bolnikov; 83,5 %). Po pogostosti so si sledili debelost (212 bolnikov; 48,6 %), srčno-žilne bolezni v družinski anamnezi (185 bolnikov; 42,4 %), sladkorna bolezen (140 bolnikov; 32,1 %), kajenje (122 bolnikov; 28,0 %) in kronična ledvična bolezen (26 bolnikov; 6,0 %). Pri istem bolniku je bilo lahko prisotnih več dejavnikov tveganja.

Večina bolnikov (412 bolnikov; 78,9 %) je spadala v okviru primarne preventivne. 110 bolnikov (21,1 %) je bilo vključenih v sekundarno preventivno, najpogosteje zaradi ponovne vzpostavitve krvnega obtoka, možganske in srčne kapi (tabela 1). Pri istem bolniku je bilo lahko več razlogov za sekundarno preventivno.

Tabela 1. Razlogi za sekundarno preventivo. Pri enem bolniku je bil lahko naveden več kot en razlog za sekundarno preventivo, zato je vsota lahko več kot 100 %. N – število bolnikov s posameznim razlogom, N₀ – velikost vzorca, PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), CAGB – kirurška obvodna presaditev koronarnih arterij (angl. *coronary artery bypass graft*), TIA – prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*).

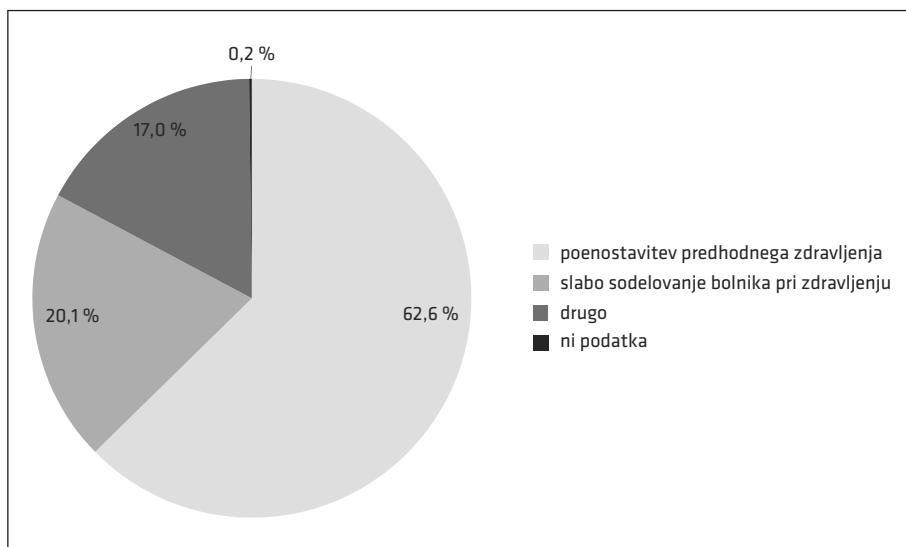
	N	% (N ₀ = 110)
Angina pectoris	16	14,5
Možganska kap	22	20,0
Periferna arterijska bolezen	19	17,3
Bolnik po ponovni vzpostavitvi krvnega obtoka (PCI, CAGB)	28	25,5
Srčna kap	21	19,1
TIA	14	12,7
Drugo	11	10,0

Zdravljenje

Ob vključitvenem obisku je bil za vseh 522 bolnikov opravljen prvi zajem podatkov in uvedeno zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom. Zdravniki so se najpogosteje, pri 195 bolnikih (37,4 %), odločili za zdravilo v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg. Zdravilo v odmerku po 20 mg/4 mg/1,25 mg so uvedli 141 bolnikom (27,0 %), v odmerku po 20 mg/8 mg/2,5 mg 103 bolnikom (19,7 %)

in v odmerku po 10 mg/8 mg/2,5 mg 82 bolnikom (15,7 %). Za enega bolnika (0,2 %) odmerek zdravila ni bil naveden.

Razlog za spremembo predhodnega zdravljenja je bil pri 327 bolnikih (62,6 %) poenostavitev zdravljenja, pri 105 bolnikih (20,1 %) slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju, pri 89 bolnikih (17,0 %) pa drugi razlogi. Za enega bolnika (0,2 %) podatek ni bil naveden (slika 1).

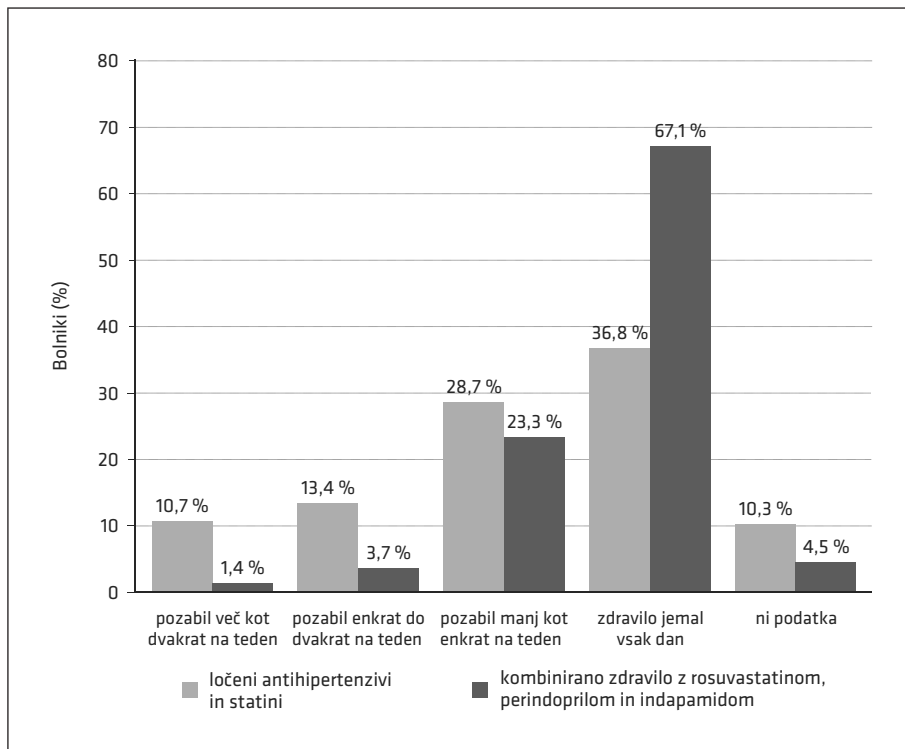


Slika 1. Razlogi za spremembo predhodnega zdravljenja.

Pri 510 bolnikih (97,7%) smo 16 tednov po uvedbi zdravljenja s kombiniranim zdravilom opravili drugi zajem podatkov. 342 bolnikov (67,1%) je prišlo na kontrolni obisk v ambulanto, v telefonskem pogovoru smo zbrali podatke za 155 bolnikov (30,4%), po elektronskem mediju pa za 13 bolnikov (2,5%). Za nadaljevanje zdravljenja so zdravniki najpogosteje predpisali zdravilo v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg, in sicer 167 bolnikom (32,7%), sledilo je zdravilo v odmerku po 20 mg/4 mg/1,25 mg pri 145 bolnikih (28,4%), nato v odmerku po 20 mg/8 mg/2,5 mg pri 118 bolnikih (23,1%) in v odmerku po 10 mg/8 mg/2,5 mg pri 76 bolnikih (14,9%). Za 4 bolnike (0,8%) podatke ni naveden.

Adherenca

Predhodno predpisane antihipertenzive in statine je 192 bolnikov (36,8%) redno jemalo vsak dan. Manj kot enkrat na teden je ta zdravila pozabilo vzeti 150 bolnikov (28,7%), enkrat do dvakrat na teden 70 bolnikov (13,4%), 56 bolnikov (10,7%) pa jih je pozabilo vzeti več kot dvakrat na teden. Pri 54 bolnikih (10,3%) podatki niso navedeni. Po poenostavitvi zdravljenja je novo uvedeno kombinirano zdravilo z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom do drugega zajema podatkov 342 bolnikov (67,1%) redno jemalo vsak dan. Manj kot enkrat na teden je nanj pozabilo 119 bolnikov (23,3%), enkrat do dvakrat na teden 19 bolnikov (3,7%), 7 bolnikov (1,4%) pa je to zdravilo pozabilo vzeti več kot dvakrat na teden. Za 23 bolnikov (4,5%) podatki niso navedeni (slika 2).



Slika 2. Pogostost pozabljanja jemanja predhodno predpisanih antihipertenzivov in statinov (prvi zajem podatkov) in novo uvedenega kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom (drugi zajem podatkov).

Po uvedbi kombiniranega zdravila se je aderenza statistično značilno povečala ($p < 0,001$).

Drugo sočasno zdravljenje

Ob vključitvenem obisku se je z drugimi zdravili sočasno zdravilo 345 bolnikov (66,1 %). Najpogostejše skupine drugih zdravil so bili antitrombotiki (138 bolnikov; 26,4 %), zaviralci adrenergičnih receptorjev β (127 bolnikov; 24,3 %), zdravila za sladkorno bolezen (97 bolnikov; 18,6 %) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (59 bolnikov; 11,3 %). Zdravila iz ostalih skupin je jemalo manj kot 10 % bolnikov. Nekateri so sočasno jemali več zdravil za zdravljenje drugih bolezni.

Med antitrombotiki sta bili najpogostejši učinkovini acetilsalicilna kislina (118 bolnikov; 22,6 %) in rivaroksaban (12 bolnikov; 2,3 %), med zaviralci adrenergičnih receptorjev β bisoprolol (97 bolnikov; 18,6 %) in nebivolol (8 bolnikov; 1,5 %), med zdravili za sladkorno bolezen metformin (68 bolnikov; 13 %), gliklazid (27 bolnikov; 5,2 %) in inzulin (24 bolnikov; 4,6 %), med zaviralci kalcijevih kanalčkov pa lacidipin (24 bolnikov; 4,6 %), amlodipin (15 bolnikov; 2,9 %) in lerkandipin (15 bolnikov; 2,9 %).

Ob kontrolnem obisku je sočasno zdravljenje nadaljevalo 317 bolnikov (62,2 %). Bistvenih sprememb zdravljenja ni bilo.

Vrednosti krvnega tlaka in lipidov ter doseganje ciljnih vrednosti

Krvni tlak

Ob vključitvi je bil KT izmerjen pri vseh 522 bolnikih. Povprečni SKT je znašal $154 \pm 18,5$ mmHg, povprečni DKT pa $88,8 \pm 11,3$ mmHg. Ob drugem zajemu so bile meritve KT zabeležene za 456 bolnikov. Povprečni SKT se je v 16 tednih znižal na $135,6 \pm 12,8$ mmHg, povprečni DKT pa na $80,9 \pm 8,2$ mmHg. Obe znižanji sta bili statistično značilni ($p < 0,001$).

V nadaljevanju so prikazani podatki za 456 bolnikov, ki so imeli zabeležene vred-

nosti KT ob obeh zajemih. Pri tej skupini bolnikov je bila povprečna vrednost SKT ob vključitvi (prvi zajem) $155,3 \pm 18,4$ mmHg, po 16 tednih (drugi zajem) pa $135,6 \pm 12,8$ mmHg (absolutno znižanje za 19,7 mmHg; 95-% IZ [-21,3; -18,0]). Povprečna vrednost DKT ob vključitvi je bila $89,5 \pm 11,1$ mmHg, po 16 tednih pa $80,9 \pm 8,2$ mmHg (absolutno znižanje za 8,6 mmHg; 95-% IZ [-9,6; -7,6]). Spremembi sta bili statistično značilni ($p < 0,001$) (slika 3).

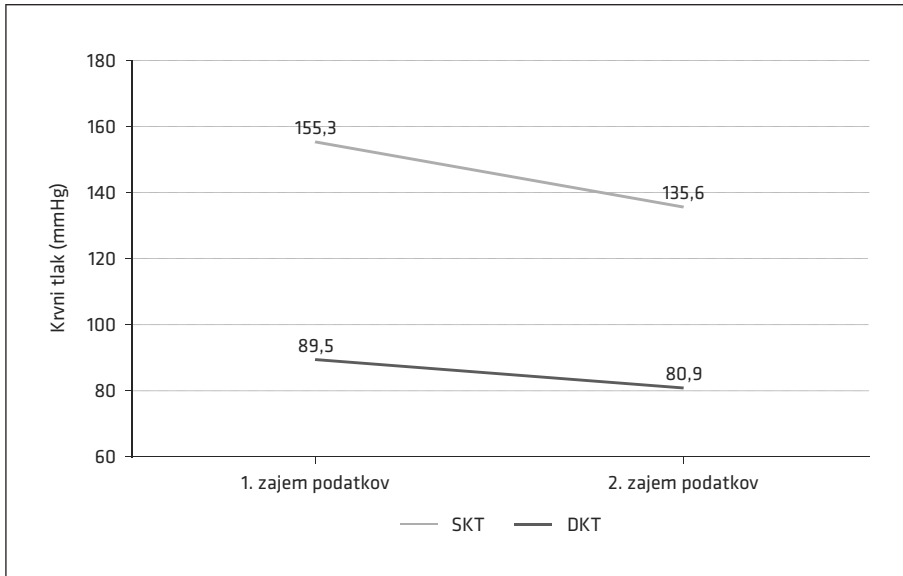
Med prvim in drugim zajemom se je SKT v povprečju znižal za 19,7 mmHg (relativno znižanje za 11,8 %; 95-% IZ [-10,8; -12,8]), DKT pa za 8,6 mmHg (relativno znižanje za 8,6 %; 95-% IZ [-9,7; -7,6]). Ob drugem zajemu podatkov je ciljni KT (nižji od 140/90 mmHg) doseglo 273 bolnikov (59,9 %).

Lipidi

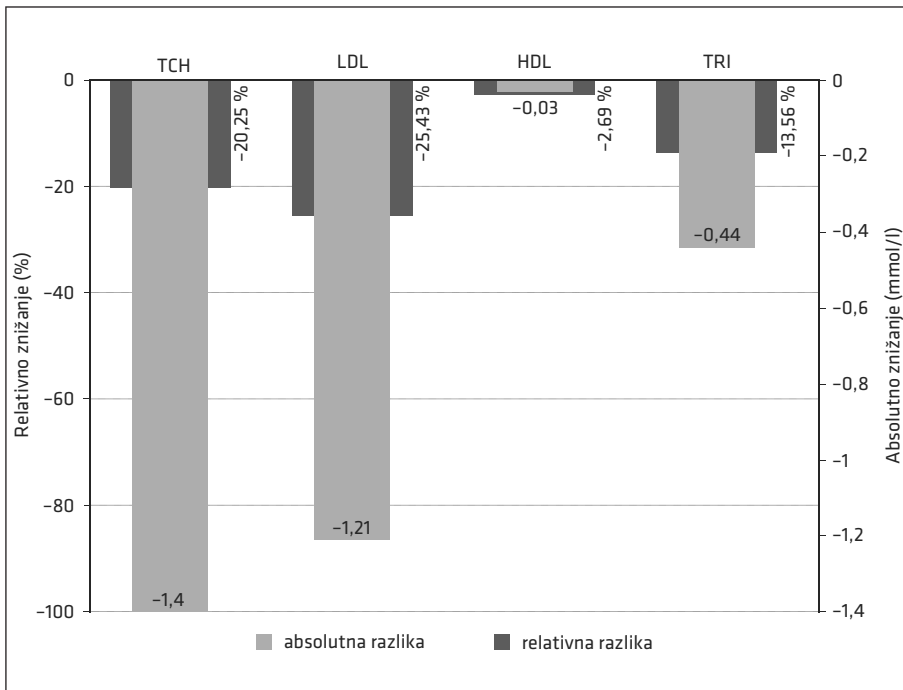
Ob vključitvi so bili lipidi izmerjeni pri 505 bolnikih. Ob prvem zajemu je bil povprečni skupni holesterol $5,82 \pm 1,47$ mmol/l, povprečni holesterol LDL $3,57 \pm 1,29$ mmol/l, povprečni holesterol HDL $1,40 \pm 0,53$ mmol/l in povprečna vrednost trigliceridov $1,98 \pm 1,17$ mmol/l. Ob drugem zajemu podatkov so bile vrednosti lipidov zabeležene za 324 bolnikov. Povprečni skupni holesterol se je znižal na $4,52 \pm 0,88$ mmol/l, povprečni holesterol LDL na $2,47 \pm 0,77$ mmol/l, povprečni holesterol HDL na $1,37 \pm 0,40$ mmol/l, povprečna vrednost trigliceridov pa na $1,52 \pm 0,66$ mmol/l.

Ob obeh zajemih so bile za 315 bolnikov zabeležene vrednosti skupnega holesterola, za 313 bolnikov pa vrednosti holesterola LDL, HDL in trigliceridov. V nadaljevanju so prikazani podatki za to skupino bolnikov.

Med prvim in drugim zajemom se je povprečni skupni holesterol znižal za 1,4 mmol/l (relativno znižanje za 20,25 %; 95-% IZ [-22,42; -18,07]), povprečni holesterol LDL za 1,21 mmol/l (relativno znižanje za 25,43 %; 95-% IZ [-29,00; -21,87]), povprečni holesterol HDL za 0,03 mmol/l



Slika 3. Povprečne vrednosti krvnega tlaka ob prvem in drugem zajemu podatkov (N = 456). SKT - sistolični krvni tlak, DKT - diastolični krvni tlak.



Slika 4. Absolutne in relativne spremembe vrednosti lipidov med prvem in drugim zajemom podatkov (število bolnikov = 315 za skupni holesterol (angl. *total cholesterol*, TCH) in 313 za vse druge parametre). TCH - skupni holesterol (angl. *total cholesterol*), LDL - lipoproteini nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*), HDL - lipoproteini visoke gostote (angl. *high-density lipoproteins*), TRI - trigliceridi.

(relativno znižanje za 2,69 %; 95-% IZ [-0,38; 5,75]) in povprečna vrednost trigliceridov za 0,44 mmol/l (relativno znižanje za 13,56 %; 95-% IZ [-17,54 %; -9,58 %]) (slika 4).

Znižanje povprečnih vrednosti skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov je bilo statistično značilno ($p < 0,001$), sprememba holesterola HDL pa ne ($p = 0,183$).

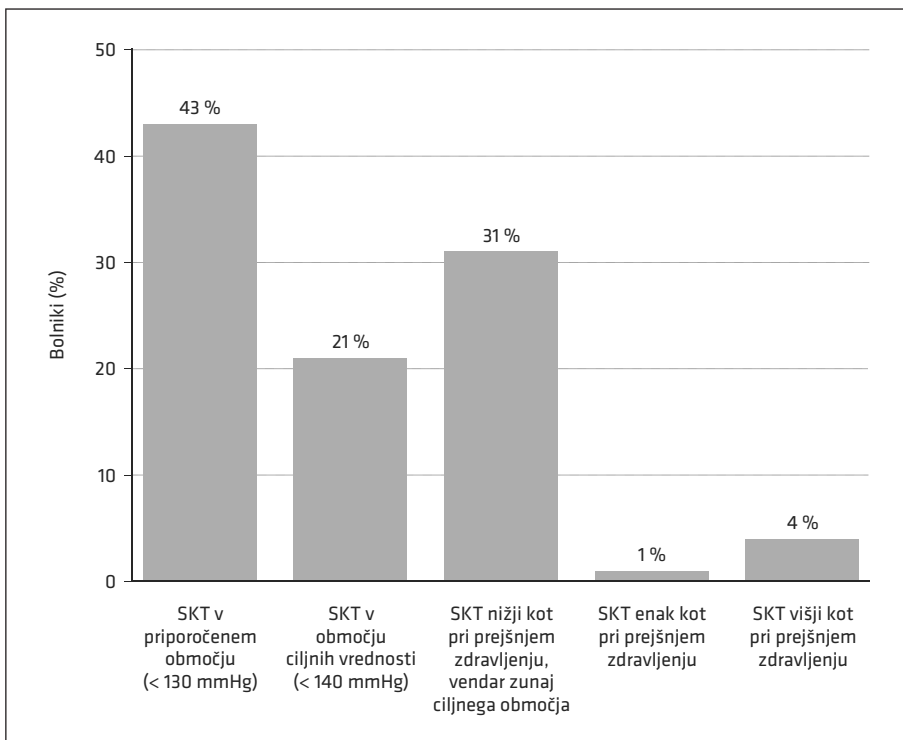
Ocena klinične učinkovitosti in varnosti kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom

Klinično učinkovitost in varnost kombiniranega zdravila smo ocenili na podlagi znižanja SKT in prenašanja zdravila pri skupini bolnikov, ki so imeli zabeležene vrednosti ob obeh zajemih podatkov (456 bolnikov).

196 bolnikov (43,0 %) je imelo SKT v območju vrednosti, ki jih Evropske smer-

nice za zdravljenje arterijske hipertenzije priporočajo za bolnike, ki zdravljenje dobro prenašajo (od 120 do 129 mmHg pri bolnikih, starih od 18 do 65 let, oz. od 130 do 139 mmHg pri bolnikih, starih 65 let in več). 96 bolnikov (21,1 %), starih manj kot 65 let, je imelo SKT pod 140 mmHg (ciljno območje za vse bolnike), vendar niso dosegli nižjih priporočenih vrednosti. Nižji SKT kot pri prejšnjem zdravljenju, vendar zunaj ciljnega območja KT, je imelo 140 bolnikov (30,7 %). 4 bolniki (0,9 %) so imeli enak SKT kot pri prejšnjem zdravljenju, 20 bolnikov (4,4 %) pa je imelo višji SKT (slika 5).

Pri 442 bolnikih (96,9 %) ni bilo nobene NU, pri 8 bolnikih (1,8 %) so bili NU blagi, 1 bolnik (0,2 %) je doživel zmeren do hud NU; 5 bolnikov je zaradi NU prekinito zdravljenje.



Slika 5. Deleži bolnikov glede na vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (SKT) ob drugem zajemu podatkov. SKT – sistolični krvni tlak.

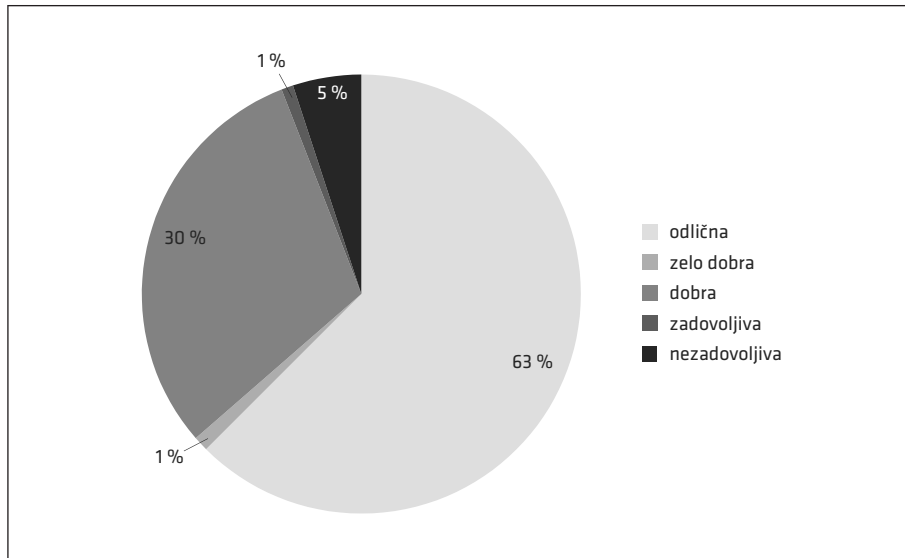
Pri 285 bolnikih (62,5%) je bila klinična učinkovitost odlična, pri 5 bolnikih (1,1%) zelo dobra, pri 139 bolnikih (30,5%) dobra, pri 4 bolnikih (0,9%) zadovoljiva in pri 23 bolnikih (5,0%) nezadovoljiva (slika 6).

Varnost kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom

Med 522 bolniki, ki so bili vključeni v statistično analizo, je bil med štirimesečnim spremljanjem 501 bolnik (96%) brez zabeleženih NU. NU so se pojavili pri 21 bol-

nikih (4%) – pri 20 bolnikih (3,8%) so bili vzročno povezani s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom, pri enem bolniku (0,2%) pa ni bilo vzročne povezave (tabela 2).

Najpogostejši vzročno povezani NU so bili omotica pri osmih bolnikih (1,5%), glavobol pri treh bolnikih (0,6%) in mišične bolečine pri treh bolnikih (0,6%). Vsi NU so bili v skladu s podatki o glavnih značilnostih preizkušane zdravila. Večinoma so bili zmerni ali blagi. V celotni raziskavi je bil zabeležen en bolnik z resnimi NU, verjetno povezanimi s preizkušanim zdra-



Slika 6. Ocena klinične učinkovitosti in varnosti kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom.

Tabela 2. Bolniki z neželenimi učinki (NU) brez vzročne povezave, z vzročno povezanimi NU in brez njih. N – število bolnikov, N₀ – vsi bolniki, NU – neželeni učinki.

	N	% (N ₀ = 522)
Bolniki brez NU	501	96,0
Bolniki z NU	21	4,0
Bolniki z vzročno povezanimi NU	20	3,8
Bolniki z NU brez vzročne povezave	1	0,2
Vsota	522	100,0

vilom, in sicer z akutno jetrno boleznijo s hudo hipokaliemijo in hiponatriemijo ter s prehodno bolečino v prsah, pri kateri je bila povezava z zdravilom manj verjetna. Bolnik je bil kadilec z diagnozo debelosti in z 19 let višjo ocenjeno starostjo žil od biološke starosti. Vključen je bil v primarno preventivo in sočasno zdravljen z neivololom. Podatek o pridruženih boleznih ni bil naveden. Po prekinitvi zdravljenja je NU minil. V celoti je zaradi NU prekinilo zdravljenje deset bolnikov (1,9%). V drugi zajem je bilo vključenih 510 bolnikov. Za štiri ni podatka o nadaljnjem zdravljenju. 506 bolnikov (96,9%) je nadaljevalo zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom.

RAZPRAVA

Z raziskavo Optimus smo ugotovili, da sta se pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom klinično pomembno in statistično značilno znižala KT in holesterol.

V štirih mesecih se je povprečni KT (pri 456 bolnikih, ki so imeli zabeležene vrednosti KT ob obeh zajemih podatkov) s $155,3 \pm 18,4/89,5 \pm 11,1$ mmHg znižal na $135,6 \pm 12,8/80,9 \pm 8,2$ mmHg. Razlika je bila statistično značilna in klinično pomembna. Ciljni KT je doseglo približno 60% bolnikov. To pomeni izboljšanje urejenosti KT pri več kot 40% bolnikov, saj je bilo ob vključitvi takih z urejenim KT samo 17,8%. Tudi znižanja povprečnih vrednosti skupnega holesterola (pri 315 bolnikih z zabeleženimi vrednostmi skupnega holesterola ob obeh zajemih podatkov oz. pri 313 bolnikih z zabeleženimi vrednostmi holesterola LDL in HDL ter trigliceridov) za 1,4 mmol/l (20,3%), holesterola LDL za 1,21 mmol/l (25,4%) in trigliceridov za 0,44 mmol/l (13,6%) so bila statistično značilna in klinično pomembna. Doseganja ciljnih vrednosti nismo analizirali, ker pri

bolnikih niso bile zabeležene ocene njihovega srčno-žilnega tveganja. Znižanja obeh preiskovanih parametrov v naši raziskavi so bila veliko večja kot v metaanalizi treh velikih raziskav s kombiniranim zdravilom, ki je vsebovalo statin in vsaj dva antihipertenziva (Mednarodna raziskava tablete Polycap 3 (The International Polycap Study 3, TIPS-3), Ocena preventive srčnih izidov ((Heart Outcomes Prevention Evaluation-3, HOPE-3), PolyIran), v kateri so bili prikazani podatki za 18.162 bolnikov (8). Po dveh letih je bil SKT pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranimi zdravili v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela placebo, v povprečju za 5,4 mmHg nižji, holesterol LDL pa za 0,58 mmol/l nižji. V metaanalizo so bili vključeni bolniki primarne preventive, ki ob začetku raziskav niso imeli visokih vrednosti preiskovanih parametrov: povprečni KT ob vključitvi je bil 137,7/81,5 mmHg, povprečni skupni holesterol 5,2 mmol/l in povprečni holesterol LDL 3,1 mmol/l (8).

V naši raziskavi so bile vrednosti ob vključitvi veliko višje, zato ni nepričakovano, da so bila tudi znižanja večja. Poleg tega je bilo opazovano obdobje v naši raziskavi krajše in v tem času je bila aderenza zelo dobra. Opazovano obdobje v metaanalizi je bilo daljše, aderenza je v tem času verjetno upadala, vendar ti podatki niso na voljo. Kljub majhnemu znižanju KT in holesterola pri bolnikih v metaanalizi pa je dolgotrajno zdravljenje s kombiniranimi zdravili v primerjavi s kontrolno skupino v petletnem obdobju tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni zmanjšalo za 32%. Tveganje za srčno kap se je zmanjšalo za 41%, tveganje za možgansko kap za 38%, za ponovno vzpostavitev krvnega obtoka za 45% in za smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov za 27%. Koristi zdravljenja s kombiniranimi zdravili so se pokazale že v prvem letu in so se pozneje povečevale (8).

Ob vključitvenem obisku so zdravniki najpogosteje uvedli kombinirano zdravilo

z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg (37 % bolnikov). Ob kontrolnem zajemu se je ta delež na račun blagega porasta predpisovanja večjih odmerkov zmanjšal na 33 %. Drugi najpogosteje predpisani oderek je ostal 20 mg/4 mg/1,25 mg, s katerim je zdravljenje nadaljevalo 28 % bolnikov. Zdravniki so se pogosteje odločali za manjše odmerke obeh antihipertenzivnih zdravil, kar pomeni, da ostaja prostor za intenzivnejše zdravljenje in s tem za izboljšanje uravnanosti KT pri več bolnikih. Podobno je tudi pri zdravljenju zvišanega holesterola, a s to razliko, da so zdravniki pogosteje predpisovali večje odmerke statina. Z izbiro večjih odmerkov bi lahko klinično učinkovitost zdravljenja s kombiniranim zdravilom še izboljšali, zlasti pri skupini bolnikov, ki se jim je KT znižal, vendar ciljne vrednosti še niso bile dosežene (30 % bolnikov). Poleg tega bi se z intenziviranjem antihipertenzivnega zdravljenja približali usmeritvam v Evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije iz leta 2018, ki priporočajo nižje ciljne vrednosti KT (7):

- prvi cilj je KT pod 140/90 mmHg pri vseh bolnikih. Večina bolnikov, ki zdravljenje dobro prenaša, pa naj bi dosegla nižji KT:
 - za večino bolnikov, mlajših od 65 let, je ciljni SKT od 120 do 129 mmHg,
 - za starejše bolnike (nad 65 let) je ciljni SKT še vedno od 130 do 140 mmHg in
 - za vse bolnike je ciljni DKT pod 80 mmHg.

V raziskavo so bili sicer vključeni bolniki z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, a jih je kar 83,5 % imelo še druge dejavnike tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni (debelost, srčno-žilne bolezni v družinski anamnezi, sladkorna bolezen, kajenje, kronična ledvična bolezen). Dve tretjini bolnikov sta potrebovali dodatno sočasno

zdravljenje. Zato je za izboljšanje aderenca nujna poenostavitev zdravljenja, kadar je le mogoče. Poenostavitev je bila tudi najpogostejši razlog za izbiro preiskovanega zdravila. Delež bolnikov, ki so zdravila za arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo jemali vsak dan, je bil pri predhodnem zdravljenju le 36,8 %, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pa se je pomembno povečal na 67,1 %. To kaže, da so ta zdravila priložnost za izboljšanje urejenosti KT in holesterola, saj je nedavna raziskava v Sloveniji pokazala, da skoraj polovica bolnikov (45,9 %) kljub sočasnemu zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije ne dosega ne ene ne druge ciljne vrednosti (5).

Vzročno povezani NU so bili zabeleženi pri 3,8 % bolnikov in so bili v skladu s podatki o glavnih značilnostih preizkušane zdravila. Večinoma so bili zmerni ali blagi.

Zaključek

Poenostavitev zdravljenja s kombiniranim zdravilom, ki združuje statin in dva antihipertenziva, je priložnost za izboljšanje zdravljenja pri bolnikih s sočasno arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo v Sloveniji, saj je nedavna raziskava pokazala, da jih skoraj polovica (45,9 %) kljub zdravljenju ne dosega ne ene ne druge ciljne vrednosti (5).

Spremljanje zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom je pokazalo pomembno izboljšanje urejenosti KT in holesterola. Potrjen je bil dober varnostni profil zdravila. Močno se je izboljšala tudi aderenca. Primerno zdravilo je podlaga za dobre izide zdravljenja. Na nas je, da izberemo najboljšo možnost za bolnike, še posebno tiste, ki se soočajo z več sočasnimi boleznimi in imajo zapletene sheme zdravljenja.

LITERATURA

1. Tran J, Norton R, Conrad N, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15 (3): e1002513.
2. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2017; 69 (6): 1113–20.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26 (8): 824–35.
5. Šiljeg G. PRESEK trenutnega stanja urejenosti krvnega tlaka in holesterola LDL pri že zdravljenih bolnikih v Sloveniji. *Med Razgl.* 2022; 61 (2): 259–69.
6. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (10): 1147–52.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC scientific document group; 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104.
8. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: An individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398 (10306): 1133–46.

Prispelo 4. 4. 2023

Neža Sofija Pristov¹, Andrej Pangerc²

Diferencialna diagnoza rdečega očesa v ambulanti družinske medicine

Differential Diagnosis of Red Eye in a Family Medicine Office

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: urgentno stanje, konjunktivitis, keratitis, akutni glavkomski napad, uveitis, skleritis, endoftalmitis

Rdeče oko je pogosta težava, s katero se srečujejo specialisti družinske medicine. Najpogostejši vzrok rdečega očesa, v kar 75 %, je konjunktivitis, vendar pa so lahko v nekaterih primerih vzroki resnejši in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč. Nevarna stanja so redka; 1,2 % bolnikov ima akutni glavkomski napad, medtem ko uveitis predstavlja 0,6 % primerov bolnikov z rdečim očesom. Pri bolnikih s hudo očesno bolečino, visoko izraženo fotofobijo, zmanjšano ostrino vida, zmanjšanim vidnim poljem in preteklo očesno poškodbo moramo biti še posebej pozorni, saj so lahko to opozorilni simptomi in znaki resnejših stanj, kot so keratitis, erozija ali ulceracija kornee, skleritis, anteriorni uveitis, endoftalmitis in akutni glavkomski napad. V takih primerih je pomembno, da bolnika napotimo na nujni oftalmološki pregled, saj lahko nezdravljena stanja vodijo do nepovratne slepote. Pri obravnavi vsakega bolnika je torej nujno potrebna temeljita anamneza (trajanje simptomov, sočasni simptomi, kronična obolenja in morebitne operacije) in ciljani oftalmološki pregled bolnika ter status.

ABSTRACT

KEY WORDS: ophthalmic emergency, conjunctivitis, keratitis, acute glaucoma, uveitis, scleritis, endophthalmitis

Red eye is a common problem encountered by family medicine specialists. The most common cause of red eye is conjunctivitis, which is diagnosed in 75% of cases, but in some cases the causes are more serious and require immediate medical attention. Dangerous conditions are rare, for example, 1.2% of patients have an acute glaucoma attack and 0.6% of patients with red eye have uveitis. Patients with severe eye pain, severe photophobia, reduced visual acuity, reduced visual field, and previous eye trauma should be particularly vigilant as these may be warning symptoms and signs of more serious conditions such as keratitis, corneal erosion or ulceration, scleritis, anterior uveitis, endophthalmitis, and acute glaucoma. In such cases, it is important to refer the patient for an urgent ophthalmological examination, as these conditions can lead to irreversible blindness if left untreated. A thorough medical history (duration of symptoms, accompanying symptoms, chronic diseases, and possible operations) and a focused ophthalmological examination of the patient are therefore essential in the management of each patient.

¹ Neža Sofija Pristov, dr. med., Kantonsspital Schaffhausen, Geissbergstrasse 81, 8208 Schaffhausen, Švica; nezka.pristov@gmail.com

² Asist. Andrej Pangerc, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Bled, Mladinska cesta 1, 4260 Bled

UVOD

Izraz rdeče oko se uporablja kot splošen izraz za opis razdraženih ali prekomerno prekrvavljenih oči (1). Je poglavitni znak očesnega vnetja, ki je lahko posledica številnih različnih očesnih in sistemskih boleznih. Zdravnik, ki ga bolnik najpogosteje najprej obiše, je specialist družinske medicine in ne oftalmolog. Pravilna ocena nujnosti stanja je ključnega pomena za načrtovanje nadaljnega diagnostičnega postopka in zdravljenja (2–4). V večini primerov gre pri rdečem očesu za nenevarna stanja, ki ne ogrožajo zdravja oči ali življenja. Kljub temu pa je pomembno prepoznati nujna stanja, ki zahtevajo specialistično obravnavo (3, 5).

V ambulanto družinske medicine bolniki pogosto pridejo zaradi težav z rdečim očesom, pri čemer najpogostejši vzroki (v 75 % vseh primerov rdečih oči) vključujejo konjunktivitis, kornealno abrazijo ali tujek v očesu. Nevarna stanja so redka; 1,2 % bolnikov ima akutni glavkomski napad, uveitis pa predstavlja 0,6 % primerov (3, 5).

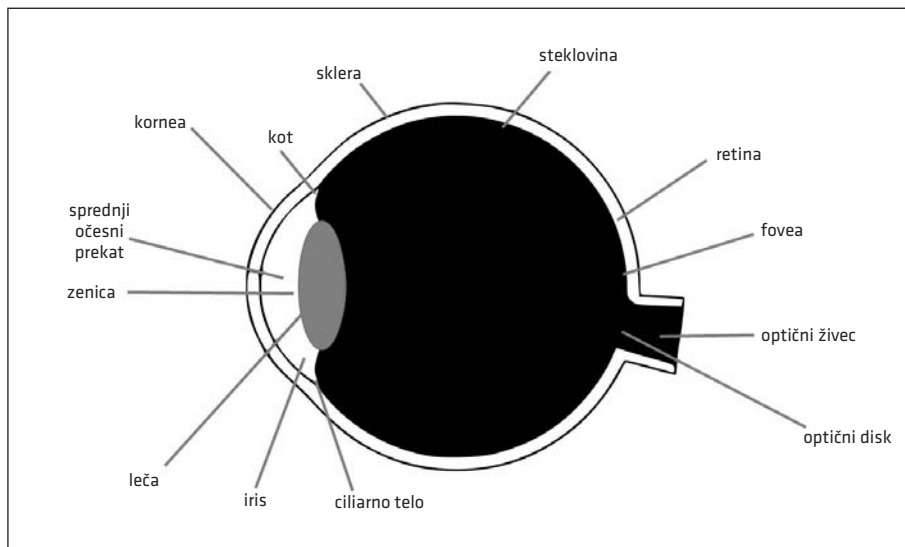
V članku se osredotočamo na najpogostejša in urgentna stanja, ki povzročijo rdeče oko. Bolezni so opisane s stališča zdravnika

specialista družinske medicine s poudarkom na simptomih in znakih, ki so vidni s prostim očesom, ter možnostih zdravljenja, ki so mu dostopne. Pozorni smo bili na stanja, ki zahtevajo nujno specialistično obravnavo pri oftalmologu.

ANAMNESTIČNA VPRAŠANJA IN NAJPOMEMBNEJŠI SIMPTOMI IN ZNAKI

V normalnem očesu konjunktiva prikazuje mrežo zelo finih krvnih žil, pod njo pa leži bleda sklera. Anatomiški prikaz očesa je prikazan na sliki 1. Hiperemija, subkonjunktivalne krvavitve in razširjene žile so patološke najdbe in zahtevajo dodatno diagnostiko. Med njimi lahko opredelimo tudi različne vrste injekcij oz. razporeditve hiperemičnih žilic:

- Konjunktivalna injekcija opisuje po celi konjunktivi dobro vidne povrhnje konjunktivalne žilice, ki so dobro polnjene.
- Perikornealna injekcija opisuje predvsem okrog limbusa kornee vidne povrhnje konjunktivalne žilice.
- Ciliarna injekcija opisuje močno obarvane, nepremakljive žilice blizu limbusa kornee.



Slika 1. Anatomiški prikaz očesa.

- Mešana injekcija vključuje lastnosti več zgoraj opisanih vrst.

Rdeče oko se lahko kaže z različnimi kliničnimi znaki in simptomi, ki so podrobneje predstavljeni v tabelah 1 in 2. Huda očesna bolečina, močno izražena fotofobija, zmanjšana ostrina vida, zmanjšano vidno polje ali očesna poškodba v preteklosti so opozorilni simptomi in znaki, ki zahtevajo takojšen posvet z oftalmologom (2).

Bolečina

Pri manj nevarnih diagnozah, npr. konjunktivitisu ali episkleritisu, je lahko prisoten občutek tujka, medtem ko bolečine običaj-

no niso hude. Zgodnji virusni keratitis lahko povzroči zgolj manjšo bolečino. Huda bolečina in fotofobija nakazujeta na resnejšo diagnozo, kot je npr. akutni glavkom z zaprtim zakotjem, bakterijski keratitis, episkleritis, skleritis, anteriorni uveitis in endoftalmitis. Abrazija kornee se lahko pojavi z zelo močno bolečino, vendar slednja običajno v 24 do 48 urah popusti (6–9).

Ostra bolečina je značilna za keratitis in kornealno ulceracijo ali abrazijo, medtem ko je topa pogosteje prisotna pri episkleritisu, skleritisu, uveitisu in akutnem glavkomskega napadu. Pri stanjih na površini kornee se bolečina po nanosu topikalnih

Tabela 1. Klinični znaki, ki podpirajo diagnozo rdečega očesa (3–6).

Klinični znak	Podroben opis	Vzročni dejavnik, ki vodi do znaka
Izcedek iz očesa	sestava izcedka (npr. mukopurulenten, serozen itd.)	bakterijski, virusni ali alergijski konjunktivitis
Rdečina	opredelitev vrste injekcije	konjunktivalna: konjunktivitis ciliarna: episkleritis, skleritis, keratitis, uveitis perikornealna: očesna rozacea, tujek, herpetični keratitis mešana: ulceracija kornee
Hemoza	kvalitativen opis	konjunktivitis
Sprememba ostrine vida (anamnestično spremembo ostrine vida lahko tudi klinično opredelimo)	resnično ali lažno zmanjšana (izcedek ob konjunktivitisu)	keratitis, uveitis, akutni glavkomski napad, endoftalmitis, redko skleritis

Tabela 2. Simptomi, ki podpirajo diagnozo rdečega očesa (3–6).

Simptom	Podroben opis	Vzročni dejavnik, ki privede do pojava simptoma
Bolečina	stopnja, obseg, kvaliteta (ostra, topa)	keratitis, episkleritis, skleritis, uveitis, akutni glavkomski napad, endoftalmitis
Fotofobija	opredelitev vrste (neposredna, posredna, oboje)	keratitis, skleritis, uveitis, tujek, abrazija kornee
Srbenje	kvalitativen opis	alergijski, virusni konjunktivitis
Spremljajoči simptomi	bruhanje, slabost, bleščanje in odsev okoli luči (angl. <i>halo effect</i>)	akutni glavkomski napad
Spremljajoči simptomi	prehladni znaki	virusni konjunktivitis, akutni glavkomski napad

anestetikov izboljša, medtem ko ostaja nespremenjena pri akutnem glavkotskem napadu, skleritisu in anteriornem uveitisu (5).

Fotofobija

Fotofobija pomeni večjo občutljivost na svetlobo. Lahko je neposredna, posredna ali oboje. Neposredna fotofobija se nanaša na bolečino ob svetlobi, ki sveti na prizadeto oko, medtem ko se posredna fotofobija nanaša na bolečino ob svetlobi, ki sveti na neprizadeto oko. Fotofobija je prisotna pri uveitisu, konjunktivitisu, boleznih in ulceracijah kornee, suhem keratokonjunktivitisu (lat. *keratoconjunctivitis sicca*) in še pri mnogih drugih oftalmoloških obolenjih, ki ne povzročajo rdečega očesa. Fotofobija je lahko prisotna tudi pri nevroloških in psihiatričnih obolenjih, kot so:

- migrena,
- encefalitis,
- meningitis,
- subarahnoidna krvavitev,
- avtizem in
- odtegnitveni sindrom.

S podrobnejšo anamnezo, v sklopu katere nas zanimajo predvsem glavobol, slabost, bruhanje in motnje zavesti, in nevrološkim pregledom lahko stanja med seboj ločimo (6, 10).

Spremljajoči simptomi

Glavobol in bruhanje lahko med drugim nakazujeta tudi na akutni glavkotski napad (6). Pri virusnem konjunktivitisu lahko opazimo pridružene prehladne simptome:

- povišana telesna temperatura,
- simptome okužbe zgornjih dihal (bolečina v grlu, izcedek iz nosu itd.) in
- tipno povečane bezgavke.

Ob uveitisu, episkleritisu, skleritisu in suhem keratokonjunktivitisu lahko očesno obolenje spremljajo revmatološki simptomi in znaki, npr. (6, 10):

- otekanje sklepov,

- povišana telesna temperatura,
- utrujenost in
- prizadetost srčno-žilnega sistema ter dihal.

Pretekle poškodbe ali operacije

Pretekla manjša poškodba očesa vzbuja sum na abrazijo kornee ali infekcijski keratitis. Zaradi zmernih do večjih poškodb lahko pride do pretrganja globusa ali hifeme oz. krvavitve v sprednji prekat. Pri bolnikih z rdečim očesom in s spremljajočo hudo bolečino, fotofobijo in zmanjšano vidno ostrino ter po očesni operaciji pred dvema do sedmimi dnevi moramo pomisliti na endoftalmitis (6, 10–14).

Očesni tlak

Notranji očesni tlak lahko do neke mere ocenimo z ročno palpacijo, pri čemer primerjamo obe očesi. Ročna palpacija je izrazito subjektivna in omogoči zaznavo le velikih sprememb tlaka, zato lahko z njo postavimo zgolj sum na povišan znotraj-očesni tlak (4).

Trajanje simptomov

Pri jemanju anamneze je treba povprašati, kako dolgo simptomi že trajajo – akuten potek traja manj kot sedem dni, kronični pa dlje. Suhi keratokonjunktivitis ima kroničen potek. Uveitis, episkleritis in skleritis so stanja, ki se v večini primerov večkrat ponavljajo, odvisno od poteka osnovne revmatološke bolezni, za katero trpijo. Ponovitve se razlikujejo med posameznimi bolniki, odvisne so predvsem od sodelovanja bolnikov pri zdravljenju in zdravlil, ki jih prejema. Pri alergijskem konjunktivitisu je ponavljanje sezonsko (3, 5).

Odzivnost, oblika in velikost zenice

Pri hudem uveitisu lahko pride do nepravilno oblikovane, močno zožene zenice, medtem ko je pri akutnem glavkotskem napadu zenica neodzivna, srednje razširjena in nesimetrična. Za endoftalmitis je značilno prisotno relativni aferentni pupilarni

defekt (RAPD). RAPD je medicinski znak, ki ga opazimo med preizkusom z nihajočo svetilko, pri čemer se bolnikove zenice razširijo, ko prestavimo močno luč od zdravega očesa k prizadetemu (3, 5).

Dejavniki tveganja

Bolniki s kontaktnimi lečami imajo večjo možnost nastanka infekcijskega keratitisa. Antikoagulacijsko zdravljenje in arterijska hipertenzija sta povezani s subkonjunktivalno krvavitvijo, medtem ko zdravila, kot so topiramid, glukokortikosteroidi v pršilu in triciklični antidepresivi, pripomorejo k nastanku zaprtja zakotja in posledično sprožitve akutnega glavkomskega napada (5). S podrobno anamnezo pri bolniku ugotovimo možnost atopije, ki povzroča alergijski konjunktivitis (6, 15). V primeru prisotnosti revmatološke bolezni je pomembno pomisliti na možnost uveitisa ali skleritisa (3–6).

OČESNA BOLEZENSKA STANJA

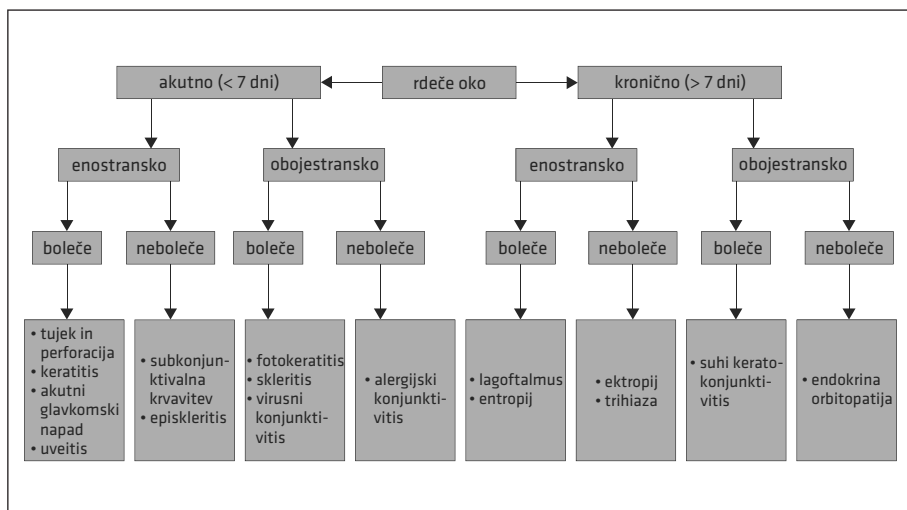
V nadaljevanju so podrobno opisana različna bolezenska stanja, ki lahko povzročijo rdeče oko, na sliki 2 pa je predstavljen povzetek celotnega podpoglavja.

Subkonjunktivalna krvavitev

Subkonjunktivalna krvavitev je pogosta benigna bolezen očesa, ki nastane zaradi pretrganja konjunktivalnih žilic. Pride do pozornost vzbujajočega nebolečega akutnega videza ostro omejene krvavitve brez izcedka, ob tem pa ne pričakujemo zmanjšane ostrine vida (5, 12, 16). Krvavitev se večinoma nahaja spodaj in na zunanji strani, če pa jo je povzročila poškodba, se nahaja tam, kamor je le-ta s silo delovala (16). Incidenca krvavitve je 2,9 %, povečuje se s starostjo in je pogostejša po 50. letu starosti (17). Dejavniki tveganja so (3, 5, 12):

- poškodbe,
- napenjanje: kašljanje, kihanje, bruhanje, izvajanje Valsalvinega manevra,
- konjunktivitis,
- kronične bolezni: sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, ateroskleroza,
- koagulopatije,
- konjunktivalni tumorji,
- očesna amiloidoza,
- karotidno-kavernozna fistula in
- nedavne očesne operacije.

Priporočljivo je izmeriti arterijski tlak, narediti celotno krvno sliko z lipidogramom,



Slika 2. Shematična razdelitev vzrokov za rdeče oko.

pri pregledu izključimo prisotnost purpуре, krvavitve ali drugih sistemskih bolezni (18). V odsotnosti sistemskih bolezni zdravljenje ni potrebno – bolnika zgolj pomirimo in mu razložimo, da za pospešitev razgradnje in vsrkanja subkonjunktivalne krvavitve ni nobenega zdravila ter da se krvavitve vsrka sama v dveh do štirih tednih (3, 5).

Konjunktivitis

Konjunktivitis je opredeljen kot nalezljivo ali nenalezljivo vnetje bulbarne in palpebralne konjunktive (19–22).

Gre za vnetni proces na očesni površini, natančneje v konjunktivi, s širjenjem krvnih žil, kar imenujemo konjunktivalna injekcija. Zanj je značilen izcedek, ki je lahko voden, sluzast ali gnojen. Glavni simptomi so:

- občutek tujka v očesu,
- občutek pritiska,
- fotofobija,
- prekomerno solzenje (epifora),
- zatekanje vek in/ali hemoza,
- srbenje (pri virusnem in alergijskem vnetju) in
- blage bolečine (lahko jih sploh ni).

Infekcijski konjunktivitis

Virusi in bakterije so najpogostejši povzročitelji infekcijskega vnetja, med 15 in 70 % vseh infekcijskih vnetij povzročijo adenovirusi (19–22). Ostrina vida ni spremenjena, lahko pa je zaradi solzenja vid zamegljen. V anamnezi izstopa podatek, da se bolnik zbudi z zalepljenimi očmi. Kljub temu da je enostranski purulenten/mukopulenten izcedek značilnejši za bakterijsko vnetje, serozni izcedek pa za virusno obolenje, ta delitev ni popolnoma zanesljiva. Virusni konjunktivitis se večinoma začne na enem od očeš in se nato razširi na drugo oko (2, 5, 7, 23).

Zdravljenje virusnega konjunktivitisa je podporno, z umetnimi solzami. Teden ali dva po začetku simptomov je zelo nalezljiv,

zato je priporočena previdnost ob stiku z drugimi, pri souporabi brisač in posteljnine ter pri dotikanju oči, saj se okužba lahko razširi na zdravo oko. Bakterijski konjunktivitis je večinoma samoomejujoč, z antibiotiki pa skrajšamo trajanje bolezni in preprečimo nadaljnje širjenje okužbe v korneo ter posledično nastanek keratitisa. Za izkustveno zdravljenje pogosto uporabljamo lokalne antibiotike azitromicin, tobramicin ali kloramfenikol (5, 7, 23).

Pri bolnikih z dolgotrajnimi simptomi, slabim odzivom na začetno izkustveno zdravljenje (po petdnevnem antibiotičnem zdravljenju ne pride do izboljšanja stanja bolnika) ali s prisotnimi znaki hudega poteka bolezni, se priporoča napotitev k oftalmologu. O zgodnji napotitvi k oftalmologu je smiselno razmišljati tudi pri uporabnikih kontaktnih leč za izključitev zgodnjega bakterijskega keratitisa. Korneo pa lahko pregledamo tudi sami s fluorosceinom, če nam je ta na voljo (7).

Neinfekcijski konjunktivitis

Neinfekcijski konjunktivitis vključuje (5, 7, 23):

- alergijski,
- toksični,
- cikatricialni konjunktivitis in
- vnetja, ki so posledica imunsko posredovanih bolezni ter neoplastičnih procesov.

Alergijski konjunktivitis se pojavlja sezonsko in je prav tako obojestranski, do diagnoze pridemo s podrobno anamnezo. Večinoma je akuten, redkeje pa pride do kronične oblike alergijskega konjunktivitisa (3, 21).

Glavni ukrep za preprečevanje ponovitve neinfekcijskega konjunktivitisa je izogibanje sprožilnim dejavnikom. Pri alergijskem vzroku lahko predpišemo še lokalne (za očesno ali nosno aplikacijo) ali sistemske antihistaminike. Lokalno se običajno uporablja kapljice Opatanol® ali Zaditen®. V hudih primerih lahko oftalmolog predpiše

glukokortikosteroide in imunosupresivno zdravljenje (3, 5).

Suhi keratokonjunktivitis

Eden pogostejših razlogov rdečega očesa, čeprav pogosto spregledan, je suhi keratokonjunktivitis ali sindrom suhega očesa. Čeprav je navidezno benignen, lahko nakazuje na več sistemskih bolezni, kot so sistemska skleroza in Sjögrenov sindrom. Zdravljenje je simptomatsko z umetnimi solzami (24).

Keratitis

Keratitis je lahko nalezljiv ali nenalezljiv, možno je medsebojno prekrivanje med oblikama – nenalezljivi lahko postane nalezljivi. Nalezljivi keratitis je lahko supurativni (bakterijski ali mikotični) ali nesupurativni (virusni, spirohetalni ali parazitski) (25).

Virusni keratitis je opredeljen kot vnetje kornee, ki ga povzročajo virus herpesa simpleksa (angl. *herpes simplex virus*, HSV) 1, virus noric (angl. *varicella zoster virus*, VZV) ali adenovirusi. Značilni simptomi in znaki so:

- huda bolečina,
- solzenje,
- fotofobija,
- lahko slabša ostrina vida in
- okvare kornee.

Klinična slika je podobna konjunktivitisu, le da je prizadetost večinoma enostranska, bolečina pa izrazitejša. Bolniki, okuženi s HSV-1, imajo običajno značilen vezikularen izpuščaj v področju oživčenja oftalmične veje trigeminalnega živca. Na tem predelu je zmanjšana površinska občutljivost ob sočasni hudi bolečini (5, 19, 25, 26).

Bakterijski (*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp.) ali mikotični keratitis se po dveh do petih dneh večinoma pokaže kot epitelijska poškodba kornee s stromalno meglico. Predstavlja 90 % vseh keratitisov. Dejavniki tveganja vključujejo:

- uporabo kontaktnih leč (dnevni in mesečni),

- kmetijska dela,
- poškodbe oči, vključno z odrgnino kornee,
- uporabo glukokortikosteroidov,
- imunokompromitiranost, predvsem pri mikotičnih okužbah,
- sistemske bolezni, npr. sladkorno bolezen,
- predhodno očesno operacijo in
- kronične bolezni očesne površine.

Keratitis se redko razvije brez pridruženih dejavnikov tveganja (5, 27, 28). Poleg rdečega očesa s ciliarno injekcijo bolniki trpijo tudi za:

- hudo bolečino (razen pri okužbi z *Moraxella catarrhalis*),
- epiforo,
- gnojnim izcedkom,
- fotofobijo ali
- zamegljenim vidom, če je okvara na vidni osi.

Pogosto je prisotna zožitev zenice. Keratitis se lahko kaže z obširno okvaro kornee, 40 % bolnikov pa ima epitelijsko poškodbo kornee, ki je manjša od 5 mm² (27).

Zaradi možne nepovratne izgube vida ob nepravilnem zdravljenju je keratitis nujno stanje v oftalmologiji, ki zahteva specialistično obravnavo in pregled s špranjsko svetilko. Prav tako se izogibamo predpisovanju glukokortikosteroidov, ki so kontraindicirani pri zdravljenju dendritičnega epitelijskega virusnega keratitisa, katerega diagnozo lahko postavimo šele s špranjsko svetilko. Ob sumu na keratitis bolniku, če še vedno nosi kontaktne leče, svetujemo, da jih takoj odstrani (29).

Fotokeratitis

Pri fotokeratitisu ali snežni slepoti keratitis povzročajo ultravijolični žarki. Posledice prekomerne izpostavljenosti so lahko akutne, akutne po latentnem obdobju ali pa se pojavijo postopoma. Značilne situacije, ki pripeljejo do fotokeratitisa, vključujejo varjenje brez zaščitnih očal ali z nepravilno nošenimi zaščitnimi očali, pohod v gore (zlasti

pozimi) brez uporabe zaščite pred ultravijoličnimi žarki in neposredno nezaščiteno gledanje v sončni mrk. Večina simptomov se pojavi približno šest do osem ur po dogodku, skoraj vedno so prisotne zmerne obojestranske bolečine, ki se lahko stopnjujejo in postanejo nevzdržne. Pogosto so prisotni še občutek tujka, fotofobija in epifora. Proti bolečini lahko bolniku predpišemo analgetike, ki se jemljejo skozi usta, in lokalne obkladke za hlajenje. Svetujemo mu, naj si ne drgne oči. Izogibamo se uporabi lokalnih anestetikov, saj bi ob odsotnosti bolečine bolnik oko lahko še dodatno drgnil in ga s tem dodatno poškodoval. Za obnovo se lahko priporoči uporabo očesnega mazila z vitaminom A, ki se ga občasno predpiše v obliki magistralnega zdravila. Stanje je samoomejujoče in se pozdravi v roku 24 do 48 ur (3, 30).

Kornealna erozija in ulceracija

Erozija kornee predstavlja površinsko poškodbo dela epitelija kornee, medtem ko ulceracija sega globlje v stromo ali celo skoznjo in lahko povzroči hudo brazgotinjenje ter predrtnje kornee. Večinoma bolniki razložijo, kako je poškodba nastala. Ulceracija lahko nastane tudi kot zaplet infekcijskega keratitisa.

Kadar do poškodbe pride med žaganjem, razbijanjem, vrtanjem, brušenjem itd., gre verjetno za tujek v očesu (3). Z everzijo veke iščemo tujek. Že po nekaj urah na kovinskem tujku začne nastajati rja, zato je potrebna napotnica za oftalmologa za čimprejšnjo odstranitev. Majhne tujke lahko odstrani z lanceto tudi specialist družinske medicine (3, 5). Večje poškodbe vidimo že s prostim očesom. Tudi kadar v anamnezi in statusu ni podatka o tujku ali poškodbi, bolečina pa vztraja 24 ur oz. kadar bolnik nosi kontaktne leče, je potrebna napotitev k oftalmologu (4, 5, 9, 10).

Episkleritis in anteriorni skleritis **Episkleritis**

Episkleritis je vnetje vezivnega tkiva med sklero in konjunktivo in je večinoma idio-

patsko (3, 5, 8, 31, 32). Bolečina je pri episkleritisu zmerna, pordelost očesa je lahko omejena le na del očesa ali pa je pordelost razpršena. Vid je v obeh primerih popolnoma ohranjen. Od konjunktivitisa se loči predvsem po ciliarni injekciji in omejenosti rdečine le na en del sklere (3, 5). Episkleritis je benignen in samoomejujoč, traja nekaj tednov, pogosto se ponavlja. Za zdravljenje lahko predpišemo nesteroidne antirevmatike (NSAR) (8, 33).

Skleritis

Skleritis je vnetje sklere in je v 50 % primerov znak sistemske bolezni, npr. revmatoidnega arteritisa ali granulomatoznega poliangiitisa. V 10 do 15 % je vzrok skleritisa okužba. Do skleritisa pride pogosteje pri ženskah, in sicer v 70 % (3, 5, 8, 31, 32). Za skleritis je značilno izrazito boleče zrklo, ki ga pogosto spremlja poslabšanje vida. Prizadetost je lahko omejena na določen odsek ali razpršena. Bolečina je hujša ponoči ali pri premikanju zrkla in lahko seva v obraz. Lahko je prisotna tudi fotofobija. Sklera ima lahko značilen videz temne rdečine na dnevni svetlobi. Uvealno tkivo proseva skozi stanjšano in vneto sklero tako, da je le-ta videti modrikaste barve (3, 5). Pri sumu na skleritis ali pri nejasnosti v diagnozi je bolnika treba nujno napotiti na specialističen pregled k oftalmologu, saj je zdravljenje z NSAR, imunosupresivnimi zdravili ali biološkimi zdravili nujno (8, 33).

Anteriorni uveitis

Anteriorni uveitis je idiopatsko vnetje uvee (irisa, horoidee in/ali ciliarnega telesca) in je najpogostejši od vseh uveitisov (34). Dejavniki tveganja zanj so (5):

- sistemske bolezni (spondiloartropatije),
- okužbe s *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia* spp., *Toxoplasma gondii*, HSV-1, HSV-2, citomegalovirusom (CMV) in
- nekatera zdravila (rifabutin, cidofovir, moksifloksacin).

Značilne so zelo močna enostranska bolečina, rdečina po celem očesu, ki je najizrazitejša ob limbusu, epifora in fotofobija, ki se razvijejo v enem do dveh dneh, vidna ostrina je spremenjena v najmanjši možni meri oz. nespremenjena. Pri hudem vnetju lahko pride do asimetrično zožene zenice. Stanje je nevarno, saj lahko neprimerna oskrba in zdravljenje vodita do nepovratne škode, natančneje slabšanja ostrine vida, zato je potrebna takojšnja napotitev k oftalmologu (34, 35). Zdravljenje poteka z lokalnimi in v določenih primerih tudi sistemskimi glukokortikosteroidi, analgetiki in midriatičnimi kapljicami (5).

Akutni glavkomski napad

Akutni glavkomski napad oz. glavkom z zaprtim zakotjem je opredeljen kot zaprtje ali zožitev iridokornealnega kota, kar povzroči nenadno povišan očesni tlak (nad 30 mmHg, lahko seže tudi do 60 mmHg) in posledično poškoduje optični živec (5, 36, 37). V 90 % je enostranski (37). Velikokrat nastane sekundarno zaradi zeničnega bloka, ki je lahko posledica operacije katarakte in vstavitve znotraj očesne leče v sprednji prekat (3, 5, 37). Dejavniki tveganja zanj so (36, 37):

- ženski spol,
- višja starost,
- plitev sprednji prekat,
- daljnovidnost in
- razširjena zenica, ki je lahko sprožena z zdravili, npr. antiholinergiki, temo ali stresom.

Simptomi nastanejo nenadoma. Oko je na eni strani rdeče, močno boleče in trdo ob palpaciji, bolniki opisujejo zamegljen vid, ob pogledu v svetlobo okoli luči vidijo kroge. Kornea je zamegljena in zenica neodzivna, srednje razširjena ter asimetrična. Prisotni so lahko glavobol frontalno istostransko, slabost in bruhanje ter trebušne bolečine. Zaradi ishemije in atrofije vlaken vidnega živca lahko kmalu pride do trajne

izgube vida, zato je akutni glavkomski napad nujno stanje, ki narekuje oftalmološko obravnavo. Ogroženo je tudi drugo oko (37).

Bolnik ne sme pokrivati očesa ali se zadrževati v temnem prostoru. Ohranimo ga v pokončnem položaju, saj ležeči položaj še dodatno poveča znotraj očesni tlak. Lahko mu damo analgetike in antiemetike ter ga napotimo v urgentno oftalmološko ambulanto. V urgentni oftalmološki ambulanti lahko prejme zaviralce adrenergičnih receptorjev β in/ali agoniste adrenergičnih receptorjev α_2 v obliki kapljic ali zaviralec karbonske anhidraze skozi usta ali intravenozno. Z omenjenimi zdravili se ponovno vzpostavi pretok prekatne vodke iz zadnjega v sprednji prekat. Zdravila se večinoma uporabljajo v kombinacijah (3, 5, 37).

Endoftalmitis

Endoftalmitis je bakterijska, glivična ali parazitska okužba v očesu, ki vključuje sprednji del očesa in/ali steklovino. Večina primerov endoftalmitisa je eksogenih, organizmi se v oko vnesejo s poškodbo, operacijo ali prek okužene kornee. Pri endogenem endoftalmitisu, ki je redek, stanje nastane zaradi sepse (14).

Bolečina, ki je lahko zelo huda, je vedno prisotna, spremljajo jo fotofobija, zmanjšana ostrina vida, pogosto tudi RAPD. Pri eksogenem endoftalmitisu je prisoten hipopion – vnetne celice v sprednjem prekatu (5, 14). Zaradi možne nepovratne izgube vida v nekaj urah je nujna napotitev k oftalmologu (5).

Endokrina orbitopatija

Ščitnična bolezen oči je pogost sistemski izraz Gravesove bolezni. Glavni znak je pomik zrkla navzpred, ki je lahko eno- ali obojestranski, večinoma je asimetričen. Prihaja do težav pri premikanju očesnih zrkel, kar vodi v dvojni vid zaradi motenega delovanja zunanjih očesnih mišic (binokularno diplopijo) in slabo konvergenco.

Prihaja do retrakcije vek, hemoze, konjunktivalne injekcije in bolečine. V ambulantni družinske medicine lahko odvzamemo kri za določanje ravni ščitničnih hormonov. Bolnika napotimo k tirologu in oftalmologu, za blaženje simptomov mu predpišemo umetne solze in očesno mazilo (38).

ZAKLJUČEK

Izraz rdeče oko se uporablja za opis razdraženih ali prekomerno prekrvavljenih oči (1). Pomeni očesno vnetje, ki se lahko pojavi kot izraz različnih oftalmoloških in sistemskih bolezni (2, 4, 5).

Specialist družinske medicine mora biti pozoren na naslednja nujna stanja, ki ne smejo biti spregledana (3, 5, 8, 14, 22, 25–29, 31–38):

- Nezdravljen keratitis vodi v treh do petih dneh v epitelijsko poškodbo kornee. Značilne so huda bolečina, fotofobija, zožena zenica, spremenjena je lahko tudi ostrina vida. Bolnikom predlagamo takojšnje prenehanje uporabe kontaktnih leč. V primeru, da gre za stromalni dendritični keratitis, so glukokortikosteroidi kontraindicirani.
- Skleritis je v 50 % posledica revmatološkega obolenja, lahko je vnetje posameznega odseka ali razpršeno vnetje sklere (rdeč, modrikast videz), ki ga spremljajo huda bolečina, ki seva v glavo in proti vratu, fotofobija in izguba vida.
- Anteriorni uveitis je najpogostejši med uveitisi. Injekcija je prisotna po celotnem očesu, najintenzivnejša je pri limbusu, prisotni so še bolečina, fotofobija in izguba vida.

- Akutni glavkomski napad ali glavkom z zaprtim zakotjem nastane zaradi zaprtja ali zožitev iridokornealnega kota, kar vodi v nenadno povišanje tlaka v očesu (nad 30 mmHg). Prisotni so ciliarna injekcija, plitev sprednji prekat, močna bolečina v očesu in istostranski glavobol ter huda izguba vida. Zaradi ishemije in atrofije vlaken vidnega živca lahko kmalu pride do trajne izgube vida. V nevarnosti je tudi drugo oko.
- Endoftalmitis je bakterijska, glivična ali parazitna okužba sprednjega dela očesa in/ali steklovine in je velikokrat posledica operacije ali poškodbe.

Vsem nosilcem kontaktnih leč z rdečim očesom svetujemo, da jih čimprej odstranijo in jih ne uporabljajo do ozdravitve. Poleg zdravljenja bolezni, zaradi katere bolnik prihaja v ambulantno, lahko bolniku vedno priporočamo nakup umetnih solz in nevtralna mazila za vlaženje oči.

Rdeče oko predstavlja večinoma benigna stanja, ki se lahko obravnavajo samo v ambulantni družinske medicine. Pomembna pa je pravočasna prepoznavna stanj, ki zahtevajo specialistično obravnavo (3, 5). Huda očesna bolečina, močno izražena fotofobija, zmanjšana ostrina vida, zmanjšano vidno polje ali pretekle očesne poškodbe so opozorilni znaki, ki zahtevajo takojšnje posvetovanje z oftalmologom (2).

LITERATURA

1. Bertolini J, Pelucio M. The red eye. *Emerg Med Clin North Am.* 1995; 13 (3): 561–79.
2. Tarff A, Behrens A. Ocular emergencies: Red eye. *Med Clin North Am.* 2017; 101 (3): 615–39.
3. Cronau H, Kankanala RR, Mauger T. Diagnosis and management of red eye in primary care. *Am Fam Physician.* 2010; 81 (2): 137–44.
4. Frings A, Geerling G, Schargus M. Red eye: A guide for non-specialists. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (17): 302–12.
5. Gilani CJ, Yang A, Yonkers M, et al. Differentiating urgent and emergent causes of acute red eye for the emergency physician. *West J Emerg Med.* 2017; 18 (3): 509–17.
6. Bal SK, Hollingworth GR. Red eye. *BMJ.* 2005; 331 (7514): 438.
7. Alfonso SA, Fawley JD, Alexa LX. Conjunctivitis. *Prim Care.* 2015; 42 (3): 325–45.
8. Diaz JD, Sobol EK, Gritz DC. Treatment and management of scleral disorders. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61 (6): 702–17.
9. Ahmed F, House RJ, Feldman BH. Corneal abrasions and corneal foreign bodies. *Prim Care.* 2015; 42 (3): 363–75.
10. Au YK, Henkind P. Pain elicited by consensual pupillary reflex: A diagnostic test for acute iritis. *Lancet.* 1981; 2 (8258): 1254–5.
11. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology.* 2006; 113 (1): 109–16.
12. Mimura T, Usui T, Yamagami S, et al. Recent causes of subconjunctival hemorrhage. *Ophthalmologica.* 2010; 224 (3): 133–7.
13. Dunlop AL, Wells JR. Approach to red eye for primary care practitioners. *Prim Care.* 2015; 42 (3): 267–84.
14. Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19 (3): 227–34.
15. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20 (2): 129–41.
16. Tarlan B, Kiratli H. Subconjunctival hemorrhage: Risk factors and potential indicators. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1163–70.
17. Fukuyama J, Hayasaka S, Yamada K, et al. Causes of subconjunctival hemorrhage. *Ophthalmologica.* 1990; 200 (2): 63–7.
18. Wang TJ, Keller JJ, Sheu JJ, et al. A 3-year follow-up study on the risk of stroke among patients with conjunctival haemorrhage. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (3): 226–30.
19. Pihos AM. Epidemic keratoconjunctivitis: A review of current concepts in management. *J Optom.* 2013; 6 (2): 69–74.
20. Sambursky R, Tauber S, Schirra F, et al. The RPS adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology.* 2006; 113 (10): 1758–64.
21. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: A comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2013; 39 (1): 18.
22. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: A systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA.* 2013; 310 (16): 1721–9.
23. Sambursky RP, Fram N, Cohen EJ. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital emergency room. *Optometry.* 2007; 78 (5): 236–9.
24. Michelson PE. Red eye unresponsive to treatment. *West J Med.* 1997; 166 (2): 145–7.
25. Srinivasan M, Mascarenhas J, Prashanth CN. Distinguishing infective versus noninfective keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2008; 56 (3): 203–7.
26. Adam RS, Vale N, Bona MD, et al. Triaging herpes zoster ophthalmicus patients in the emergency department: Do all patients require referral? *Acad Emerg Med.* 2010; 17 (11): 1183–8.
27. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: Predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87 (7): 834–8.
28. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20 (2): 129–41.
29. Nguyen V, Lee GA. Management of microbial keratitis in general practice. *Aust J Gen Pract.* 2019; 48 (8): 516–9.
30. Cullen AP. Photokeratitis and other phototoxic effects on the cornea and conjunctiva. *Int J Toxicol.* 2002; 21 (6): 455–64.
31. Guerrero-Wooley RL, Peacock JE Jr. Infectious scleritis: What the ID clinician should know. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5 (6): ofy140.

32. Bielefeld P, Saadoun D, Héron E, et al. Sclérites et maladies systémiques: que doit savoir l'interniste? [Scleritis and systemic diseases: What should know the internist?]. *Rev Med Interne*. 2018; 39 (9): 711–20.
33. Tappeiner C, Walscheid K, Heiligenhaus A. Diagnose und Therapie der Episkleritis und Skleritis [Diagnosis and treatment of episcleritis and scleritis]. *Ophthalmologe*. 2016; 113 (9): 797–810.
34. Gutteridge IF, Hall AJ. Acute anterior uveitis in primary care. *Clin Exp Optom*. 2007; 90 (2): 70–82.
35. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA community-based uveitis study group. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121 (1): 35–46.
36. Prum BE Jr, Herndon LW Jr, Moroi SE, et al. Primary Angle Closure Preferred Practice Pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): P1–40.
37. Seah SK, Foster PJ, Chew PT, et al. Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore. An island-wide survey. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (11): 1436–40.
38. Kamboj A, Lause M, Kumar P. Ophthalmic manifestations of endocrine disorders – Endocrinology and the eye. *Transl Pediatr*. 2017; 6 (4): 286–99.

Prispelo 9. 3. 2021

Nika Troha¹, Eda Bokal Vrtačnik², Bojana Pinter³

Adenomioza – pregledni znanstveni članek

Adenomyosis – a Review Article

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrijoza, epidemiologija, patogeneza, klinična slika, diagnostika, neplodnost, zdravljenje

Adenomioza je kronična ginekološka bolezen, za katero je značilna prisotnost endometrijskih žlez in/ali strome v miometriju, njen vzrok in razvoj še nista bila povsem pojasnjena. Pojavlja se pri 20 do 35 % žensk v reproduktivni dobi, s starostjo pa naj bi njena incidenca še naraščala. Povezana je z nepravilnimi krvavitvami iz maternice, bolečimi menstruacijami (dismenoreja), bolečimi spolnimi odnosi (dyspareunija), neplodnostjo in zapleti v nosečnosti, v tretjini primerov pa naj bi bila asimptomatska. Kljub napredku pri slikovnih preiskavah ob uporabi transvaginalnega UZ in MR do danes še ni uveljavljenega standardiziranega sistema diagnostike in razdelitve adenomioze. Dokončno zdravljenje adenomioze je odstranitev maternice, kar glede na pogostost bolezni v populaciji mladih žensk pogosto ni primeren način zdravljenja. Kljub naraščajočemu raziskovalnemu in kliničnemu zanimanju za adenomiozo zaradi slabe odzivnosti na simptomatsko zdravljenje in slabše uspehe postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo ostajata diagnoza in zdravljenje te bolezni velika težava.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, infertility, treatment

Adenomyosis is a chronic gynecological condition characterized by the presence of endometrial glands and/or stroma in the myometrium. Its etiopathogenesis remains unknown. Adenomyosis is present in 20 to 35% of women of reproductive age, whereas its incidence increases with age. The condition is clinically presented as abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility, and obstetric complications, while about a third of women with adenomyosis seem to be asymptomatic. Despite the advances in imaging modalities with the use of transvaginal US and MR, a standard diagnostic and classification system has not yet been established. The definitive treatment for adenomyosis is hysterectomy which is often not an appropriate treatment given the high prevalence of the condition in the young population. Despite increasing research and clinical interest in adenomyosis, the condition remains a diagnostic and therapeutic problem due to poor response to symptom relief treatment and poor success in infertility treatment.

¹ Nika Troha, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nika0troha@gmail.com

² Prof. dr. Eda Bokal Vrtačnik, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Adenomioza je kronična benigna bolezen, pri kateri se endometrijske žleze in stroma nahajajo v miometriju, kar vodi v njegovo hipertrofijo, hiperplazijo in fibrozo (1). Prvi opis adenomioze se je pojavil leta 1860, ko je nemški patolog Carl von Rokitansky opisal endometrijske žleze v miometriju in jih tedaj poimenoval z besedo adenomiomi. Prvi sistematični opis invazije endometrija v miometriju je opravil kanadski ginekolog Thomas Cullen leta 1896 in s tem postavil temelje za dela nadaljnjih raziskovalcev (2). Predpostavljenih je več hipotez vzrokov in nastanka ter razvoja adenomioze, ki jim je skupna pomembnost hiperestrogenega lokalnega okolja in tkivne poškodbe. Adenomioza se klinično kaže s povečano maternico, nepravilnimi krvavitvami iz maternice, bolečimi menstruacijami (dismenoreja) in bolečimi spolnimi odnosi (disparevnija), tretjina žensk z adenomiozo pa je asimptomatskih (3). Diagnozo dokončno postavimo s histopatološkim pregledom maternice. V preteklosti je prevladovalo mišljenje, da je adenomioza bolezen starejših mnogorodnic z dejavniki tveganja, kot so predhodni operativni posegi na maternici, carski rez in z zdravili povzročene ter operativne prekinitev nosečnosti (3–5). Z napredkom slikovnih preiskav obstaja vedno več dokazov, da se adenomioza pojavlja pri velikem deležu žensk v reproduktivni dobi, v povezavi z neplodnostjo in slabšimi perinatalnimi izidi, tudi pri ženskah brez omenjenih dejavnikov tveganja (6). Do danes še nimamo standardiziranega sistema patohistološke opredelitve, slikovnih preiskav in razdelitve adenomioze. Zdravljenje z zdravili in operativno zdravljenje bolezni je usmerjeno k lajšanju simptomov, izboljšanju kakovosti življenja in zdravljenju neplodnosti. Obravnava, diagnostika in zdravljenje adenomioze ostajajo težavne, predvsem pri mladih bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, pri katerih odstranitev maternice ni primeren način zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ADENOMIOZO

Epidemiološke značilnosti adenomioze je zaradi njenih neznačilnih in pogosto asimptomatskih kliničnih slik težko oceniti. Epidemiološki podatki o adenomiozi so bili pridobljeni predvsem s histopatološko potrditvijo bolezni pri bolnicah po odstranitvi maternice, zaradi česar je bila bolezen v preteklosti povezana z višjo starostjo (7). Prevalenca bolezni je v literaturi različna, sega med 5 in 70 %, njen širok razpon pa je posledica pomanjkanja standardiziranih meril slikovnih preiskav (4–6, 8). Glede na sodobnejše podatke, kjer je bila adenomioza klinično diagnosticirana z naprednejšimi slikovnimi metodami, naj bi se bolezen pojavljala pri 20 do 35 % žensk v reproduktivni dobi, z najpogostejšo diagnozo pri bolnicah v starosti od 32 do 38 let (5, 7, 9). Nedavna prospektivna opazovalna raziskava, opravljena v populaciji žensk s simptomi dismenoreje ob izključitvi sočasne endometrioze, starih od 18 do 30 let, je pokazala UZ-značilnosti adenomioze pri 34 % preiskovank (10). V populacijski raziskavi bolnic, starih 42 let, pa so z MR adenomiozo odkrili pri kar 59,9 % bolnic (11). V literaturi najdemo tudi nekaj prikazov o najdbi adenomioze v mladostništvu (12). Omenjeni izsledki raziskav dokazujejo, da se adenomioza neredko pojavlja v populaciji žensk tudi na začetku njihovega reproduktivnega obdobja, njena prevalenca pa s starostjo narašča. V skupini bolnic, ki se zaradi neplodnosti zdravijo s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), naj bi bila prevalenca adenomioze 20 do 25 % (3, 13).

Dejavnik tveganja, ki sta povezana s pojavnostjo adenomioze, sta mnogorodnost in anamneza predhodnih operativnih posegov na maternici, vključno s carskim rezom, abrazijo, operativnimi in z zdravili povzročeni prekinitev nosečnosti (4, 14–16). Nosečnost naj bi pospešila nastanek žarišč adenomioze zaradi invazivne narave trofoblasta ob raztezanju miometrija ob

sočasnem delovanju visokih koncentracij estrogenov (17–19). Operativni posegi na maternici naj bi povečali tveganje za nastanek adenomioze zaradi porušanja endometrijsko-miometrijske meje in s posledično invazijo endometrijskega tkiva, a so dokazi omenjenih pojavov v literaturi nedosledni (4, 20, 21). Danes je namreč znano, da se bolezen pojavlja tudi pri mlajših ženskah, ki so pogosto brez zgoraj omenjenih dejavnikov tveganja (10, 14).

Adenomioza se pogosto pojavlja sočasno z drugimi boleznimi maternice, najpogosteje z leiomiomi maternice in endometriozo, kar otežuje njeno prepoznavo in obravnavo. Pri obeh obolenjih se prevalenca adenomioze v literaturi močno razlikuje. Med bolnicami z leiomiomi naj bi se pojavljala v 16 do 62 %, pri bolnicah z endometriozo pa v 20 do 80 % (3, 16, 22, 23). Najpogosteje se pojavlja sočasno z globoko infiltrativno endometriozo, predvsem v obliki žariščne (fokalne) adenomioze v zunanjem miometriju (11). S transvaginalnim UZ adenomiozo z endometriozo sočasno odkrijemo v 22 do 89 % in v razponu 27 do 65 % pri bolnicah, diagnosticiranih z MR (11, 24). Pogostejša je pri bolnicah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti in endometrioze (35 do 79 %) ter endometrioze s sočasno medenično bolečino ali bolečimi menstruacijami (38 do 87 %) (3, 25, 26). Zaradi sorodne prisotnosti ektopičnega endometrijskega tkiva in njegove hormonske odzivnosti je bila adenomioza v preteklosti imenovana notranja endometrioza (lat. *endometriosis interna*), a patogenetske povezave obeh bolezni do danes še niso dokazane (13).

Med drugimi dejavniki tveganja za pojav adenomioze so tudi zdravila in sredstva, ki povzročajo hiperestrogeno stanje, npr. uporaba tamoksifena, kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali uporaba antidepressivov, ki prek delovanja prolaktinskih receptorjev spodbujajo mitozo gladkih mišic v maternici, vendar bo treba slednje dejavnike natančneje raziskati v prihodnjih raziskavah (3, 27).

PATOGENEZA

Filogenetski in ontogenetski razvoj maternice je osnova za razumevanje patogenetskega ozadja adenomioze, ki ga kljub mnogim predpostavljenim teorijam do danes še ne poznamo. V miometriju, ki leži med endometrijem in serozno plastjo maternice, ločimo zunanjo vzdolžno plast in notranjo krožno plast gladkomišičnih celic, obdanih s stromalnimi celicami in žiljem. Endometrijsko-miometrijski stik (angl. *endometrial-myometrial interface*) je sluznično-mišična plast maternice brez bazalne membrane, zaradi česar je bazalna plast endometrija v neposrednem stiku z miometrijem (28). Notranji miometriji ali področje spoja, junkcijska cona (JC), je hormonsko odzivno subendometrijsko področje miometrija, ki ga z UZ vidimo kot hipoehogeno črto ali manj intenziven signal na MR (29). JC tako kot endometriji vznikne iz Müllerjevih vodov, zunanji miometriji pa je mezenhimskega izvora (30). Od zunanjega miometrija se razlikuje v razporeditvi estrogenskih in progesteronskih receptorjev in jo obravnavamo kot ločeno enoto delovanja maternice (31). Od tod namreč v nenoseči maternici izvirajo nizkoamplitudna krčenja, ki se spreminjajo glede na stopnjo menstruacijskega ciklusa. Med folikularno stopnjo ciklusa v nasprotni smeri potekajoče (retrogradno) krčenje spodbuja prenos semenčic, med menstruacijo pa naprej potekajoče (anterogradno) krčenje spodbuja luščenje endometrija. Frekvenca in amplituda skrčitev se znatno znižata v lutealni stopnji (30, 32). Prostornina JC se spreminja med menstruacijskim ciklusom, največji naj bi bil v zgodnji proliferativni do pozni sekretorni stopnji, medtem ko je debelina JC največja v menstruacijski stopnji (31, 33).

Patogeneza adenomioze je najverjetneje posledica več dejavnikov, pri čemer je pomembnih več mehanizmov: poškodba endometrijsko-miometrijskega stika, povečana invazija endometrija v miometriji,

metaplazija zarodnih celic v miometriju, vdor endometrijskih celic v nasprotni smeri s serozne strani, sprožitev adenomiotičnih žarišč zaradi sprememb lokalnih steroidnih in hipofiznih hormonov ter nenormalni razvoj maternice kot posledica genetskih in epigenetskih sprememb (30). Dosedanjim raziskavam je skupna ugotovitev, da je v patogenezi adenomioze pomemben vpliv steroidnih hormonov estrogena in progesterona. Za adenomiozo je značilno lokalno hiperestrogeno stanje, ki je ključno za razvoj bolezni. V menstruacijski krvi, ne pa tudi v sistemskem krvnem obtoku, je bila namreč ugotovljena višja koncentracija estradiola v primerjavi z bolnicami brez adenomioze (34). Aromataza citokroma P450 je ključni encim v sintezi estradiola, ki je prekomerno izražena v ektopičnem endometrijskem tkivu bolnic z adenomiozo (35). Za adenomiozo je značilna zvišana lokalna koncentracija estradiola in estrogenskih receptorjev znotraj celotnega menstruacijskega ciklusa v evtopičnem ektopičnem endometrijskem tkivu ter znižano izražanje progesteronskih receptorjev v miometriju, kar je značilno za odpornost na progesteron (36). Hiperestrogenizem in odpornost na progesteron pospešujeta proliferacijo evtopičnih endometrijskih celic, proliferacijo gladkomišičnih celic v JC in miometriju, hkrati pa estradiol pospešuje vsaditev ektopičnega endometrija (37). Nedavne raziskave so pri bolnicah z adenomiozo pokazale tudi povišane koncentracije prolaktina in prolaktinskih receptorjev, katerih vlogo bo treba pojasniti z nadaljnjimi raziskavami (27, 30).

Predpostavljeneje bilo več različnih teorij razvoja adenomioze. Med najbolj uveljavljenimi so teorija invaginacije, ki sloni na teoriji tkivne poškodbe in reparacije (angl. *tissue injury and repair*, TIAR), teorija metaplazije in teorija o invaziji endometrijskih celic z zunanje strani maternice zaradi v nasprotni smeri potekajoče menstruacije (30, 38–40).

Teorija invaginacije pojasnjuje, da je za razvoj adenomioze potreben neposreden vdor endometrija v miometriju prek spremenjene ali odsotne JC (41). To hipotezo podpirajo že omenjene povezave adenomioze s ponavljajočimi se abrazijami maternične votline, carskim rezom in drugimi ginekološkimi operacijami (3, 39). Prekinitve na mestu endometrijsko-miometrijskega stika pospeši vdor, vsaditev, vključitev in vzpostavitev endometrijskih kolonij v miometriju (42). Invaginacija bazalnega endometrija v miometriju je lahko tudi posledica spremenjenega imunološkega delovanja na endometrijsko-miometrijskem stiku. Makrofagi z aktivacijo celic T in B spodbujajo nastanek protiteles in citokinov, ki spremenijo JC (43). Kot že omenjeno, je tu pomemben tudi učinek estrogenov, ki pospešuje invaginacijo in rast endometrijskega tkiva v miometriju (37).

Teorija TIAR predpostavlja, da je za razvoj adenomioze potrebna poškodba na stiku endometrija in miometrija, ki je posledica ponavljajočih se cikličnih peristaltičnih dejavnosti maternice tekom reproduktivnega obdobja bolnic. Maternično peristaltiko sproža oksitocin prek oksitocinskih receptorjev, ki so uravnavani prek estrogenskih receptorjev. Pri adenomiozi je bilo ugotovljeno prekomerno izražanje oksitocinskih receptorjev v miometriju, kar prispeva k patološkemu vzorcu krčenja in poškodbi endometrijsko-miometrijskega stika (30, 44). Povečano krčenje maternice in povišan znotrajmaternični pritisk lahko vodita v selitev delov bazalnega endometrija v miometriju (45, 46). Tkivna poškodba maternice povzroča sproščanje interleukina (IL) 1, ki sproži encim ciklooksigenazo 2 (angl. *cyclooxygenase-2*, COX-2), ob tem nastajajo prostaglandini, npr. prostaglandin E2 (PGE2), ki v poškodovanem tkivu sprožijo akutno steroidogeno uravnavno beljakovino (angl. *steroidogenic acute regulatory protein*, StAR) in aromatazo citokroma P450. Ta proces povzroči nastajanje in aromati-

zacija testosterona, kar povzroči dodatno tvorjenje estrogenov in tako hiperestrogeno stanje prizadetega tkiva (42). V zdravem tkivu estradiol spodbuja obnavljanje tkiva po poškodbi po poti TIAR (39). Povišana koncentracija lokalnega estradiola, kot je to dokazano tako v evtopičnem kot tudi ektopičnem endometrijskem tkivu bolnic z adenomiozo, pa spodbuja peristaltiko maternice iz JC prek estrogenskih in oksitocinskih receptorjev, kar ob kroničnih poškodbah JC zaustavlja z estrogeni posredovan proces celjenja tkiva in povzroči dodatno poškodbo endometrijsko-miometrijskega stika (30, 47). S ponavljajočim se postopkom samopoškodbe ob povečani peristaltiki maternice in porušenju endometrijsko-miometrijskega stika se vzpostavi pozitivna povratna zanka, ki pospešuje invaginacijo bazalnega endometrija v miometrij in nastanek adenomiotičnih žarišč. K temu prispevajo tudi iatrogene poškodbe tkiva, kot so že omejeni invazivni posegi ali porod (39, 40).

Zaradi dokaza adenomiotičnih žarišč pri bolnici brez ustreznega delujočega endometrija z Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauserjevimi sindromom se je pojavila teorija o metaplastičnem izvoru adenomioze (48). Teorija metaplazije razlaga *de novo* tvorbo adenomiotičnih žarišč z metaplazijo premaknjenih embrionalnih pluripotentnih progenitornih celic oz. ostankov Müllerjevih vodov ali iz diferenciacije odraslih endometrijskih zarodnih celic (38, 49). Med razvojem Müllerjevih vodov naj bi iz zarodnega tkiva, ki zastane v miometriju, prek metaplastičnih sprememb prišlo do razvoja adenomioze v odraslem miometriju (38). V bazalnem sloju endometrija je bila sicer dokazana prisotnost matičnih celic, ki naj bi bila ključna za obnovo in reparacijo celic (38). Endometrijske epitelijske progenitorne in mezenhimske zarodne celice, katerih označevalci so bili najdeni tudi v adenomiotičnih žariščih, se lahko tako diferencirajo v endometrijske mezenhimske in epitelijske celice oz. v ustrežno delujoči endome-

trij (50, 51). Opisanih je bilo tudi več domnevnih mehanizmov premika endometrijskih odraslih zarodnih celic v miometrij, ki so prek njihove aktivacije ob tkivni poškodbi, poškodbi ob povečani peristaltiki in hiperestrogenizmu sposobne prehoda JC (52). Dokazano je bilo tudi, da patološka diferenciacija endometrijskih mezenhimskih zarodnih celic povzroča hiperplazijo gladkomišičnih celic miometrija, enega od posebej značilnih znakov adenomioze (30, 53).

Poleg neposrednega ali posrednega vdora zarodnih celic v miometrij iz bazalnega endometrija se v literaturi pojavlja teorija o odlaganju zarodnih celic v miometrij iz serozne plasti maternice ob v nasprotni smeri potekajoči menstruaciji ali prisotnosti globoke infiltrativne endometrioze (54). Chapron in sodelavci so predpostavili teorijo, pri kateri lahko odrasle endometrijske ali zarodne celice vdrejo v serozno plast maternice in tako prodrejo v zunanji miometrij. To teorijo podpirajo pogoste sočasne najdbe žariščne adenomioze v zunanjem miometriju z globoko infiltrativno endometriozo (11). Redkeje omenjene teorije so tudi teorija znotrajmiometrijskega limfnega razsoja endometrija ali izvor endometrijskih celic iz premaknjenih celic kostnega mozga, ki kot preostali opisani mehanizmi nastanka in razvoja adenomioze potrebujejo nadaljnjo obravnavo in natančnejše raziskovanje (49).

KLINIČNA SLIKA

Adenomioza se klinično kaže z nepravilnimi krvavitvami iz maternice, v obliki podaljšanih, močnih in bolečih menstruacij, s kronično medenično bolečino, bolečimi spolnimi odnosi ter občutkom napihnjenosti ob povečani maternici (3, 16, 55). Novejše raziskave so s pomočjo UZ pokazale tudi povezavo adenomioze s simptomi prekomerno aktivnega sečnega mehurja (56). Adenomioza je ena od opredeljenih bolezni v razdelitvi vzrokov nepravilnih krvavitev iz maternice pri bolnicah v reproduktiv-

nem obdobju, ki jo je podprlo Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) (57). Vzroki za nepravilnosti menstrualnega ciklusa pri adenomiozi naj bi bili povečana prostornina maternice s povečano ožiljenostjo endometrija, povečano peristaltiko maternice ob povečanem izražanju oksitocinskih receptorjev in povečani tvorbi estrogenov ter prostaglandinov (49, 58). Sum na adenomiozo je kljub napredku slikovnih metod zaradi zgoraj naštetih nespecifičnih simptomov prereditveno postavljen, tretjina bolnic pa je lahko celo asimptomatskih (3). Ker je bil slednji podatek v preteklosti pridobljen predvsem iz populacije starejših žensk pred opravljeno odstranitvijo maternice, je dejanski delež asimptomatskih žensk z adenomiozo najverjetneje nižji (3, 6, 59).

Ker se adenomioza pogosto pojavlja sočasno z drugimi obolenji maternice, kot so leiomiomi in endometrioza, je breme same adenomioze za omenjene simptome težko opredeliti. V nasprotju z leiomiomi maternice za bolnice z adenomiozo danes še ne obstaja uveljavljen in ovrednoten vprašalnik o za adenomiozo značilnih simptomih (55). Glede na nedavne raziskave se med bolnicami z adenomiozo in leiomiomi maternice simptomi bolečih menstruacij vendarle razlikujejo od simptomov bolnic, ki imajo osamljene leiomiome. V svoji raziskavi so Tarana in sodelavci namreč v skupini bolnic z dokazanima obema obolenjema ugotovili izrazitejšo boleče menstruacije, pogostejši so bili boleči spolni odnosi in medenična bolečina v primerjavi z bolnicami z osamljenimi leiomiomi. Ugotovljeno je bilo tudi, da so leiomiomi pri bolnicah s sočasno adenomiozo manjši, manj številčni in maternice lažje, kar nam priča o dopolnjujočem simptomatskem delovanju adenomioze (60). Dokazi povezanosti med UZ-sliko boleznin in izraženo simptomov so si v literaturi pogosto nasprotujoči (46). Nekateri raziskovalci pa so ocenili stati-

stično značilno povezavo med globino adenomiocničnih žarišč in obsežnostjo krvavitev iz maternice; obsežnost boleznin, opredeljene z UZ, je v eni od raziskav sovpadala z izraženo simptomov, v drugi pa se je število UZ-značilnosti adenomioze ujemalo z oceno bolečine pri bolnicah (11, 61). Te ugotovitve pričajo o pomembnosti natančne opredelitve tipa boleznin in njene obsežnosti z vedno dostopnejšimi naprednimi slikovnimi preiskavami.

ADENOMIOZA IN NEPLODNOST

V zadnjih letih se pojavlja več dokazov o povezavi adenomioze z neplodnostjo in zapleti v nosečnosti. V nedavnih raziskavah se pojavljajo podatki, da je prevalenca adenomioze v populaciji bolnic, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, v starostni skupini nad 40 let ocenjena na 24,4 % in na 22 % pri bolnicah, starih manj kot 40 let (62). Pogosto se pojavlja sočasno z endometrioza, kar dodatno poslabša reproduktivni izid (11).

Vzroki za zmanjšano plodnost, neplodnost in slabši uspeh postopkov OBMP pri bolnicah z adenomiozo še niso bili povsem pojasnjeni. Glede na dosedanje raziskave lahko vzroke za neplodnost pri adenomiozi delimo na dve skupini; na motnje prenosa oplojene jajčne celice iz jajcevoda do maternice (uterotubarni prenos) in na endometrijske vzroke (63). Ti vzroki izvirajo iz za adenomiozo značilne spremenjenosti endometrijsko-miometrijske meje in slabše dovzetnosti (receptivnosti) endometrija za ugnezditev zarodka. Pri okvari JC namreč prihaja do motenj maternične peristaltike in okvare uterotubarnega prenosa, hkrati pa adenomioza vpliva na slabšo dovzetnost endometrija (63, 64).

Med pomembnimi vzroki za neplodnost je torej sama anatomsko sprememba maternice zaradi njene velikosti in prisotnosti adenomiomov. Ti lahko vplivajo na ugnezditev, kot se je to izkazalo tudi ob drugih spremembah maternične votline (npr. v primeru leiomiomov maternice) (64–66).

Mesto adenomiomov v maternici bi lahko vplivalo tudi na prehodnost jajcevodov in prenos zarodka. Pri bolnicah z adenomiozo je normalna zgradba JC porušena zaradi invaginacije endometrijskega tkiva, v okolici ektopičnega tkiva pa se razrašča hiperplastično mišično tkivo, ki povzroča nepravilno delovanje maternične peristaltike s povišanim znotrajmaterničnim pritiskom (67). Pri tem pride do motenj krčljivosti maternice, ki izvirajo iz okvarjene JC, kar pa je poglavitni proces pri prenosu semenčic proti dominantnemu foliklu jajčnika (68). Povišana aktivnost JC, ugotovljena pred prenosom zarodkov v postopku zunajtelesne oploditve (angl. *in vitro fertilisation*, IVF), je bila namreč povezana z znižano stopnjo zanositve (69).

Za uspešno ugnездitev zarodka je potrebno primerno medsebojno delovanje zarodka in endometrija. Raziskovalci so pri bolnicah z adenomiozo dokazali več molekularnih kazalcev slabše endometrijske dovzetnosti in spremenjen endometrijski profil izražanja genov (64, 70). Opisano je bilo zmanjšano izražanje pokazateljev ugnездitvenega okna v endometriju, kot je levkemični zaviralni dejavnik (angl. *leukemia inhibitory factor*, LIF) (71, 72). V sekretorni stopnji endometrijskega ciklusa je pri adenomiozi tudi zmanjšano izražanje gena *Hox-10* (angl. *homeobox protein 10*), ki je poleg vloge v endometrijski dovzetnosti ključen tudi za razvoj zarodka in obnovo endometrija v menstruacijskem ciklusu (73). Ugotovljena je bila tudi okvara deciduacije endometrijskih stromalnih vezivnih celic, pri čemer je pomemben dejavnik tega procesa, sproženje gena *FOX10A* (angl. *forkhead box 10A*) prek jedrnih receptorjev 4A (angl. *nuclear receptors 4A*, NR4A), pri bolnicah z adenomiozo manj izražen. Pri ugnездitvi zarodka so pomembne številne celične adhezijske molekule, kot so integrin, selektin in kadherin (74). Kot pomembni kazalci endometrijske receptivnosti so najbolj raziskani integrini (63). Pri bolnicah

z neuspešnimi prenosi zarodka (ob dokazani primerni kakovosti zarodka) je bilo ugotovljeno spremenjeno izražanje integrina podtipov α -5 in β -3 (75). V času endometrijske receptivnosti pričakovano višje vrednosti integrina β -3 in liganda, ki ga veže, osteoponina, so pri bolnicah z adenomiozo zmanjšane (74). K negativnemu vplivu na plodnost bolnic pri adenomiozi naj bi prispeval tudi ne-normalni vnetni odziv oz. lokalno vnetno stanje z višjo koncentracijo stromalnih tkivnih makrofagov, naravnih celic ubijalk ter IL-6 in IL-10 (63, 74, 76). V endometriju bolnic z adenomiozo je bila ugotovljena tudi povečana tvorba oksidativnih spojin, ki lahko delujejo toksično na plod in okvarjajo endometrijsko prekrvavljenost (77).

Pri adenomiozi je v endometriju spremenjena tudi presnova steroidnih hormonov (35). V ektopičnem tkivu adenomiotičnih žarišč in endometriju bolnic z adenomiozo je bila namreč dokazana povišana izraženost aromataze citokroma P450, ki omogoča pretvorbo androgenov v estrogene (78). V primeru povišanega izražanja aromataze citokroma P450 v endometriju in posledično višje lokalne koncentracije estrogenov je bila dokazana slabša uspešnost OBMP (34, 79). Zvišana koncentracija estradiola je povezana z zaviranjem izražanja progesteronskih receptorjev izooblike B, kar povzroča odpornost na progesteron in posledično motnje uravnavanja menstruacijskega ciklusa (80).

Na UZ povečana maternica naj bi do 7,5-krat povečala možnosti za spontani splav (20). V svoji raziskavi so Puente in sodelavci prevalenco adenomioze v skupini bolnic s ponavljajočimi se spontanimi splavi ocenili na 38,2% (62). Glede vpliva adenomioze na uspeh OBMP so si izsledki dosedanjih raziskav nasprotujoči. Več raziskav je ugotavljalo slabši izid postopkov OBMP ob spremljajoči diagnozi adenomioze (67, 81, 82). Z UZ ali MR ugotovljena zadebeljena JC (nad 7 mm) se

je izkazala za napovedni dejavnik slabšega izida postopkov OBMP (83). Sharma in sodelavci so v postopkih OBMP pri bolnicah z osamljeno adenomiozo ugotovili slabšo možnost za doseg klinične nosečnosti (t. i. UZ-najdba ploda, sposobnega za življenje, štiri tedne po prenosu zarodka) (23,4 % v primerjavi s 34,5 % pri nadzorni skupini z vzrokom neplodnosti v jajcevodih) in večjo stopnjo spontanih splavov (40 % proti 13 %) ter nižjo stopnjo živorojenosti otrok (12,5 % proti 27,4 %) (82). Puente in sodelavci so prevalenco adenomioze v skupini bolnic s ponavljajočimi se neuspešnimi ugnezditevami (angl. *recurrent implantation failure*) ugotovili v 38,2 % (62). Salim in sodelavci pri skupini bolnic z adenomiozo niso ugotovili statistično značilne razlike v številu pridobljenih jajčnih celic ali številu prenesenih zarodkov, statistično značilne razlike pa so bile v stopnji ugnezditve in klinično potrjene nosečnosti ter spontanih splavov v prvem trimesečju (84). V metaanalizi Vercelinnija in sodelavcev je bila adenomioza povezana z za 28 % nižjo možnostjo klinične nosečnosti pri neplodnih bolnicah z IVF ali postopku neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) v postopku z lastnimi jajčnimi celicami (76). Negativni vpliv na zanositev je bil v omenjenih raziskavah izrazitejši pri razpršeni adenomiozi kot pri žariščni obliki (85). Vpliv adenomioze na plodnost pa zaradi nasprotnočenih si podatkov v literaturi ni povsem jasn. Pojavljajo se namreč dokazi, da je uspešnost prenosa zarodkov pri asimptomatski obliki adenomioze enaka zdravim preiskovancem iz nadzorne skupine (86). Ena nedavnih raziskav, ki je upoštevala pojasnjevalne dejavnike bolezni, kot sta starost bolnic in anamneza kajenja, prav tako ni ugotovila statistično značilnega učinka adenomioze na živorojenost otrok po OBMP (87).

ADENOMIOZA IN PERINATALNI ZAPLETI

Pojavlja se vedno več dokazov o morebitnih negativnih vplivih adenomioze na nosečnost, porod in poporodno obdobje. Zaradi zgoraj razloženih endometrijskih hormonskih, celičnih in imunoloških sprememb je adenomioza povezana z motnjami decidualizacije in procesi razvoja posteljice. Glede na izsledke raziskav iz populacije bolnic v postopkih OBMP je adenomioza povezana z zapleti v zgodnji nosečnosti, kot je povečano tveganje za spontane splave (13, 20, 62, 81, 88). Podatkov o spontani zanositvi in posledičnem vplivu adenomioze na zgodnjo nosečnost za zdaj še nimamo (89). Nedavni sistematični pregledni članki in metaanalize so v populaciji bolnic z adenomiozo pokazali povečano tveganje za kasnejše zaplete v nosečnosti, kot so prezgodnji porod, majhna teža za gestacijsko starost ploda, povečano tveganje za prekinitev poroda s carskim rezom in za poporodno krvavitev ter preklampsijo (89, 90). Metaanaliza dveh raziskav je ugotovila večje tveganje za nizko porodno težo novorojenčkov v skupini bolnic z adenomiozo (90). Ugotovljeno je bilo tudi povišano tveganje za prezgodnji porod in prezgodnji razpok plodovih ovojev (91). Ena od raziskav je pri bolnicah z adenomiozo ugotovila povečano tveganje za nosečnostno sladkorno bolezen in hipertenzivne bolezni v nosečnosti (92). Sharma in sodelavci so ugotovili povečano tveganje za zastoj rasti ploda (82). Omenjene metaanalize niso ugotovile večjega tveganja za znotrajmaternično smrt ali nižje ocene novorojenčka po točkovanju po Apgarjevi. Mochimaru in sodelavci so ugotovili pogostejši sprejem novorojenčkov v intenzivno enoto (93). Vzroki za omenjene obporodne zaplete naj bi bili v spremenjeni krčljivosti maternice ob vdoru trofoblasta v JC, slabši prilagoditvi spiralnih arterij v miometriju, posledično slabšem razvoju posteljice, sprožitvi lokalnih in sistemskih vnetnih poti ter povečanem nastanku prostaglandinov (94, 95).

DIAGNOSTIKA IN RAZDELITEV ADENOMIOZE

Dokončno diagnozo adenomioze lahko postavimo le s histopatološko preiskavo maternice oz. njenega dela. Ker se bolezen vedno pogosteje diagnosticira v reproduktivni dobi žensk, kjer odstranitev maternice

ni predviden način zdravljenja, ustreza razdelitev z drugimi preiskovalnimi metodami postaja vedno bolj nujna. Kljub več poskusom pa v dosednji literaturi še ni uveljavljene razdelitvene sheme za opredelitev adenomioze (tabela 1). Za ovrednotenje razdelitvenih meril je potrebna potrditev

Tabela 1. Pregled literature predlaganih načinov razdelitve adenomioze (11, 54, 55, 98–100). JC – junkcijska cona.

Avtor in leto	Tip razdelitve
Kishi in sodelavci, 2012	<p>Glede na tip invazije endometrijskega tkiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> notranja (intrinzična) adenomioza (podtip 1), kjer vdor endometrija poteka iz bazalnega endometrija in vključuje notranji miometrij, zunanja (ekstrinzična) adenomioza (podtip 2), kjer endometrijska žarišča vključujejo zunanji miometrij in je njihov izvor možen z zunanje strani maternice, znotrajstenska oblika (podtip 3) in četrti podtip, ki ne ustreza preostalim podtipom.
Grimbizis in sodelavci, 2014	<p>Glede na klinično-histopatološko oceno:</p> <ul style="list-style-type: none"> razpršena oblika, ki vključuje zadebeljen JC in razširjeno adenomiozo, ki z endometrijskimi žlezami in stromo, razpršenimi po materničnem mišičju, sega v zunanji miometrij, žariščna oblika, ki vključuje adenomiome in cistično adenomiozo, polipoidna adenomioza in posebne kategorije, kot so adenomiomi znotraj materničnega vratu ali adenomioza za potrebušnico.
Chapron in sodelavci, 2017	<p>Splošna razdelitev na:</p> <ul style="list-style-type: none"> razpršeno adenomiozo notranjega miometrija (JC > 12 mm debeline in razmerje največje debeline JC ter debeline miometrija na isti ravni merjenja > 40 %) in žariščno adenomiozo zunanjega miometrija z nejasno omejeno subserozno maso, ki sega v zadnjo ali sprednjo steno, omejeno od JC z zdravim miometrijem.
Gordts in sodelavci, 2018	<p>Predlagan opis boleznih glede na:</p> <ul style="list-style-type: none"> prizadeto območje – notranji ali zunanji miometrij, umestitev boleznih – sprednja, zadnja stena ali svod maternice, vzorec žarišč – razpršen ali žariščni, tip žarišč – mišični ali cistični in prostornino žarišča, ocenjeno z velikostjo < 1/3, < 2/3, > 2/3 maternične stene.
Bazot in sodelavci, 2018	<p>Delitev oblik adenomioze na:</p> <ul style="list-style-type: none"> notranjo adenomiozo (notranji miometrij) – površinska, žariščna in razpršena oblika, zunanjo adenomiozo (subserozno miometrijsko maso, povezano z globokim endometrijskim žariščem), ki obsega zadnji ali sprednji del maternice, znotrajstenske solidne adenomiome, znotrajstenske cistične adenomiome, submukozne adenomiome in subserozne adenomiome.
Van den Bosch in sodelavci, 2019	<p>Glede na prizadetost slojev maternice:</p> <ul style="list-style-type: none"> tip 1, ko je zajet le JC, tip 2, ki obsega srednji miometrij (sloj med JC in žilnim lokom miometrija) in tip 3, ko adenomiotična žarišča najdemo v zunanjem miometrijju. <p>Glede na obsežnost boleznih:</p> <ul style="list-style-type: none"> blaga (< 25-% prizadetost maternice), zmerna (25- do 50-% prizadetost) in huda oblika (> 50-% prizadetost).

povezave slikovne preiskave metod s končno histopatološko diagnozo, kar v praksi še ni bilo storjeno (96, 97).

Glede na razporeditev ektopičnega endometrija v miometriju tako ločimo razpršeno in žariščno obliko, slednja se najpogosteje nahaja v zadnji steni maternice in se pojavlja v obliki adenomiomov ali cist (tež obliki rečemo cistična oblika adenomioze) (5, 32, 55). Adenomiotski vozlički ali adenomiomi so v primerjavi z leomiomi manj ostro omejeni od okolice. Makroskopsko lahko vidimo tudi redkejšo obliko cistične adenomioze – juvenilno cistično adenomiozo, za katero so značilne večje cistične oblike heterotopnega endometrijskega tkiva v miometriju, ki se pojavlja pri mladostnicah in bolnicah, mlajših od 30 let (101). Poznamo tudi redkejšo polipoidno adenomiozo, ki se kaže v obliki značilnih ali neznačilnih polipoidnih adenomiomov, slednji vsebuje neznačilne endometrijske žleze s pogosto ploščatocelično metaplazijo (55). Skupni dogovor o histopatoloških merilih adenomioze do danes še ni bil dosežen. Najpogosteje predlagano merilo za opredelitev diagnoze adenomioze je najdba endometrijskih žlez in/ali strome, obdanih s hipertrofičnim in hiperplastičnim miometrijem, ki so od endometrijsko-miometrijske meje oddaljene vsaj 2,5 mm (5, 6, 15, 19, 40). Predlagana razdalja od JC do ektopičnega endometrija se v literaturi razlikuje med 2 mm in npr. eno tretjino maternične stene od JC, glede na različne avtorje (13, 46, 102).

Zaradi napredka slikovnih metod in vedno pogostejše pojavnosti bolezni v reproduktivni dobi se adenomioza danes iz histopatološke spreminja v klinično diagnozo. Kljub temu diagnostična merila slikovnih preiskav ostajajo nestandardizirana (46). Zaradi svoje dostopnosti in neinvazivnosti je slikovna preiskava prvega izbora transvaginalni UZ. Leta 2015 je skupina za oceno morfoloških UZ-značilnosti maternice (Morphological Uterus Sonographic

Assessment Group, MUSA) poenotila terminologijo in oblikovala naslednje opredelitve UZ-značilnosti adenomioze: asimetrično zadebeljene stene maternice, prisotnost miometrijskih cist in/ali hiper ehogenih otkov znotraj miometrija, ehogenih subendometrijskih črt in vključkov, pahljačastih senc miometrija, dopplerski znaki prekrvavljenosti adenomiotskih žarišč izven njihovih mej ter nepravilnosti ali prekinjenost JC (103). Nekateri raziskovalci omenjene UZ-najdbe skupno imenujejo sonografski dokazi adenomioze (angl. *sonographic evidence of adenomyosis*, SEOA), nedavno je bil zasnovan tudi enotni sistem UZ-opisovanja adenomioze (87, 99). Pri UZ-pregledu maternice naj bi tako ocenili izgled materničnega telesa – z vsemi merili MUSA, opisali umestitev adenomioze ali adenomiotskega žarišča (sprednja, zadnja, stranska leva in stranska desna stena ali svod maternice), tip žarišč (razpršena ali žariščna adenomioza), ocenili prisotnost cističnih sprememb (cistična in necistična adenomioza), ovrednotili stopnjo zajetosti maternične stene (bolezen zajema JC – tip 1, srednji miometriji – tip 2, zunanji miometriji – tip 3 in zajetost maternične serozne plasti) ter obseg bolezni (blaga bolezen manj kot 25 % prizadetega materničnega telesa, zmerna 25 do 50 % materničnega telesa in huda več kot 50 %). Adenomiotska žarišča lahko opišemo kot žariščna, če je več kot 25 % njihovega obsega obdanega z normalnim miometrijem, in razpršena, če je z zdravim miometrijem obdanega manj kot 25 % obsega. Pri prisotnosti več kot 2 mm velikih anehogenih cist v miometriju, ki so pogosto obdane z ehogenim obročem, adenomiozo opišemo kot cistično. Ob prisotnosti obeh tipov žarišč stanje opišemo kot adenomiozo mešanega tipa (99).

Sistematični pregledni članek in metaanaliza iz leta 2006 je specifičnost transvaginalnega UZ pri diagnostiki adenomioze izračunala v razponu med 65 in 100 %, občut-

ljivost pa v razponu med 65 in 81 % (104). Meredith in sodelavci so tri leta kasneje ugotovili občutljivost transvaginalnega UZ na 82,5 % in specifičnost na 84,6 %, s pozitivno napovedno vrednostjo 4,7 (3,1 do 7,0) in negativno napovedno vrednostjo 0,26 (0,18–0,39) (105). Andres in sodelavci so v novejši metaanalizi specifičnost 2D-transvaginalnega UZ pri diagnostiki adenomioze izračunali na 83,8 % in občutljivost na 63,9 % (106). Še bolj nedavna metaanaliza pa je z uporabo meril MUSA za diagnozo adenomioze celokupno občutljivost transvaginalnega UZ iz 32 raziskav ocenila na 81 %, specifičnost pa na 87 % (107). Pri UZ-preiskavi je koristna tudi uporaba dopplerskega signala, ki nam pomaga pri ločevanju leiomiomov in adenomiomov, pri slednjih žilje poteka izven meja žarišča. Pri tem je poveden signal jakostnega dopplera (angl. *power doppler signal*), ki pokaže žilje pravokotno na endometrijsko-miometrijsko črto, kar je zelo značilen znak za adenomiozo (108). 3D UZ-preiskava naj bi s svojim dodatnim presekom maternice v čelni ravnini omogočala boljšo preglednost JC in jasnejšo upodobitev endometrijskega prodora v miometrijo (109). Andres in sodelavci so v že omenjeni metaanalizi ugotovili nekoliko večjo specifičnost 3D-preiskave (89 %), medtem ko je občutljivost pri obravnavi adenomioze nižja od 2D-transvaginalnega UZ (56 %) (106). Pri diagnostiki adenomioze uporabljamo tudi UZ- ali MR-metodo elastografije, ki s pomočjo zunanega pritiska preučevanega tkiva pokaže profil elastičnosti oz. togosti tkiva (46). Pri adenomiozi je uporabna predvsem v ločevanju med leiomiomi in adenomiotičnimi žarišči. Elastografske najdbe adenomioze so si v literaturi nasprotujoče, nekateri raziskovalci jo povezujejo z značilnostmi mehkih tkiv, drugi opisujejo večjo togost adenomiotičnih žarišč (46, 110, 111). Za natančnejšo uporabo elastografije pri diagnostiki adenomioze pri kliničnem delu so potrebne nadaljne raziskave s podatkom

o ujemanju elastografskih rezultatov s histopatološkimi najdbami (46).

Pomožna slikovna preiskava v diagnostiki adenomioze je danes vedno bolj dostopna preiskava MR. Tudi tu nimamo enotnih diagnostičnih meril, preiskava je draga, specifičnost in občutljivost pa sta primerljivi s transvaginalnim UZ. Slednje je dokazalo več nedavnih sistematičnih pregledov in metaanaliz (100, 107, 109). V raziskavi Bazota in sodelavcev so primerjali občutljivost MR in transvaginalnega UZ, ki je bila pri MR 77 % proti 72 do 82 % pri transvaginalnem UZ, specifičnost obeh metod pa 89 % in 81 do 85 % (100). Že omenjena metaanaliza Liu in sodelavcev je pokazala boljšo občutljivost transvaginalnega UZ od MR (81 % proti 71 %), MR pa je imel višjo specifičnost (87 proti 91 %) (107). Tellum in sodelavci so v svoji metaanalizi prav tako primerjali diagnostično vrednost MR in 2D-transvaginalnega UZ ter 3D-transvaginalnega UZ in tako ugotovili občutljivost preiskav 78 % proti 74 % in 84 % ter specifičnost 88 % proti 76 % in 84 % (109). Prednost MR je v natančnejši oceni JC, ki je značilno zadebeljena. Kljub temu da je slednje ena najpogostejših najdb razpršene adenomioze na MR, sama zadebelitev JC ne dokazuje invazije endometrija v miometrijo in je lahko fiziološka pri spodaj razloženih pogojih (55, 112). Za MR-preiskavo je ključna uporaba T2-obtežene sekvence, pri čemer se adenomiotična žarišča z gladkomišično hiperplazijo prikažejo kot slabo omejeno področje nizke intenzitete signala (55). MR-merila za diagnostiko adenomioze uvrščamo med neposredne (opis endometrijskega tkiva v miometriju) in posredne (opis hipertrofije tkiva in debeline JC) (100). Posredna merila so povečana maternica z dobro omejenimi zunanji obrisi, zadebelitev JC za več kot 12 mm (ki je lahko slabše omejena, lahko obsega celotno JC ali le deloma), prisotnost hiperintenzivnih striatnih vej, ki segajo od bazalnega sloja endometrija proti miometriju, in povečano

razmerje med debelino JC in debelino celotnega miometrija (za več kot 40 %). Med neposredne kazalce adenomioze na MR uvrščamo prisotnost endometrijskih žlez znotraj miometrija v obliki miometrijskih cist in subseroznih miometrijskih žarišč, ki se od JC ločijo z zdravim miometrijem (100, 113). Predlagane so bile različne vrednosti debeline JC, pri čemer se je uveljavilo dejstvo, da je debelina JC, ki presega 12 mm, visoko značilna za adenomiozo, medtem ko je pri debelini JC manj kot 8 mm adenomioza manj verjetna (46, 100, 109, 114, 115). Pri oceni debeline JC je treba upoštevati, da nanjo vpliva menstrualni ciklus (najdebelejša 8. do 16. dan ciklusa in med menstruacijo), nosečnost (tanjša v nosečnosti), starost bolnice (tanjša v menopavzi) in uporaba hormonske kontracepcije ali agonistov gonadotropin sproščujočega hormona (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (tanjša) (100, 113, 116). Pri ovrednotenju JC je zato potrebna previdnost. K temu prispeva tudi podatek, da se pri 20 do 30 % žensk v reproduktivnem obdobju JC ne da oceniti (115). Pri diagnostiki adenomioze so neposredna merila zanesljivejša od posrednih, a manj pogosto uporabljena pri kliničnem delu. Kot primer lahko navedemo miometrijske ciste, ki so skoraj patognomonične za adenomiozo (z 98-% občutljivostjo, a 50- do 65-% specifičnostjo), a so glede na nekatere podatke zaznavne v le polovici primerov (100, 108, 116).

Zaradi vedno bolj razširjene uporabe histeroskopije kot neinvazivnega in celo ambulantnega orodja se poraja vprašanje o njeni uporabnosti v diagnostiki adenomioze. Histeroskopija, ki omogoča pregled maternične votline, je uporabna predvsem pri diagnostiki nepravilnih krvavitev iz maternice. Ker omogoča le pregled endometrija, diagnoze adenomioze na tak način, razen ob uporabi invazivnejših pristopov, ne moremo postaviti (117). Najpogostejše histeroskopske najdbe, ki postavljajo sum na adenomiozo, so povečana ožiljenost

endometrija, jagodast vzorec endometrija, endometrijske okvare in podsluznične krvave ciste temno modrih ali čokoladno rjavih barv, ki jih lahko vidimo tudi z odstranitvijo tkiv do globljega sloja notranjega miometrija (55). Histeroskopska biopsija endometrija s specifičnostjo 78,5 %, nizko občutljivostjo 54,3 % ter z visoko vrednostjo lažno negativnih primerov prav tako ni pokazala večje diagnostične vrednosti (55, 113, 118).

ZDRAVLJENJE ADENOMIOZE

Zdravljenje adenomioze prilagajamo glede na starost, željo po zanositvi, izraženost simptomov in pridružene bolezni bolnic ter je v grobem usmerjeno k zmanjšanju nastajanja endogenih estrogenov ali povzročitvi endometrijske diferenciacije s progesteroni (119).

Pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, je zdravljenje prvega izbora simptomatsko zdravljenje z zdravili. Pri tem uporabljamo pripravke, ki delujejo na različne dele hipotalamično-hipofizno-gonadne osi, kot so agonisti GnRH, oralni kontraceptivi, progesteroni v visokih odmerkih, danazol ali aromatazni zaviralci (13, 119). Ti lahko ustvarjajo hipoestrogeno stanje (agonisti GnRH in aromatazni zaviralci), hiperandrogeno stanje (danazol), hiperprogesterogeno okolje (oralni kontraceptivi, progesteroni) ali pa povzročajo manjšo proliferacijo endometrija (120). Oralni kontraceptivi, ki se priporočajo v obliki neprekinjenega jemanja, so učinkoviti pri lažšanju menstrualnih bolečin in tako kot tudi progesteroni povzročajo decidualizacijo endometrija ter njegovo atrofijo. Danazol je sintetični steroid s protigonadotropnimi, protiestrogenskiimi in androgenimi lastnostmi, ki deluje tudi neposredno na endometrijsko tkivo, kjer zavira sintezo DNA in spodbuja proces apoptoze. Agonisti GnRH so s svojim začasnim zaviranjem delovanja jajčnikov, ob sočasnem zaviranju vnetja in rasti žilja v adenomiotskih tkivih, učin-

koviti pri lajšanju menstruacijskih bolečin in zmanjševanju prostornine maternice. Glede na izsledke nekaterih raziskav so se izkazali za učinkovito zdravljenje pred postopkom OBMP, predvsem pred prenosom zmrznjenih zarodkov (85, 121). Pri bolnicah, ki ne načrtujejo nosečnosti, pa je eno od najbolj priporočenih sredstev maternični vložek z levonorgestrelom. Le-ta vpliva na decidualizacijo endometrija, neposredno pa tudi na uravnavanje estrogenskih receptorjev (88). Slednje naj bi pripomoglo k zmanjševanju adenomiotičnih vozličev, izboljšalo krčenje maternice in z zmanjšano tvorbo lokalnih prostaglandinov zmanjšalo menstruacijsko krvavitev ter menstruacijske bolečine (122). Glede na izsledke nekaterih raziskav naj bi prispeval tudi k zmanjšanju prostornine maternice in zmanjšal debelino JC (za 24,2 %) (123, 124). Eden od novejših načinov zdravljenja adenomioze z zdravili je uporaba aromataznih zaviralcev, ki preprečujejo pretvorbo androstendiona in testosterona v estron in estradiol (88). Izkazal se je učinkovit pri zmanjšanju maternične prostornine in zmanjšanju adenomiomov (125, 126). Za simptomatsko zdravljenje se uporabljajo tudi nesteroidni antirevmatiki, ki pa so se izkazali za manj učinkovite za lajšanje simptomov čezmerne in podaljšane menstruacije (menoragija) v primerjavi z oralnimi kontraceptivi. Dosedanje raziskave so pokazale, da dokler z zdravili dosegamo odsotnost menstruacije (amenoreja), med njimi ni statistično značilnih razlik v lajšanju bolečine (88). Raziskuje se tudi morebitni učinek novih zdravil, kot so selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev, valproična kislina in antitrombotično zdravljenje (125). Zdravljenje z zdravili ima nekatere že omenjene prednosti, hkrati pa je učinek zdravil pogosto prehodni, za bolnice pa so moteči tudi njihovi pogosti neželeni učinki (t. i. menopavzni simptomi, nepravilne krvavitve iz maternice, odsotnost menstruacije, pri danazolu tudi pridobitev telesne teže, akne

in hirsutizem) in redki, ampak resni neželeni učinki, kot je globoka venska tromboza (127).

Pri bolnicah, ki želijo ohraniti rodnost, pri zdravljenju pridejo v poštev tudi minimalno invazivne operativne tehnike zdravljenja prek laparotomijskih, laparoskopskih, histeroskopskih ali kombiniranih pristopov. Operativne tehnike zdravljenja adenomioze ločimo na tiste z izrezanjem tkiva (ekscizijske) in na tiste brez izrezanja tkiva (neekscizijske). Za tehnike zdravljenja z izrezanjem tkiva se pogosteje odločamo pri žariščnih oblikah adenomioze, saj je teh primerih manj tveganja za raztrganino maternice (127). Pri tem ločimo adenomiomektomijo, pri kateri odstranjujemo žariščne oblike, in miometrektomijo (citoreduktivni posegi ali delna adenomiomektomija), kjer zmanjšujemo obseg (angl. *debulking*) razpršene adenomioze z ohranitvijo celovitosti maternične stene. V primeru cistične oblike adenomioze govorimo o cistektomiji (98). Med citoreduktivnimi posegi so v literaturi opisane različne tehnike, npr. prečni H-rez maternice, klinasta odstranitev stene maternice, dvojni in trojni reženj ter asimetrične tehnike razreza maternice (127). Glede na podatke sistematičnega preglednega članka Grigorisa in sodelavcev obe obliki adenomiomektomije (delna in popolna odstranitev tkiva) pomembno pripomoreta k olajšanju simptomov bolečin (v 81 in 82%), čezmernih in podaljšanih menstruacij (50 in 69%) ter uspešne zanositve (47 in 61%) (128). Med tehnike brez izrezanja tkiva štejemo ukrepe, kjer ne odstranjujemo adenomiotičnega tkiva (98). Sem spadajo histeroskopske operacije, laparoskopska elektrokoagulacija miometrija, laproskopsko podvezovanje materničnih arterij, embolizacija materničnih arterij in ablacija žariščne adenomioze z visokofrekvenčnim UZ (angl. *high frequency ultrasound*, HIFU).

Histeroskopska ablacija ali odstranitev endometrija je uveljavljen način zdravljenja

različnih vzrokov prekomernih in podaljšanih menstruacij, kot je adenomioza, kjer se s selektivnim zaprtjem žilja ali UZ ali toplotno energijo lahko sproži nastanek nekroze žariščnih ali razpršenih oblik adenomioze (16). Več raziskav je potrdilo dejstvo, da histeroskopska ablacija endometrija pomembno zmanjša potrebo po odstranitvi maternice bolnic z adenomiozo. Poseg naj bi bil pri tem manj uspešen, če žarišča adenomioze segajo globlje od 2,5 mm od bazalnega sloja (129, 130). Raziskava Kima in sodelavcev je pokazala dolgoročno uspešnost perkutane embolizacije materničnih arterij pri lajšanju simptomov adenomioze v 57,4 % preiskovank, pri čemer se je prostornina maternice zmanjšala za 26,3 do 27,4 % (131).

Preostale tehnike, kot sta podvezovanje materničnih arterij ali miometrijska elektrokoagulacija žarišč adenomioze, so se pokazale za manj učinkovite (16). HIFU, ki s pomočjo UZ-energije ciljno uničuje žarišča adenomioze in kaže obetajoče rezultate, je zaradi svoje visoke cene, slabše dostopnosti in strogih meril za uporabo (žarišča,

manjša od 10 cm, primerna telesna masa bolnice in odsotnost zarastlin) le redko uporabljen način zdravljenja (127).

ZAKLJUČEK

Z napredkom slikovnih preiskav je bilo ugotovljeno, da adenomioza ni le bolezen starejših mnogorodnic, pač pa se pogosto pojavlja na začetku reproduktivnega obdobja žensk. Kljub mnogim dosedanjim ugotovitvam raziskav so še vedno potrebna nova dognanja glede vzrokov in nastanka ter razvoja adenomioze, ki bi lahko pojasnila raznolikost njene klinične slike, njen vpliv na plodnost in potek nosečnosti ter povezavo z drugimi ginekološkimi boleznimi. Zaradi pogosto neuspešnega zdravljenja adenomioze z zdravili je potrebna nadgradnja obetavnega konzervativnega operativnega in drugih manj invazivnih načinov zdravljenja. Pri nadaljnjem raziskovanju je za pridobitev kakovostnih perspektivnih primerjalnih raziskav nujna standardizacija histopatoloških in slikovnih meril adenomioze.

LITERATURA

1. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus – Revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 112 (5): 583–93.
2. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20 (4): 449–63.
3. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020; 38 (2–03): 89–107.
4. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, et al. Adenomyosis at hysterectomy: A study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod.* 1995; 10 (5): 1160–2.
5. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: Epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20 (4): 465–77.
6. Loring M, Chen TY, Isaacson KB. A systematic review of adenomyosis: It is time to reassess what we thought we knew about the disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28 (3): 644–55.
7. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021; 50 (10): 102228.
8. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23 (2): 164–85.
9. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-a) – Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 40: 68–81.
10. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: Association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46 (6): 730–6.
11. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod.* 2017; 32 (7): 1393–401.
12. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22 (5): 388–92.
13. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-283.
14. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, et al. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (1): 94.e1–10.
15. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: Symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000; 95 (5): 688–91.
16. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73 (9): 924–31.
17. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril.* 2008; 90 (2): 415–24.
18. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, et al. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of women's health across the nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2009; 91 (1): 201–6.
19. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18 (4): 428–37.
20. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, et al. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1999; 16 (7): 369–72.
21. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, et al. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol.* 2004; 104 (5): 1034–8.
22. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181: 289–93.
23. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, et al. Sonographic signs of adenomyosis are prevalent in women undergoing surgery for endometriosis and may suggest a higher risk of infertility. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8967803.
24. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis – Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2006; 21 (4): 1101–2; author reply 1102–3.
25. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis – Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005; 20 (8): 2309–16.
26. Dior UP, Nisbet D, Fung JN, et al. The association of sonographic evidence of adenomyosis with severe endometriosis and gene expression in eutopic endometrium. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26 (5): 941–8.
27. Sengupta P, Sharma A, Mazumdar G, et al. The possible role of fluoxetine in adenomyosis: An animal experiment with clinical correlations. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7 (7): 1530–4.

28. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: Function and disease. *Lancet*. 1995; 346 (8974): 558–60.
29. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 715–26.
30. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: Mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020; 38 (2–03): 129–43.
31. Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional zone endometrium morphological characteristics and functionality: Review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2020; 85 (2): 107–17.
32. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, et al. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod*. 1996; 11 (7): 1542–51.
33. Hoad CL, Raine-Fenning NJ, Fulford J, et al. Uterine tissue development in healthy women during the normal menstrual cycle and investigations with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192 (2): 648–54.
34. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989; 41 (11): 1849–50.
35. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997; 57 (3): 514–9.
36. Mehassab MK, Panchal R, Taylor AH, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011; 95 (7): 2228–35, 2235.e1.
37. Huang JH, Duan H, Wang S, et al. Estrogen 17 β estradiol accelerates the proliferation of uterine junctional zone smooth muscle cells via the let 7a/LIN28B axis in adenomyosis. *Mol Med Rep*. 2021; 23 (5): 337.
38. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: Invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 371–9.
39. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280 (4): 529–38.
40. Antero MF, Ayhan A, Segars J, et al. Pathology and pathogenesis of adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020; 38 (2–03): 108–18.
41. Parrott E, Butterworth M, Green A, et al. Adenomyosis – A result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol*. 2001; 159 (2): 623–30.
42. Guo SW. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 485.
43. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (1): 108–29.
44. Guo SW, Mao X, Ma Q, et al. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013; 99 (1): 231–40.
45. Shaked S, Jaffa AJ, Grisar D, et al. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol*. 2015; 14 (3): 437–44.
46. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (3): 392–411.
47. Kunz G, Noe M, Herberth M, et al. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update*. 1998; 4 (5): 647–54.
48. Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JN. Rare case of leiomyoma and adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016; 2016: 3725043.
49. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Repr Biomed Online*. 2017; 35 (5): 592–601.
50. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod*. 2007; 22 (11): 2903–11.
51. Masuda H, Anwar SS, Bühring HJ, et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant*. 2012; 21 (10): 2201–14.
52. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod*. 2004; 70 (6): 1738–50.
53. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2007; 13 (1): 87–101.

54. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, et al. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (2): 114e1-7.
55. Gordts, S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 380-8.e1.
56. Aydin GA, Yavuz A. Adenomyosis and urinary system symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 224: 74-6.
57. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (1): 3-13.
58. Kissler S, Zangos S, Kohl J, et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 137 (2): 204-9.
59. Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: A reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 76 (5): 1044-57.
60. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A case-control study. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1177-82.
61. McCausland AM. Hysteroscopic myometrial biopsy: Its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166 (6): 1619-26; discussion 1626-8.
62. Puente JM, Fabris A, Patel J, et al. Adenomyosis in infertile women: Prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): 60.
63. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71 (9): 557-68.
64. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5926470.
65. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1995; 10 (10): 2576-8.
66. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow-up study. *Hum Reprod.* 1998; 13 (1): 192-7.
67. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2000; 15 (1): 76-82.
68. Birnholz JC. Ultrasonic visualization of endometrial movements. *Fertil Steril.* 1984; 41 (1): 157-8.
69. Lesny P, Killick SR. The junctional zone of the uterus and its contractions. *BJOG.* 2004; 111 (11): 1182-9.
70. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019; 111 (4): 629-40.
71. Xiao Y, Sun X, Yang X, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril.* 2010; 94 (1): 85-9.
72. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, et al. Decreased endometrial expression of leukemia inhibitory factor receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window. *Reprod Sci.* 2017; 24 (8): 1176-86.
73. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1133-6.
74. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol.* 2012; 93 (1): 58-63.
75. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial $\alpha v \beta 3$ vironectin expression in high risk infertility population: Could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genet.* 2001; 24 (11): 553-6.
76. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (5): 964-77.
77. Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech.* 2003; 60 (4): 445-9.
78. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, et al. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4 (Suppl 1): S9.
79. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod.* 2004; 19 (2): 352-6.
80. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al. Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (9): 3292-6.

81. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 483–90.e3.
82. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (1): 13–21.
83. Maubon A, Faury A, Kapella M, et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: A predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36 (3): 611–8.
84. Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3): 273–7.
85. Park CW, Choi MH, Yang KM, et al. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (3): 169–73.
86. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29 (5): 606–11.
87. Higgins C, Fernandes H, Da Silva Costa F, et al. The impact of adenomyosis on IVF outcomes: A prospective cohort study. *Human Reprod Open*. 2021; 2021 (2): hoab015.
88. Pontis A, D'alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: A systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (9): 696–700.
89. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (5): 593–632.
90. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz AS, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42 (1): 185–206.
91. Juang CM, Chou P, Yen MS, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*. 2007; 114 (2): 165–9.
92. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: Increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (3): 364–9.
93. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 41 (4): 529–33.
94. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, et al. Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (1): 104–15.
95. Martone S, Centini G, Exacoustos C, et al. Pathophysiologic mechanisms by which adenomyosis predisposes to postpartum haemorrhage and other obstetric complications. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109833.
96. Habiba M, Benagiano G. Classifying adenomyosis: Progress and challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (23): 12386.
97. Munro MG. Classification and reporting systems for adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27 (2): 296–308.
98. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014; 101 (2): 472–87.
99. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53 (5): 576–82.
100. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 389–97.
101. Arya S, Burks HR. Juvenile cystic adenomyoma, a rare diagnostic challenge: Case reports and literature review. *F&S Rep*. 2021; 2 (2): 166–71.
102. Habiba M, Benagiano G. Classifying adenomyosis: Progress and challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (23): 12386.
103. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological uterus sonographic assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46 (3): 284–98.
104. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (4): 569–82.
105. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (1): 107.e1–6.
106. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review and metaanalysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25 (2): 257–64.

107. Liu L, Li W, Leonardi M, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic Review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2021; 40 (11): 2289–306.
108. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: Comparison of endovaginal US and MR imaging with histo-pathologic correlation. *Radiology.* 1996; 199 (1): 151–8.
109. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: A structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27 (2): 408–18.e3.
110. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, et al. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43 (2): 218–26.
111. Acar S, Millar E, Mitkova M, et al. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound.* 2016; 24 (4): 205–13.
112. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17 (2): 281–91.
113. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (7): 1146–54.
114. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (11): 1374–84.
115. Reinhold C, Tafazolli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: Endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics.* 1999; 19: S147–60.
116. Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001; 16 (11): 2427–33.
117. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, et al. The role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2518396.
118. Puttemans P, Molinas R, Gordts S, et al. Hysteroscopic images of an isolated lesion of unknown origin in a young infertile patient. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12 (2): 104–5.
119. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, et al. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53 (4): 459–65.
120. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (5): 261–75.
121. Niu Z, Chen Q, Sun Y, et al. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (12): 1026–30.
122. Fong Y, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 1999; 60 (3): 173–5.
123. Sheng J, Zhang Q, Zhang J, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: A 3 year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception.* 2009; 79 (3): 189–93.
124. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception.* 2007; 76 (3): 195–9.
125. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 398–405.
126. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 489–95.
127. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, et al. Management of uterine adenomyosis: Current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights Imaging.* 2019; 10 (1): 48.
128. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, et al. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril.* 2009; 92 (3): 876–85.
129. Levgur M. Therapeutic options for adenomyosis: A review. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 276 (1): 1–15.
130. Younes G, Tulandi T. Conservative surgery for adenomyosis and results: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25 (2): 265–76.
131. Kim MD, Kim S, Kim NK, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188 (1): 176–81.

Tajda Doupona¹, Jasmina Markovič Božič², Gorazd Požlep³, Alenka Spindler Vesel⁴

Nespecifična bolečina v križu

Nonspecific Low Back Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nespecifična bolečina v križu, večstopenjski pristop k zdravljenju, preventiva, mišično-skeletna bolečina

Bolečina v križu je zelo pogosto stanje. Spremljajo jo lahko mišična napetost ali otrdelost v ledvenem predelu, ki se lahko širi v eno ali obe nogi, manjša fizična zmogljivost in duševna prizadetost. Zanj pogosto ne najdemo jasnega vzroka, zato je zdravljenje nespecifične bolečine v križu težavno. Za njeno razumevanje moramo poleg bioloških okvirjev upoštevati tudi psihološke in družbene dejavnike. Po tem načelu bi moralo potekati tudi zdravljenje, vendar je najpogosteje le simptomatsko. Pri farmakološkem zdravljenju uporabimo enostavne analgetike, za opioide se odločimo redko. Ob prisotni nevropatski bolečini so zdravila izbora antidepressivi in antiepileptiki, bodisi zaviralci kalcijevih bodisi natrijevih kanalčkov. Pogosto izvajamo tudi nefarmakološke ukrepe, kot so akupunktura, transkutana električna stimulacija, medicinska hipnoza, v poštev pridejo še psihološka terapija, manipulacija hrbtenice, površinsko gretje s toploto, zdravljenje z laserjem, nateg (trakcija), kineziotaping itd. Včasih se odločimo za invazivni pristop k zdravljenju. Lahko izberemo blokado prožilnih točk, blokado mediane veje zadnje veje hrbtenjačnih (spinalnih) živcev in živčnih korenin, prekinitvijo (denervacijo) oz. operacijsko sprostitev (nevrolyzo) mediane veje zadnje veje hrbtenjačnega živca (radiofrekvenčna ablacija) ali epiduralno blokado. Pri bolnikih s težko obvladljivo bolečino v križu je potreben interdisciplinaren pristop.

ABSTRACT

KEY WORDS: nonspecific low back pain, multilevel approach to treatment, preventive measures, musculoskeletal pain

Low back pain is a very common condition. It may be accompanied by muscle tension or stiffness in the lumbar region, which may spread to one or both legs, decreased physical performance, and psychological impairment. Often, no clear cause can be found, treating nonspecific lower back pain can thus be difficult. To understand it, we need to consider psychological and social factors in addition to the underlying biological conditions.

¹ Tajda Doupona, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; alenka.spindler@guest.arnes.si

Treatment should also follow this principle but is usually only symptomatic. Pharmacological treatment involves the use of simple analgesics, and opioids are rarely used. When neuropathic pain is present, antidepressants and antiepileptic drugs, either calcium or sodium channel blockers, are the drugs of choice. Non-pharmacological measures such as acupuncture, transcutaneous electrical stimulation, medical hypnosis, psychotherapy, therapy, spinal manipulation, superficial heat therapy, laser therapy, traction, kinesiotaping, etc. are often considered. Sometimes we opt for an invasive treatment approach. Options include a blockade of trigger points, a blockade of the median branch of the posterior spinal nerve branch and the nerve roots, denervation or a neurolysis of the median branch of the posterior spinal nerve branch (radiofrequency ablation), and epidural blockade. For patients with difficult-to-control low back pain, an interdisciplinary approach is required.

UVOD

Bolečina v križu je zelo pogosto stanje (1). Številni v svojem življenju doživijo eno ali več epizod bolečine v križu (2). Bolečino pogosto spremljajo mišična napetost ali otdelost v ledvenem predelu, ki se lahko širi v nogi, manjša fizična zmogljivost in psihična prizadetost (3–5). Lahko je specifična ali nespecifična. Le pri 10 % bolnikov je bolečina posledica jasno opredeljenega patofiziološkega procesa: hernija diska, vnetje, osteoporoza, revmatoidni artritis, zlom ali tumor (specifična bolečina) (4, 5). Pri večini bolnikov jasnega vzroka ne najdemo (nespecifična bolečina) (6, 7).

Nespecifično bolečino v križu je pogosto težko pojasniti, zato moramo za razumevanje zapletenih bolečinskih stanj razmišljati izven bioloških okvirjev in upoštevati tudi psihološke in družbene dejavnike. Po biopsihosocialnem sistemskem modelu k nastanku bolečinske izkušnje pripomorejo tri sestavine: biološka, psihološka in družbena. Po tem načelu bi moralo potekati tudi zdravljenje, kar pa se v praksi redko zgodi (7–8).

Nespecifično bolečino v križu delimo glede na trajanje na akutno (manj kot šest tednov), subakutno (med šestimi tedni in tremi meseci) in kronično (več kot tri mesece) (9). Epizode akutne bolečine v križu

imajo največkrat dobro prognozo, so samoomejujoče, okrevanje je hitro, od štiri do šest tednov (10). Kljub dobri prognozi in hitremu okrevanju akutnih epizod bolečin v križu pa je bolečina v križu pogosto ponavljajoča, z nihajočimi simptomi, izboljšanja in poslabšanja (9). Skoraj pri 40 % bolnikov se lahko razvije v kronično bolečino, a je ta največkrat šibka, onesposobljenost pa majhna (11). Kronična primarna bolečina je bolečina, ki se pojavlja v enem ali več anatomskih področjih in vztraja oz. se ponavlja več kot tri mesece zapored. Spremlja jo čustveni stres ali zmanjšanje zmogljivosti (vsakodnevne fizične in družabne aktivnosti). Primarni bolečinski sindrom je bolezen sama po sebi in ni simptom druge bolezni. Nima zaščitne vloge tako kot akutna bolečina (12, 13).

Napovedni dejavniki za nastanek dolgotrajne bolečine v križu so zmanjšana možnost spoprijemanja z bolečino, neorganski simptomi, ovire v delovanju, splošno zdravstveno stanje in prisotnost psihiatričnih bolezni (9).

Zdravljenje akutne, subakutne in kronične bolečine v križu se razlikuje. Številni dokazi podpirajo učinkovitost telesne aktivnosti oz. vadbe, kognitivno-vedenjske terapije in interdisciplinarnih rehabilitacijskih programov (14).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca bolečine v križu je do 85 %. Je najpogostejše stanje, ki prizadene odraslo populacijo in je glavni razlog za onesposobljenost med delovno aktivno populacijo (10). Prevalenca kronične bolečine v križu je ocenjena na 3 do 10 % in je največkrat povezana z depresijo, tesnobo, nezmožnostjo za delo ter družbenimi in ekonomskimi posledicami (15). Prevalenca kronične bolečine v križu se po svetu razlikuje, globalna incidenca je ocenjena na 7,3 % (16). V državah tretjega in razvijajočega sveta je incidenca bolečine v križu nižja, višja je v razvitih državah, predvsem zaradi prevladujočega sedečega načina življenja, ki je dejavnik tveganja za nastanek bolečine v križu. Prevalenca bolečine v križu narašča s starostjo: 1 do 6 % pri otrocih, starih od 7 do 10 let, 18 % pri adolescentih, 28 do 48 % pri odraslih od 40 do 69 let (17). Pri odraslih se je prevalenca akutne in kronične bolečine v križu v letih med 1999 do 2009 podvojila in še naprej narašča pri starejši populaciji. Prizadete so tako ženske kot moški vseh etničnih skupin (2). Bolečina v križu ima velik vpliv na delovne zmožnosti bolnikov, saj onemogoči opravljanje poklica in je glavni razlog za izostanek od dela. Celotno ekonomsko breme je posledica

visokih stroškov zdravstvene obravnave in zmanjšane produktivnosti (18, 19).

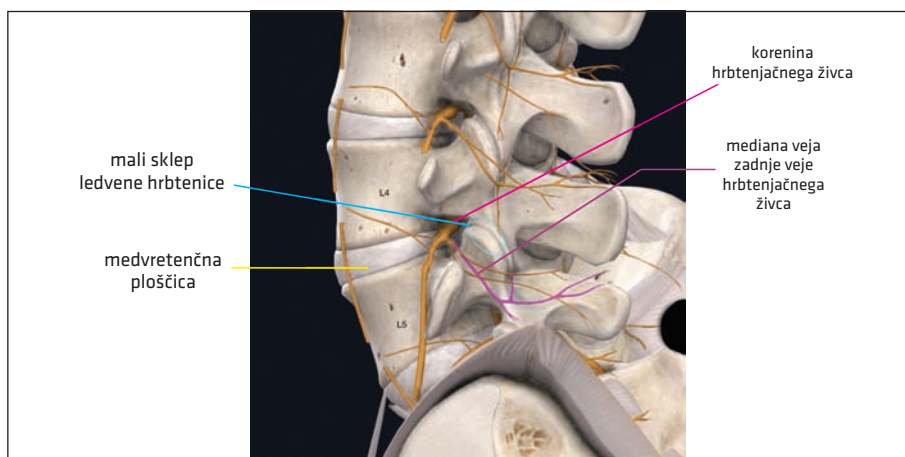
ETIOPATOGENEZA

Anatomija in oživčenje hrbtenice

Ledveni del hrbtenice sestavlja pet ledvenih vretenc (L) (L1 do L5). Zapletena anatomija ledvenega dela hrbtenice je posledica močnih vretenc, obdanih s sklepi, ligamenti, kitami in mišicami ter bogatega oživčenja. Hrbtenica mora biti močna, saj varuje hrbtenjačo in hrbtenjačne živčne korenine, hkrati pa mora biti fleksibilna, kar omogoča gibanje v številnih ravninah (20).

Mali sklepi ledvene hrbtenice so zapletene anatomske in biomehanske strukture v hrbtenici (slika 1) (21). Oblikujejo zadajšnje-stranske sklepe, ki povezujejo spodnji sklepni odrastek zgornjega in zgornji sklepni odrastek spodnjega vretenca. Kot pravi sinovialni sklep vsebuje vsak mali sklep hrbtenice sklepni prostor, ki vsebuje od 1 do 1,5 ml tekočine, sinovialno membrano, hialine hrustančne površine in fibrozno ovojnico (22).

Vsak mali sklep hrbtenice prejema dvojno oživčenje, in sicer prek sredinskih vej, ki izhajajo iz zadajšnjih primarnih korenin, ki so na isti višini in v ravnini nad malim sklepom hrbtenice (23). V nekaterih primerih



Slika 1. Anatomija ledvene hrbtenice. L4 – četrto ledveno vretence, L5 – peto ledveno vretence.

mamiloakcesorni ligament kalcinira, kar lahko vodi do vkleščanja živca, najpogosteje na višini L5, pa tudi na višinah L4 in L3 (24). Poleg dveh malih sklepov hrbtenice sredinske veje oživčujejo tudi mišico multifundus, interspinozno mišico in ligament ter pokostnico nevrálnega loka (25–27). Nekateri posamezniki imajo anatomsko drugačno ali povečano oživčenje malih sklepov hrbtenice (28).

Ravno mali sklepi ledvene hrbtenice so pogost izvor bolečine v križu, pri čemer so lahko vpletene katere koli strukture malih sklepov hrbtenice, vključno s fibrozno ovojnico, sinovialno membrano, hialinim hrustancem in kostjo (15).

Točke proženja

Točke proženja so samostojne, žariščne in preobčutljive točke, ki se nahajajo v napetem delu skeletne mišice. Ob pritisku so boleče in lahko povzročijo preneseno bolečino, preneseno napetost, nepravilno delovanje motoričnega živčevja in avtonomne pojave (29). Pogost bolečinski sindrom, ki ga povzročajo miofascialne točke proženja, imenujemo miofascialni bolečinski sindrom (30). Glede na aktivnost delimo točke proženja na aktivne ali mirujoče (31). Aktivna točka proženja je boleča že v mirovanju, je napeta pri palpaciji in povzroča preneseno bolečino, ki jo bolnik čuti predvsem na mestu pritiska, lahko pa tudi na oddaljenem mestu, in jo običajno opiše, kot da se širi ali izžareva. Točka proženja v mirovanju pa ne povzroča prenesene bolečine, temveč le bolečino na območju točke proženja (32). Kljub temu da ne povzroča spontane bolečine, pa lahko ovira gibanje ali povzroča mišično šibkost (33). Ko na točko proženja močneje pritisnemo, pogosto izzovemo področni odgovor, ki je podoben zgibku (34).

Nastanek bolečine

Bolečino moramo razlikovati od nocicepcije, saj ne vključuje le aktivacije vlaken A δ in

C, temveč tudi čustveno, kognitivno in vedenjsko sestavino (35).

Tako lahko razložimo slabo povezavo med spremembami na hrbtenici in simptomi, pa tudi dober uspeh zdravljenja z metodami, ki ne vplivajo na sam degenerativni proces, a zmanjšajo bolečino in izboljšajo kakovost življenja (npr. psihoterapija, akupunktura ipd.). Intervencije, ki neposredno vplivajo na patologijo (operacija), pogosto ne zmanjšajo bolečine v križu. Melzack in Casey sta v svoji razvrstitvi bolečino razdelila na senzorno-diskriminativno, afektivno-motivacijsko in kognitivno. Senzorno-diskriminativna sestavina bolečine nastane zaradi aktivnosti neospinalamičnega projekcijskega sistema, ki procesira informacije v prostoru, času in razsežnosti. Daje nam informacije o jakosti, kakovosti in lokalizaciji bolečine. Na afektivno-motivacijsko sestavino bolečine vplivata limbični sistem in retikularna formacija v možganskem deblu. Je odraz čustvene sestavine dojetja bolečine. Neokortikalni procesi pa vplivajo na kognitivno sestavino bolečine. Razvrstitev je osnova za večstopenjski pristop k zdravljenju bolečine v križu in za razumevanje biopsihosocialnega modela (36).

K patogenezi kronične bolečine v križu pripomore več vzrokov in dejavnikov tveganja, etiologijo pa določimo s pomočjo anamneze, kliničnega pregleda in slikovne preiskave (37). Bolečina v križu je lahko nociceptivna, ki je največkrat mehanska (miofascialna bolečina, degenerativne spremembe hrbtenice, nateg, poškodbe ligamentov ali poškodbe mišic), nevropatska ali nocioplastična (38).

Nociceptivna bolečina v križu (mehansko povzročena)

Miofascialna bolečina je pogosta mehanično povzročena bolečina v križu. Opazimo jo pri bolnikih, ki imajo mišično-skeletne bolečine zaradi travmatskih ali ponavljajočih se gibalnih poškodb (39). Miofascialno

bolečino označujejo prožilne točke, ki se nahajajo v fasciji, kitah in/ali mišicah. V njih z draženjem izzovemo simptomatski bolečinski odgovor (40–42). Patogeneza točk proženja oz. miofascialne bolečine ni točno znana, vendar se številni raziskovalci strinjajo, da lahko akutna travma ali ponavljajoča se mikrotravma vodita v razvoj točk proženja. Dejavniki tveganja za nastanek mikrotravme so pomanjkanje gibanja, nepravilna drža, pomanjkanje vitaminov, motnje spanja in težave v sklepih (31). Bolniki pogosto tožijo za bolečino ob hrbtenici, ki se lahko širi v obe ritnici in stegna. Klinični pregled pokaže področno napete točke ob hrbtenici, ki sovpadajo s področno bolečino in zmanjšano gibljivostjo. Če točko dražimo z iglo, lahko izzovemo refleksni odgovor (37).

Bolečina lahko nastane zaradi degenerativnih sprememb, kot so obolenje malih sklepov hrbtenice, medvretenčnih ploščic, zožitev hrbtenjačnega kanala ter druge spremembe na hrbtenici (spondiloliza oz. utrujenostni zlom vretenca, spondilolisteza oz. zdrs vretenca, obolenje sakroiliakalnega sklepa ipd.) (43). Bolečino pogosto povzroča osteoartritis malih sklepov hrbtenice (44). Kot v ostalih sinovialnih sklepih je tudi pri osteoartritisu malih sklepov hrbtenice prisotna zožitev med sklepnama površinama, izguba sinovialne tekočine in hrustanca in preraščanje kostnine (38). Bolečina nastane zaradi vnetja, ki ga povzroča degeneracija malih sklepov hrbtenice in struktur v okolici in je globok ter krčevit občutek z enostranskim ali obojestranskim širjenjem. Lahko se širi tudi v eno ali obe ritnici, dimlje in/ali stegna, a se širjenje nad kolonom skoraj vedno ustavi. Bolečino v križu slabšajo psihični stres, prekomerna ali zmanjšana telesna aktivnost, ledvena ekstenzija z rotacijo ali brez in dolgotrajno sedenje ali stanje (43, 45). Klinično se kaže z bolečino v ekstenziji ali hiperekstenziji, rotaciji in ob palpaciji ob trmastih odrastkih hrbtenice. Za dokončno postavi-

tev diagnoze pa so nam v pomoč slikovne preiskave (46).

Pogost vzrok bolečine v križu je diskojena bolečina (lahko 39 %) (46). Nastane zaradi degeneracije diska in njegovih jedrnih sestavnih delov. Pogosta sta zdrs in posedanje medvretenčnih ploščic (47). Bolnik toži za bolečino v osrednjem delu spodnjega dela hrbta, z minimalnim širjenjem. Bolečino opiše kot globoko, krčevito, ki se izboljša s stanjem in ležanjem ter raztegovanjem hrbtenice. Poslabšajo jo sedenje, vožnja, ledvena fleksija, obračanje, Valsalvin maneuver in kašljanje (37).

Bolečino v križu povzroča tudi degenerativna spondilolisteza. Gre za zdrs kranialnega vretenca glede na kavalno vretenca v smeri naprej. Najpogosteje je povezan z osteoartritisom malih sklepov hrbtenice. Zaradi pomembne in napredujoče izgube hrustanca ter remodelacije malega sklepa hrbtenice pride do segmentne nestabilnosti, subluksacije malega sklepa hrbtenice, kar povzroča napetost ovojnice (48). Najpogosteje se spondilolisteza ob osteoartritisu pojavi na višini L4 do L5 (49).

Bolečina sakroiliakalnega sklepa se po navadi pojavi v spodnjem delu hrbta ali v zgornjem delu ritnice, ki leži nad sklepom. Natančne diagnoze z anamnezo, kliničnim pregledom ali slikovno preiskavo ne moremo postaviti. S palpacijo nad bolečim sklepom sprožimo bolečino, kar nam pomaga pri postavitvi diagnoze (37).

Bolečina v križu je pogosta tudi po enem ali več posegih na hrbtenici, ker povečajo tveganje za razvoj vztrajajoče, ponavljajoče se bolečine v križu. Lahko so pridruženi radikalni simptomi. To imenujemo postlaminektomijski sindrom oz. vztrajajoča pooperativna bolečina v križu (44).

Nevropatska bolečina v križu

Številni bolniki z bolečino v križu, predvsem kronično, imajo nevropatsko bolečino. Zanj je značilno, da se običajno širi v spodnjo okončino. Nevropatska bolečina nastane

zaradi poškodbe ali bolezní somatosenzoričnega sistema, natančneje zaradi okvare perifernega živca, živčne korenine ali okvare v osrednjem živčevju. Bolečino bolniki opišejo kot zbadajočo, mravljinčasto, utripajočo, žgočo, prebijajočo, nemo, krčevito in tako, ki odreveneva (50).

Pomemben vzrok bolečine v križu s širjenjem v spodnje okončine je tudi zožitev (stenoza) hrbtenice, pri kateri degenerativne spremembe ledvene hrbtenice zožujejo hrbtenjačni kanal in odprtine. Bolečina je v spodnjem udu, lahko na zadnjici, pridružena je lahko utrujenost. Nastane pri vzravnani hoji in spremembi drže oz. položaja, kot je ledvena ekstenzija. Ena glavnih značilnosti napredovale zožitve hrbtenice je nevrogena klavdikacija, tako huda bolečina, ki jo bolnik občuti že pri kratkotrajni hoji. Bolečina se zmanjša pri sedenju, počitku in ledveni fleksiji (51). Diagnozo potrdimo z MR, ki dobro pokaže zožitev hrbtenjačnega kanala in vkleščenje živčne korenine (52).

Ledvenokrižnična radikulopatija je posledica okvare ledvene živčne korenine, ki povzroča bolečino. Pogosto seva v spodnjo okončino na predel, ki je odvisen od mesta draženja živčne korenine. Glavni vzrok za nastanek radikulopatij so degenerativne spondiloartropatije, ki so pogostejše v starosti (53).

Nociplastična bolečina

Je bolečina, ki nastane zaradi spremenjene nocicepcije, ni jasnih dokazov o dejanski ali grozeči poškodbi tkiva, ki bi povzročila aktivacijo perifernih nociceptorjev, ali dokazov o bolezni ali okvari somatosenzornega sistema, ki je vzrok za nevropatsko bolečino. Tipičen primer za tak tip somatske bolečine je fibromialgija, za visceralno bolečino pa sindrom razdražljivega črevesja (54, 55).

Drugi možni vzroki bolečine v križu

Za mnoge zgoraj omenjene sindrome je značilen mešan tip bolečine, tako nociceptivne

kot nevropatske. Bolečine v križu so lahko posledica bolezni živčevja (herpes zoster), psihičnih motenj in psihiatričnih bolezni (37). Pri bolečini v križu v diferencialni diagnozi ne smemo pozabiti na redkejšje vzroke v sklopu prenesene bolečine (sindrom piriformisa, osteoarthritis kolka, tumor v tem predelu, anevrizma aorte, masa za potrebušnico, procesi v trebuhu in medenici, kot so vnetje žolčnika, vnetje trebušne slinavke, ginekološke in urološke bolezni, npr. ledvični kamni, endometrioza).

Psihološka sestavina bolečine

Vključenost psiholoških in družbenih dejavnikov v patogenezo kronične bolečine v križu močno oteži oceno zdravstvenega stanja bolnika. Omejitve pri vsakdanjih dejavnostih in opraviilih vplivajo tako na psihološko zdravje bolnika kot tudi na družabno življenje (56). Po drugi strani pa psihične težave pomembno vplivajo na nastanek kronične bolečine, onesposobljenosti oz. zmanjšane zmogljivosti (57). Pri preučevanju področij možganov, povezanih z bolečino, so s funkcionalnim MR in pozitronsko izsevno tomografijo (angl. *positron emission tomography*, PET) dokazali, da dopaminski sistem prispeva k patologiji kronične bolečine v križu. Možgani teh bolnikov kažejo zmanjšano aktivacijo sprednje cingulatne skorje, prefrontalne skorje in jedra akumbensa. Sprednja cingulatna skorja in prefrontalna skorja sodelujeta v descendntnem zaviralnem sistemu, jedra akumbensa pa je vključeno v dopaminski sistem in sprošča opioide, ki delujejo na opioidne receptorje μ , ki zmanjšujejo bolečino. Zato je zmanjšana aktivacija teh treh sistemov lahko povezana z zmanjšanim delovanjem descendntnega zaviralnega sistema (58). Ugotovili pa so tudi spremembe v delovanju možganov, kot sta zmanjšani prekrvavitev in presnova. Tako spremembe v delovanju kot strukturne spremembe naj bi bile z zdravljenjem popravljive (59).

DIAGNOSTIKA

Bolečina v križu je lahko začetni znak resnega obolenja v hrbtenici ali v strukturah izven hrbtenice. Zato je pomembno preseganje bolnikov, s katerim izključimo druge vzroke za bolečino v križu, ki imajo lahko hude posledice, če jih ne bi ustrezno obravnavali (4).

Na resno obolenje, ki lahko bolnika tudi življenjsko ogroža, in na potrebno nadaljnjo diagnostiko nas usmerjajo t. i. rdeče zastavice oz. opozorilni znaki, ki omogočajo postavitev pravilne diagnoze in začetek ustreznega zdravljenja. Lahko jih prepoznamo že v anamnezi ali pa pri kliničnem pregledu. Vsaka izmed njih kaže na pripadajoče obolenje (1).

Med opozorilne znake spadajo tudi starost manj kot 18 let oz. več kot 50 let, kar je lahko povezano s prirojenimi anomalijami, pogostejšimi zlomi in pojavom malignih procesov, ter uporaba znotrajžilnih drog, kjer je pogostejši pojav okužb.

Anamneza

Pogosto je točen vzrok bolečine v križu težko odkriti. Ob prvem pregledu ima do 85 % bol-

nikov nespecifično bolečino v križu (4). Bolečino delimo glede na mesto, vzrok in mehanizem nastanka. Tako je aksialna bolečina mehansko povzročena, radikularna pa je nevropatska. Vrednotimo jo s številčno ocenjevalno lestvico (numeric rating scale, NRS 11), ki je 11-točkovna lestvica in se uporablja za odrasle in otroke, starejše od deset let. Temelji na sposobnosti opravljanja vsakodnevnih dejavnosti (60). V uporabi je tudi vizualna analogna lestvica ali skala (visual analog scale, VAS), ki oceni bolečino od ena do deset (61). Zanima nas, kaj je sprožilo bolečino (npr. poškodbe), kaj jo poslabša (sedenje, stoja, hoja, ležanje), ali gre za ponavljajočo se bolečino in katera protibolečinska zdravila bolniki jemljejo. Na zdravljenje vpliva tudi bolnikova ocena o vplivu bolečine na delo in vsakdanja opravila (37). Ovrednotiti moramo tudi bolnikovo družbeno in duševno stanje, morebitno stisko in izključiti zlorabo nedovoljenih substanc (62).

Klinični pregled

Klinični pregled zajema tudi nevrološki pregled, ki mora vključevati pregled mišične

Tabela 1. Opozorilni znaki pri bolečinah v križu s pripadajočimi patologijami (1).

SIMPTOMI	PRIPADAJOČA PATOLOGIJA
Antikoagulantno zdravljenje	hrbtenjačni hematom
Povišana telesna temperatura	okužba, maligni proces
Genitourinarne težave (zadrževanje urina, spolna disfunkcija)	sindrom kavde ekvine
Imunokompromitiranost	zlom, okužba
Nedavna operacija ali epiduralna injekcija	okužba, hrbtenjačni hematom
Poškodba	zlom, hrbtenjačni hematom
ZNAKI	PRIPADAJOČA PATOLOGIJA
Zmanjšan tonus analne zapiralke	sindrom kavde ekvine
Hiperrefleksija	akutna kompresija hrbtenjače
Hiporefleksija ali arefleksija	sindrom kavde ekvine
Zmanjšana moč mišic spodnje okončine	akutna kompresija hrbtenjače ali sindrom kavde ekvine
Izguba senzibilitete v sedelnem predelu	sindrom kavde ekvine

moči v spodnjih okončinah, senzibiliteto in reflekse (4). Pri epiduralnem hematomu, abscesu ali kompresijskih zlomih je otipanje trnastih odrastkov področno boleče in napeto. Napete mišice ob hrbtenici so značilne pri artropatiji malih sklepov hrbtenice ali miofascialni bolečini. Alodinija ali hiperalgezija v predelu spodnje okončine lahko kažeta na nevropatsko bolečino (37). Ocenimo gibljivost in omejitve gibanja v hrbtenici zaradi bolečnosti. Bolečina ob rotaciji in ekstenziji hrbta nakazuje obolenje malih sklepov hrbtenice (63). Ta bolečina se lahko širi v nogo, vendar redko dlje od sredine stegna. Spominja na radikularno bolečino (64). Bolečina, ki se pojavi pri fleksiji hrbtenice, najverjetneje izvira iz medvretenčnih ploščic ali teles vretenc, kot posledica aksialne obremenitve hrbtenice (45). Bolečina, povezana s smerjo premikanja, ni specifična in se lahko pojavi zaradi drugih vzrokov. Naredimo tudi teste za specifične motnje. Tako s testom iztegnjene noge (Lasèguov ali Lazarevičev test) ugotavljamo prizadetost ledvenih živčnih korenin (bolečina se lahko širi vzdolž spodnjega dela križa in kolka do gležnja) ali mišic zadnje lože (bolečina ostane lokalizirana na zadnjo stran stegenskih mišic) (65).

Slikovne preiskave

Slikovne preiskave so potrebne, ko bolečina v križu traja dlje časa, v primeru resnih nevroloških izpadov ali v primeru rdečih zastavic (62). Običajno je prva preiskava RTG ledvene hrbtenice, ki nam prikaže morebitne zlome (38). Za degenerativne spremembe so značilni ožanje medsklepnih prostorov, skleroza, subhondralna skleroza in erozije, tanjšanje hrustanca, kalcifikacija ovojnice sklepa in hipertrofija sklepnih odrastkov (66). Naprednejše slikovne preiskave vključujejo CT in MR. Zanju se odločimo, ko na RTG ne vidimo sprememb ali če obstaja klinični sum na sistemsko obolenje (rdeče zastavice). Običajno naredimo MR brez kontrasta, saj omogoča dobro pre-

glednost mehkih tkiv (37). CT se sicer opušča, a ga uporabljamo za diagnostiko osteoartritisa malih sklepov hrbtenice, saj bolje kot MR zaradi dobrega kontrasta med kostnimi strukturami in okolnimi mehкими tkivi prikaže degenerativne procese malih sklepov (38).

VEČSTOPENJSKI PRISTOP K ZDRAVLJENJU BOLEČINE V KRIŽU

Pri nespecifični bolečini v križu patoanatomski vzrok ni znan, zato je zdravljenje osredotočeno na zmanjševanje bolečine in njenih posledic. Prilagojeno je potrebam posameznika. Vsi bolniki se ne odzovejo enako na zdravljenje. Pravzaprav ne poznamo specifičnega zdravljenja, ki bi bilo učinkovito za vse bolnike (37).

Zdravljenje začnemo z enostavnimi metodami, ki vključujejo izobraževanje, enostavne analgetike in samopomoč (npr. gretje ali hlajenje), ob neuspehu pa postopoma dodajamo bolj zapletene metode zdravljenja, ki vključujejo močnejše analgetike, vodeno telesno vadbo, terapijo z rokami, masažo, akupunkturo, jogo, vedenjsko-kognitivno terapijo itd.

Preprečevanje

Dokazov o učinkovitosti preventive je zelo malo. Metaanaliza iz leta 2016 je pokazala, da je telesna aktivnost sama ali skupaj z izobraževanjem učinkovita za preprečevanje bolečine v križu. Samo izobraževanje, pasovi za hrbet, vložki za čevlje in ergonomski programi verjetno niso učinkoviti (67).

Farmakološko zdravljenje

Lajšanje nespecifične bolečine v križu je simptomatsko. V akutni fazi so analgetiki podpora nefarmakološkemu zdravljenju za čimprejšnje izvajanje normalnih telesnih aktivnosti. Zdravljenje bolečine začnemo s peroralnimi enostavnimi analgetiki, kar pa je običajno le delno učinkovito. Skrbno

moramo pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z analgetiki, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravili.

Najbolj priporočena zdravila za lajšanje bolečine v križu so nesteroidni antirevmatiki (NSAR). Delimo jih na neselektivne (aspirin, ibuprofen, naproksen), ki zavirajo encim ciklooksigenazo (angl. *cyclooxygenase*, COX) 1 in 2 v enaki meri, in koksibe, ki bolj ali manj selektivno delujejo na COX2 (etorikoksib, celekoksib). Njihova analgetična učinkovitost in funkcionalno izboljšanje pri akutni in kronični obliki bolečine v križu sta boljša v primerjavi s placebom (68). NSAR izberemo glede na neželene učinke. Predpišemo jih v najnižjem še učinkovitem odmerku, za najkrajši možen čas, da v največji možni meri zmanjšamo njihove neželene učinke (69).

Kadar so NSAR kontraindicirani ali nimajo učinka, se lahko odločimo za metamizol. Centralno deluje direktno antinociceptivno na periakveduktalno sivino in aktivira descendente zaviralne poti v hrbtenjači, periferno pa zavira nastajanje prostaglandinov, ki sicer spodbujajo nociceptorje in povzročajo bolečino. Ima dober varnostni profil. Njegova uporaba je varna pri bolnikih s srčno-žilnimi obolenji, na antikoagulantnem zdravljenju in pri prisotnem tveganju za zaplete na prebavilih. Tudi pri bolnikih, pri katerih ni kontraindikacij za NSAR, teh zdravil ni priporočljivo jemati neprekinjeno dlje časa. Z metamizolom jih nadomestimo, ko je treba jemanje NSAR za nekaj časa prekiniti. V literaturi sicer poročajo o možnosti nastanka agranulocitoze, a je ta izredno redka (70).

Paracetamol ni nič bolj učinkovit kot placebo pri lajšanju akutne in kronične nespecifične bolečine v križu, tako glede bolečine kot funkcionalnosti (71).

Opioide redkeje uporabljamo pri zdravljenju nespecifične bolečine v križu, kadar z neopioidimi zdravili ne uspemo zadovoljivo lajšati bolečine. Delimo jih na šibke

(tramadol s paracetamolom ali brez) in močne opioide (72). Na začetku vedno predpišemo šibke opioide (tramadol s paracetamolom ali brez). V primeru neučinkovitega lajšanja bolečine lahko izjemoma, za krajši čas in le za zdravljenje akutne nespecifične bolečine v križu predpišemo močne opioide. Pri tem upoštevamo priporočila za lajšanje kronične nemaligne bolečine z opiodi (73). Uporaba opiodov (šibkih in močnih, skozi kožo ali usta) na kratko ali srednje dolgo obdobje (4 do 26 tednov) pomembno zmanjša močno bolečino (do 25 %), pa tudi onesposobljenost. Raziskave kažejo tudi, da okoli 50 % bolnikov s kronično bolečino v križu opiodov ne prenaša (72). Največ neželenih učinkov se pojavlja že pri kratkotrajni uporabi opiodov (slabost, vrtoglavica, zaprtje, bruhanje, zaspanost, suha usta) (68, 74).

Centralno delujoči mišični relaksanti kratkoročno zmanjšajo bolečino v križu glede na placebo po dveh do štirih in petih do sedmih dneh (75). Pri nas sta v uporabi tizanidin (Sirdalud) in baklofen (Lioresal).

Zdravljenje nevropatske bolečine

Za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine se uporabljajo antidepresivi in antiepileptiki: zaviralci kalcijevih kanalčkov (gabapentin, pregabalin) ter zaviralci natrijevih kanalčkov (karbamazepin, okskarbazepin). Uporaba tricikličnih antidepresivov (TCA) je dokazano učinkovita za zdravljenje bolečine v križu. Na delovanje analgetikov primarno vpliva preko zaviranja privzema serotonina in noradrenalina, zaviranja natrijevih kanalčkov in zaviralnih učinkov na receptorje za N-metil-D-aspartat (NMDA) (37). Amitriptilin je zdravilo izbora, če so v ospredju motnje spanja zaradi nevropatskih bolečin (76, 77). Poleg njih so za zdravljenje bolečine v križu učinkoviti tudi zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) (37). Najpogosteje uporabljamo duloksetin. Protibolečinski

učinek nastopi pred antidepresivnim. Lahko se pojavijo slabost, suha usta, glavobol, zaspanost (76, 77). Pregabalin in gabapentin delujeta na ionske kanalčke in zavirata spontano aktivnosti in pretirano vzdraženost v poškodovanem živcu. Uvajamo ju s postopnim dvigom odmerka. Pri obeh se lahko pojavijo omotica, somnolenca, slabost, bruhanje, zaspanost, glavobol, utrujenost in zelo redko levkopenija, ataksija ali zvišana telesna temperatura (76, 77). Gabapentin analgetsko deluje le na kronično bolečino z radikulopatijo (72). Analgetični učinek antidepresivov in antiepileptikov se pokaže šele po treh do štirih tednih, zato lahko v prvih tednih zdravljenja dodamo šibke opioidne analgetike, ki jih kasneje ukine. Če bolnik antidepresive in antiepileptike dobro prenaša, lahko pričakujemo, da bo po mesecu dni rednega jemanja teh zdravil bolečina manjša za 30 do 50 %. Če bolečine ne uspemo zmanjšati vsaj za 30 %, lahko ponovno razmislimo o predpisu šibkih opioidnih analgetikov. V tem primeru se moramo z bolnikom pogovoriti o njihovih možnih neželenih učinkih in o posledicah dolgotrajnega jemanja ter o pričakovanem le delnem zmanjšanju bolečine.

V zdravljenje nevropatske bolečine ne sodijo paracetamol, mišični relaksansi in drugi antidepresivi ter antiepileptiki (78).

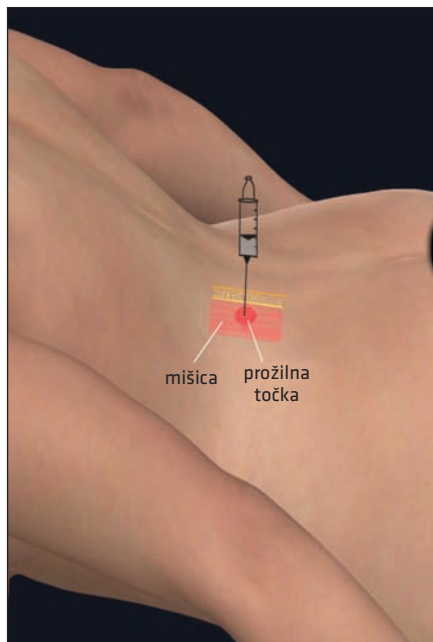
Invazivno zdravljenje

Interventne metode, ki se najpogosteje izvajajo na Oddelku za terapijo bolečine Kliničnega oddelka za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok (KOAIT) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, so blokade prožilnih točk, blokade mediane veje zadnje veje hrbtenjačnih živcev in živčnih korenin, denervacija oz. nevroлиза mediane veje zadnje veje hrbtenjačnega živca (radiofrekvenčna ablacija), pa tudi epiduralne blokade.

Blokada prožilnih točk je učinkovita pri simptomatskem zdravljenju aktivnih prožilnih točk (79). Inaktivira prožilne točke

in s tem ublaži bolečino. Običajno v ob prožilno točko vbrizgamo raztopino področnega anestetika s kortikosteroidom ali brez, opisujejo tudi učinkovitost diklofenaka in botulinum toksina tipa A (slika 2) (34, 80). Kontraindikacije za blokado prožilnih točk so hujše motnje v strjevanju krvi, lokalna ali sistemska okužba, alergija na področne anestetike, poškodba mišic ali strah pred iglami (79).

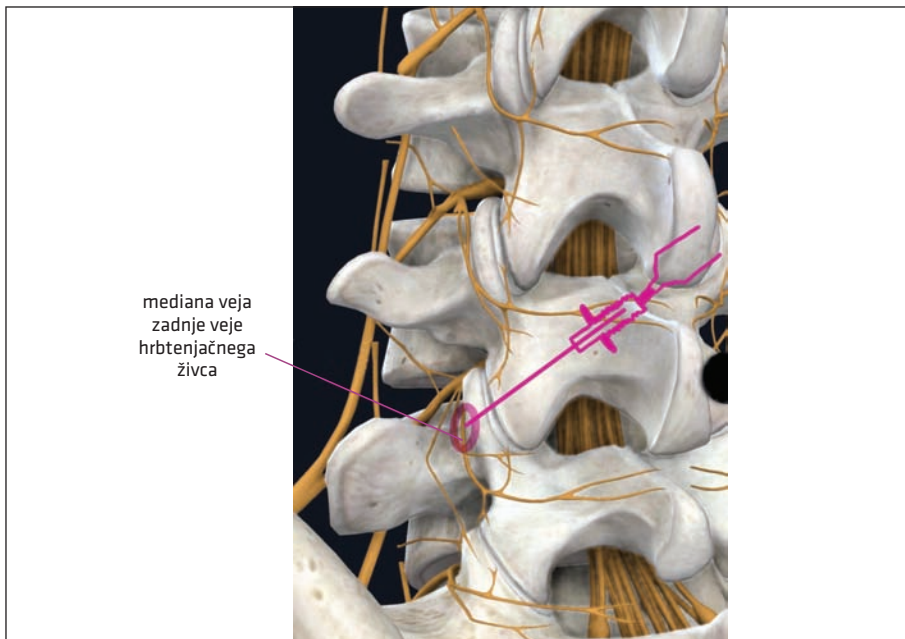
Diagnostične blokade malih sklepov hrbtenice so edini zanesljiv način za ugotavljanje, ali je bolečina v križu res posledica sprememb v malih sklepih hrbtenice, saj teh ne moremo vedno ugotoviti s kliničnim pregledom ali s slikovnimi preiskavami (81). Pri blokadi malih sklepov hrbtenice lahko damo področni anestetik ob mediano vejo zadnje veje hrbtenjačnega živca ali neposredno v sklep (sliki 3 in 4). Za kratkoročno in dolgoročno olajšanje bolečine je blokada mediane veje učinkovitejša, poleg tega pa je anatomsko tudi lažje dostopna in jo v klinični praksi pogosteje uporabljamo



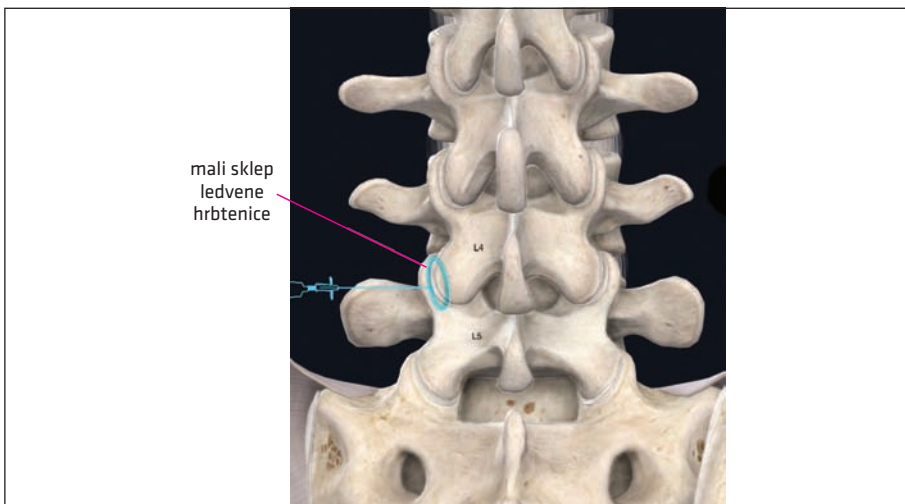
Slika 2. Blokada prožilnih točk.

(38). Blokado enega sklepa moramo zaradi dvojnega oživčenja malih sklepov hrbtenice izvesti na najmanj dveh višinah (82).

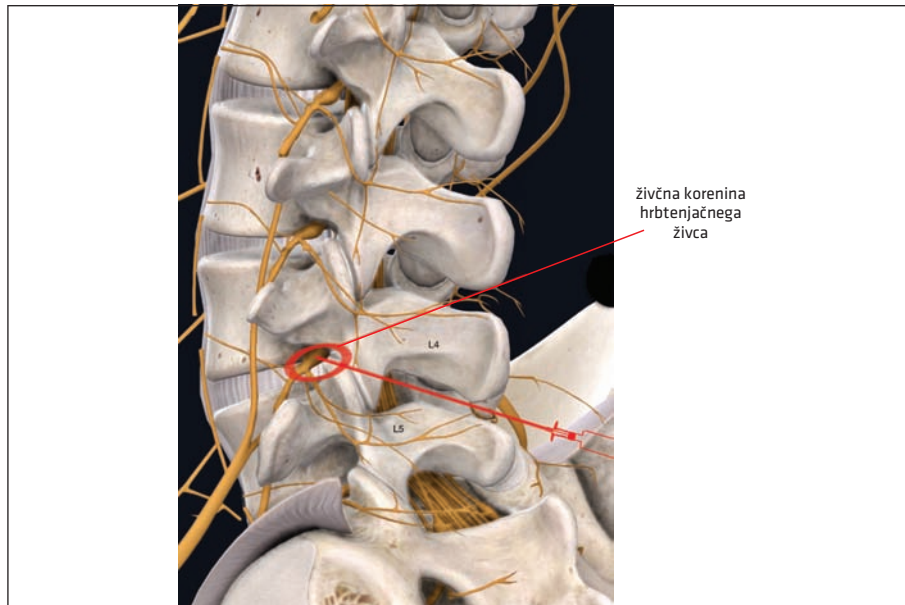
Za blokado živčnih korenin se odločimo takrat, ko gre za dokazano zoženje odprtin s klinično simptomatiko (slika 5).



Slika 3. Blokada mediane veje zadnje veje hrbtenjačnega živca ledvene hrbtenice.



Slika 4. Blokada malega sklepa ledvene hrbtenice. L4 – četrto ledveno vretenca, L5 – peto ledveno vretenca.



Slika 5. Blokada živčne korenine ledvene hrbtenice. L4 – četrto ledveno vretence, L5 – peto ledveno vretence.

Vbrizgamo področni anestetik (lidokain in/ali bupivakain) s kortikosteroidom ali brez. Dolgodelujoči kortikosteroidi imajo protivnetni in protiedematozni učinek, imunosupresivni učinek ter zaviralni učinek na živčni prenos v živčnih vlaknih tipa C. Ravno zaradi vnetnih mediatorjev, ki se kopičijo v malem sklepu hrbtenice in okoli njega kortikosteroidi povzročijo kratkodo srednjeročno zmanjšanje bolečine (28). Zapleti so lahko krvavitve (npr. hrbtenjačni oz. epiduralni hematomi), okužbe in vazovagalna sinkopa (83).

Nevroliza mediane veje zadnje veje hrbtenjačnega živca je primerna za bolnike, ki so po predhodni blokadi že občutili občutno olajšanje bolečine, ob predhodno neuspešnem konzervativnem zdravljenju (84). Živčna vlakna lahko uničimo fizikalno – s toploto (radiofrekvenčna ablacija) ali z mrazom (krionevroliza). Kemična metoda (z alkoholom ali fenolom) se za zdravljenje kronične bolečine ne uporablja več (38). Na Oddelku za terapijo bolečine na KOAIT v UKC Ljubljana izvajamo radio-

frekvenčno ablacijo. Cilj je izpostaviti živčne celice temperaturi nad 45 °C, kar povzroči nepopravljivo denaturacijo celic (85).

Epiduralne blokade so druga možnost zdravljenja radikularne bolečine ali stenoze hrbtenice, pri čemer apliciramo področni anestetik s kortikosteroidom ali brez v epiduralni prostor (51). Zanje se ne odločimo v primeru, ko je bolečina omejena samo na ledveno hrbtenico.

Ostale možne interventne metode zdravljenja bolečine v križu so operativno zdravljenje, stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače, izjemoma tudi globoka možganska stimulacija.

Nefarmakološki ukrepi

V protibolečinski ambulanti se bolečino v križu pogosto zdravi tudi z akupunkturo, hipnozo in transkutano električno nevrostimulacijo (TENS).

TENS je metoda, pri kateri so elektrode nameščene na kožo, z električnimi tokovi s primerno jakostjo stimuliramo periferne senzorne živce. Na ta način preko descen-

dentnih modulatornih poti ublažimo bolečino (86). Najpogosteje uporabimo visokofrekvenčno ali konvencionalno TENS, ki povzroči občutek mravljinčenja (frekvenca, višja od 80 Hz, širina pulza, manjša od 150 ms), ter nizkofrekvenčno TENS, ki sproži mišične trzljaje (frekvenca, nižja od 10 Hz, širina pulza, večja od 150 ms). Nizkofrekvenčna TENS naj bi bila povezana s počasnejšim pojavom in dlje časa trajajočo analgezijo (87). Gre za prenosno, praktično napravo. Bolnik si elektrode lahko namesti sam. Po nekaterih raziskavah zdravljenje s TENS pomembno ublaži bolečino v križu, predvsem kronično (88). Druge raziskave kažejo le kratkoročno funkcionalno izboljšanje (87, 89, 90).

Akupunktura je proces zdravljenja, ki vključuje vbadanje tankih igel v akupunkturne točke na površini telesa (večinoma na akupunkturnih kanalih, nekaj pa tudi izven kanalov), ki dajejo ob draženju zdravilni učinek. Delovanje akupunkturne točke predstavlja specifične fiziološke učinke, ki nastanejo kot posledica draženja te točke na kanalu (91). To naj bi spodbudilo nemoten pretok krvi in biopotenciala po kanalih in vodilo do specifičnih učinkov (92–94). Ti učinki so lokalni, distalni, organski in posebni. Vbadanje igel se izvaja na poseben način in povzroči posebno občutenje (bolečina, pekočina, elektrifikacija) na mestu vboda (ta občutek v tradicionalni kitajski medicini opisujejo kot *De-Qi*) (93). Ta občutek je lahko stopnjevan z električno ali ročno stimulacijo igle (93, 94). Akupunktura ima učinek na vse organske sisteme in je učinkovita nefarmakološka komplementarna metoda zdravljenja kronične bolečine (93, 95, 96). Protibolečinski učinek se pojavi z zakasnitvijo po odstranitvi igel, po več akupunkturnih terapijah v obdobju nekaj tednov pa učinki lahko trajajo več mesecev, tudi leto ali več po koncu zdravljenja (93, 95, 97).

Medicinska hipnoza je stanje zavesti z usmerjeno pozornostjo, zmanjšano zuna-

njo zavestnostjo in povečano sugestibilnostjo (98). Znanstvene raziskave potrjujejo, da je medicinska hipnoza učinkovito sredstvo pri lajšanju bolečine, tesnobe, psihosomatskih bolezni, disociativnih motenj in motenj vedenja (98–101).

Bolnika spodbujamo k uporabi nefarmakoloških ukrepov. Sem sodi redna telesna aktivnost, ki v manjši meri vodi do izboljšanja bolečine in funkcionalnosti (102). Učinkovita je tudi masaža, ki temelji na osnovi terapije z rokami. Zmanjšuje mišične krče in izboljša gibljivost sklepov. Za kratek čas je učinkovita predvsem pri izboljšanju subakutne in kronične bolečine v križu, a naj bi bili učinki majhni. Predvsem je učinkovita v kombinaciji s telesno aktivnostjo in/ali izobraževanjem (103, 104). Ostali nefarmakološki ukrepi so manipulacija hrbtenice, površinsko gretje s toploto, zdravljenje z laserjem, trakcija, kineziotaping in še nekatere druge oblike telesne aktivnosti, kot so joga, pilates in taj čí (75).

Pomemben del nefarmakološkega zdravljenja bolečine v križu je psihološka terapija (kognitivna-vedenjska terapija, napredujoče sproščanje, zmanjšanje stresa z metodo čujčnosti) (7). Kognitivna-vedenjska terapija se osredotoča na mehanizme spoprijemanja z bolečino, izboljša vedenje in razpoloženje. Z njo dosežemo kratkoročno izboljšanje bolečine in izboljšanje funkcionalne zmogljivosti. Pri metodi napredujočega sproščanja s sistematičnim napenjanjem in sproščanjem specifičnih mišičnih skupin bolnik doseže globoko sproščenost (37).

V literaturi so sicer opisane številne raziskave o zdravljenju nespecifične bolečine v križu, ni pa še bilo narejene raziskave, ki bi proučevala oz. primerjala zdravljenje z blokado prožilnih točk in rentgensko blokado. Tudi v slovenskem prostoru še ni bila izvedena raziskava, ki bi med seboj primerjala omenjeni tehniki.

ZAKLJUČEK

Bolečina v križu je pogosto stanje, ki vodi v zmanjšano funkcionalnost bolnikov. Zaradi daljšanja življenjske dobe se njena pojavnost povečuje. Pri preprečevanju nastanka bolečine sta ključna telesna aktivnost in izobraževanje. Če je vzrok za nastanek bolečine znan, naj bo zdravljenje vzročno.

Pri nespecifični bolečini, kjer vzroka ne odkrijemo, pa je zdravljenje simptomatsko. Kombinirajo se farmakološki in nefarmakološki ukrepi, po potrebi uporabimo tudi invazivne metode. Pri bolnikih s težko obvladljivo bolečino v križu je potreben interdisciplinaren pristop.

LITERATURA

1. Depalma MG. Red flags of low back pain. *J Am Acad Physician Assist.* 2020; 33 (8): 8–11.
2. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (3): 251–8.
3. Lambeek LC, van Tulder MW, Swinkels ICS, et al. The trend in total cost of back pain in the Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (13): 1050–8.
4. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA.* 1992; 268 (6): 760.
5. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (10): 1425–49.
6. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al. Imaging strategies for low-back pain: Systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2009; 373 (9662): 463–72.
7. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al. Prevention and treatment of low back pain: Evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet.* 2018; 391: 2368–79.
8. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science (1979).* 1977; 196: 4286.
9. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA.* 2010; 303 (13): 1295–302.
10. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, et al. Non-specific low back pain. *The Lancet.* 2012; 379: 482–91.
11. Menezes Costa LDC, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: A meta-analysis. *CMAJ.* 2012; 184 (11): E613–24.
12. Martin PR. *The Challenge of Pain*, rev. ed. Ronald Melzack & Patrick Wall London: Penguin, 1988, 335 pp. *Behaviour Change.* 1990.
13. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019; 160: 19–27.
14. McMahon SB, Koltzenburg Martin, MA ITracey, et al. *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* Anesthesia progress. 2013.
15. Snidvongs S, Taylor RS, Ahmad A, et al. Facet-joint injections for non-specific low back pain: A feasibility RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017; 21 (74): 1–130.
16. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016; 388 (10053): 1545–602.
17. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis and Rheum.* 2012; 64 (6): 2028–37.
18. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine Journal.* 2010; 10 (6): 514–29.
19. Panel P. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain. *Phys Ther.* 2001; 81 (10): 1641–74.
20. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: A guide for diagnosis and therapy. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1530.
21. Jaumard N, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *J Biomech Eng.* 2011; 133 (7): 0710101.
22. Glover JR. Arthrography of the joints of the lumbar vertebral arches. *Orthopedic Clinics of North America.* 1977; 8 (1): 37–42.
23. Pedersen HE, Blunck CF, Gardner E. The anatomy of lumbosacral posterior rami and meningeal branches of spinal nerve (sinu-vertebral nerves); with an experimental study of their functions. *J Bone Joint Surg Am.* 1956; 38-A (2): 377–91.
24. Bogduk N. *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine & Sacrum.* 4th ed: Lavoisier S.A.S; 2005. p. 29–36.
25. Bogduk N, Tynan W, Wilson AS. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs. *J Anat.* 1981; 132 (Pt 1): 39–56.
26. Bogduk N, Wilson AS, Tynan W. The human lumbar dorsal rami. *J Anat.* 1982; 134 (Pt 2): 383–97.
27. Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983; 8 (3): 286–93.
28. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology.* 2007; 106 (3): 591–614.

29. Bergman JJ. Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Volume 1: Upper Half of Body. Second edition. J Am Board Fam Med. 1999; 12 (5).
30. Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil. 1996; 77 (11): 1161-6.
31. Han SC, Harrison P. Myofascial pain syndrome and trigger-point management. Reg Anesth. 1997; 22 (1): 89-101.
32. Hopwood MB, Abram SE. Factors associated with failure of trigger point injections. Clinical Journal of Pain. 1994; 10 (3): 227-34.
33. Ling FW, Slocumb JC. Use of trigger point injections in chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am. 1993; 20 (4): 809-15.
34. Simons DG. Travell and Simons' Myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual. Travell and Simons' Myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual. 2004; 14: 94-173.
35. Vlaeyen JWS, Crombez G. Behavioral conceptualization and treatment of chronic pain. Annu Rev Clin Psychol. 2020; 16: 187-212.
36. Melzack R, Casey K. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: The Skin Senses. Kenshalo DR, ed. Springfield, IL: CC Thomas; 1968. p. 423-43.
37. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive review: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Curr Pain Headache Rep. 2019; 23 (3): 23.
38. Perolat R, Kastler A, Nicot B, et al. Facet joint syndrome: From diagnosis to interventional management. Insights Imaging. 2018; 9 (5): 773-89.
39. Partanen J, Ojala TA, Arokoski JPA. Myofascial syndrome and pain: A neurophysiological approach. Pathophysiology. 2010; 17 (1): 19-28.
40. Simons DG. New views of myofascial trigger points: Etiology and diagnosis. Arch Phys Med Rehabil. 2008; 89 (1): 157-9.
41. Lucas N, Macaskill P, Irwig L, et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points. Clin J Pain. 2009; 25 (1): 80-9.
42. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, et al. Myofascial pain syndromes and their evaluation. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25 (2): 185-98.
43. Kalichman L, Hunter DJ. Lumbar facet joint osteoarthritis: A review. Semin Arthritis Rheum. 2007; 37 (2): 69-89.
44. Bogduk N. Evidence-informed management of chronic low back pain with facet injections and radiofrequency neurotomy. Spine. 2008; 8 (1): 56-64.
45. Park WM, Kim K, Kim YH. Effects of degenerated intervertebral discs on intersegmental rotations, intradiscal pressures, and facet joint forces of the whole lumbar spine. Comput Biol Med. 2013; 43 (9): 1234-40.
46. Comer C, Conaghan PG. Tackling persistent low back pain in primary care. Practitioner. 2009; 253 (1721): 32-4.
47. Aprill C, Bogduk N. High-intensity zone: A diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging. Br J Radiol. 1992; 65 (773): 361-9.
48. Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita HT, et al. Lumbar facet pain: Biomechanics, neuroanatomy and neurophysiology. J Biomech. 1996; 29 (9): 1117-29.
49. Kalichman L, Hunter DJ. Diagnosis and conservative management of degenerative lumbar spondylolisthesis. Eur Spine J. 2008; 17 (3): 327-35.
50. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: From guidelines to clinical practice. Pain Ther. 2017; 6 (Suppl 1): 35-42.
51. Koc Z, Ozcakil S, Sivrioglu K, et al. Effectiveness of physical therapy and epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis. Spine. 2009; 34 (10): 985-9.
52. Bischoff RJ, Rodriguez RP, Gupta K, et al. A comparison of computed tomography-myelography, magnetic resonance imaging, and myelography in the diagnosis of herniated nucleus pulposus and spinal stenosis. J Spinal Disord. 1993; 6 (4): 289-95.
53. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral Radiculopathy. Neurol Clin. 2007; 25 (2): 387-405.
54. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. The Lancet. 2021; 397 (10289): 2098-110.
55. Popkirov S, Enax-Krumova EK, Mainka T, et al. Functional pain disorders – More than nociceptive pain. NeuroRehabilitation. 2020; 47 (3): 343-53.
56. Takeyachi Y, Konno SI, Otani K, et al. Correlation of low back pain with functional status, general health perception, social participation, subjective happiness, and patient satisfaction. Spine. 2003; 28 (13): 1461-6.

57. Yoshida K, Sekiguchi M, Otani K, et al. A validation study of the Brief Scale for Psychiatric problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) for patients with chronic low back pain (verification of reliability, validity, and reproducibility). *J Orthop Sci.* 2011; 16 (1): 7–12.
58. Konno Sichi, Sekiguchi M. Association between brain and low back pain. *J Orthop Sci.* 2018; 23 (1): 3–7.
59. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci.* 2011; 31 (20): 7540–50.
60. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: A ratio measure? *Pain Practice.* 2003; 3 (4): 310–6.
61. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, et al. The visual analog scale for pain: Clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2001; 95 (6): 1356–61.
62. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3: European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006; 15 (Suppl 2): S169–91.
63. Kehr P, Graftiaux AG, Todd JA, et al. Physical examination of the spine. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018; 28 (3).
64. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, et al. Evaluation of the relative contributions of various structures in chronic low back pain. *Pain Physician.* 2001; 4 (4): 308–16.
65. Rubinstein SM, van Tulder M. A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22 (3): 471–82.
66. Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: Prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine Journal.* 2010; 10 (3): 200–8.
67. Steffens D, Maher CG, Pereira LSM, et al. Prevention of low back pain a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 176 (2): 199–208.
68. Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2 (2): CD012087.
69. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Interventions available over the counter and advice for acute low back pain: Systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2014; 15 (1): 2–15.
70. Wertli MM, Flury JS, Streit S, et al. Efficacy of metamizole versus ibuprofen and a short educational intervention versus standard care in acute and subacute low back pain: A study protocol of a randomised, multicentre, factorial trial (EMISI trial). *BMJ Open.* 2021; 11 (10): e048531.
71. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015; 350: h1225.
72. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Clinical guidelines diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American. *Ann Intern Med.* 2014; 147 (7): 478–91.
73. Krčevski-Škvarč N, Godec M, Cesar-Komar M, et al. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. *Zdrav Vestn.* 2007; 76 (6): 381–7.
74. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2003 (2): CD004252.
75. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166 (7): 1–29.
76. Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, et al. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: A systematic review of the literature. *Pain Medicine.* 2013; 14 (11): 1681–8.
77. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2018; 32 (1): 276–87.
78. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings.* 2010; 85 (Suppl 3): 3–14.
79. Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2002; 65 (4): 653–60.
80. Fischer AA. New approaches in treatment of myofascial pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1997; 8 (1): 153–69.
81. Falco FJE, Manchikanti L, Datta S, et al. An update of the systematic assessment of the diagnostic accuracy of lumbar facet joint nerve blocks. *Pain Physician.* 2012; 15 (6): E869–907.
82. Manchikanti L, Manchikanti KN, Manchukonda R, et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in the management of chronic low back pain: Preliminary report of a randomized, double-blind controlled trial: Clinical trial NCT00355914. *Pain Physician.* 2007; 10 (3): 425–40.

83. Velickovic M, Ballhouse TM. Delayed onset of a spinal epidural hematoma after facet joint injection. *SAGE Open Med Case Rep.* 2016; 4: 2050313X16675258.
84. Windsor RE, King FJ, Roman SJ, et al. Electrical stimulation induced lumbar medial branch referral patterns. *Pain Physician.* 2002; 5 (4): 347–53.
85. Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, et al. Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophysial joint pain. *Spine.* 2000; 25 (10): 1270–7.
86. Binny J, Joshua Wong NL, Garga S, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for acute low back pain: Systematic review. *Scand J Pain.* 2019; 19 (2): 225–33.
87. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 2008 (4): CD003008.
88. Jauregui JJ, Cherian JJ, Gwam CU, et al. A meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Surg Technol Int.* 2016; 28: 296–302.
89. Bertalanffy A, Kober A, Bertalanffy P, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces acute low back pain during emergency transport. *Acad Emerg Med.* 2005; 12 (7): 607–11.
90. Wu LC, Weng PW, Chen CH, et al. Literature review and meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating chronic back pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43 (4): 425–33.
91. Rožman P, Osojnik J. Tradicionalna kitajska medicina in akupunktura – 1. del. Ljubljana: Slovensko društvo za orientalno medicino; 1993.
92. Zhang WB, Wang GJ, Fuxe K. Classic and modern meridian studies: A review of low hydraulic resistance channels along meridians and their relevance for therapeutic effects in traditional Chinese medicine. *Evid Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015; 2015: 410979.
93. Hall A, Copey B, Richmond H, et al. Effectiveness of tai chi for chronic musculoskeletal pain conditions: Updated systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy.* 2017; 97 (2): 227–38.
94. Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ (Online).* 2017; 357: j1805.
95. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85 (4): 355–75.
96. Macpherson H, Vertosick EA, Foster NE, et al. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: A meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain.* 2017; 158 (5): 784–93.
97. Cabýoglu MT, Ergene N, Tan U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *Int J Neurosci.* 2006; 116 (2): 115–25.
98. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, et al. Advancing research and practice: The revised APA Division 30 definition of hypnosis. *Am J Clin Hypn.* 2015; 57 (4): 378–85.
99. Faymonville ME, Mambourg PH, Joris J, et al. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: A prospective randomized study. *Pain.* 1997; 73 (3): 361–7.
100. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35 (1): 6–24.
101. Schnur JB, Bovbjerg DH, David D, et al. Hypnosis decreases presurgical distress in excisional breast biopsy patients. *Anesth Analg.* 2008; 106 (2): 440–4.
102. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (7): 492–504.
103. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2015 (9): CD001929.
104. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *The Lancet.* 2021; 398 (10294): 78–92.

Patricija Tomše¹, Valerija Balkovec²

Porfirija kutanea tarda: analiza bolnikov, zdravljenih v Splošni bolnišnici Novo Mesto v letih 1992–2022

Porphyria Cutanea Tarda: An Analysis of Patients Treated at the Novo Mesto General Hospital in the 1992–2022 Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: porfirija kutanea tarda, sprožilni dejavniki, spremljanje bolnikov, hemokromatoza, klorokin, flebotomija

Porfirije so redke bolezni, ki so posledica zmanjšane aktivnosti posameznih encimov v verigi izgradnje hema. Najpogostejša med njimi je porfirija kutanea tarda. Gre za kronično jetrno porfirijo, pri kateri je okvarjen encim uroporfirinogen dekarboksilaza, kar povzroči kopičenje porfirinov v različnih organih, zlasti v jetrih in koži. Na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, opazimo v začetku poteka bolezni mehurje, kasneje hiperpigmentacije in včasih tudi brazgotine. Prizadetost jeter se kaže na različne načine, lahko asimptomatska le s povišanimi jetrnimi testi, sega pa vse do jetroceličnega karcinoma. Povprečna starost ob nastopu simptomov je 50 let. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških. Za pojav kliničnih simptomov so poleg delnega pomanjkanja uroporfirinogen dekarboksilaze potrebni dodatni sprožilni dejavniki. Najpomembnejši dejavnik je izpostavitve ultravijoličnim žarkom. Ostali dejavniki vključujejo zvišano raven železa v serumu, zlorabo alkohola in nikotina, okužbo z virusom hepatitisa C, mutacije v genu za hemokromatozo, uživanje hormonske kontracepcije, zastrupitev in okužbo s HIV. Zdravljenje vključuje zaščito pred soncem, preprečevanje dejavnikov tveganja, flebotomijo in sistemsko zdravljenje z nizkimi odmerki antimalarikov. Po doseženi remisiji ostaja možnost ponovitve, zlasti če dejavniki tveganja niso ustrezno nadzorovani.

ABSTRACT

KEY WORDS: porphyria cutanea tarda, triggering factors, patient monitoring, hemochromatosis, chloroquine, phlebotomy

Porphyrias are rare diseases resulting from the reduced activity of individual enzymes in the heme synthesis chain. The most common one is porphyria cutanea tarda. It is a chronic hepatic porphyria in which the enzyme uroporphyrinogen decarboxylase is defective, which causes the accumulation of porphyrins in various organs, especially in the liver

¹ Patricija Tomše, dr. med., Oddelek za dermatovenerologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; patricija.tomse@gmail.com

² Prim. mag. Valerija Balkovec, dr. med., Oddelek za dermatovenerologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

and skin. Blisters, later hyperpigmentation, and sometimes scars are observed on areas of the skin that are exposed to the sun. Liver involvement can be manifested in different ways, from asymptomatic only presenting with elevated liver tests to hepatocellular carcinoma. The average age at the onset of symptoms is 50 years; it occurs slightly more often in men. For clinical symptoms to appear, triggering factors are required, in addition to a partial deficiency of the uroporphyrinogen decarboxylase. The most important factor is exposure to ultraviolet rays. Other factors include elevated serum iron levels, alcohol and nicotine abuse, hepatitis C virus infection, mutations in the hemochromatosis gene, the use of hormonal contraception, poisoning, and HIV infection. Therapy includes sun protection, the prevention of risk factors, phlebotomy, and systemic treatment with low-dose antimalarials. After achieving remission, the possibility of recurrence remains, especially if risk factors are not adequately controlled.

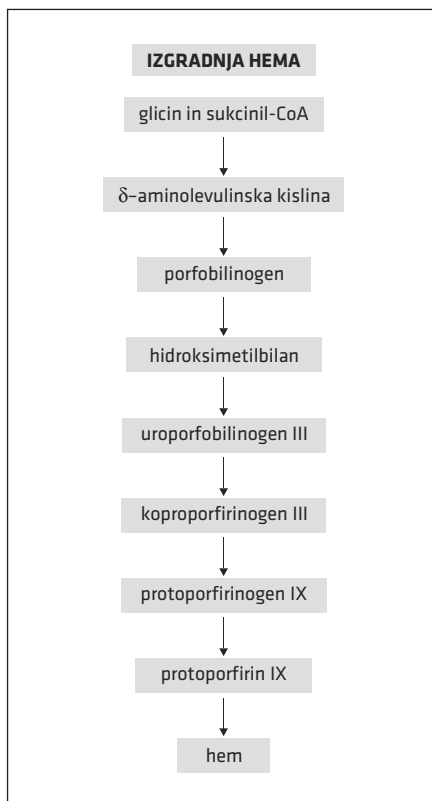
UVOD

Porfirije so raznovrstna skupina prirojenih ali pridobljenih bolezni, za katere je značilno bolezensko kopičenje različnih porfirinov in njihovih predstopenj v tkivih in telesnih tekočinah. Prizadeti so predvsem koža in jetra, lahko pa tudi kri, živčevje ter drugi organi (1). Do porfirije pride zaradi nepravilnosti v izgradnji hema, kjer so porfirini pomembni gradniki, hem pa je poglobitna sestavina hemoglobina, mioglobina, citokromov dihalne verige in citokroma P450 (slika 1) (2, 3).

Podedovane ali pridobljene napake v delovanju encimov, ki sodelujejo pri izgradnji hema, povzročajo njihovo neučinkovitost ter kopičenje porfirinov in njihovih predstopenj. Zaradi zmanjšane encimske aktivnosti uroporfirinogen dekarboksilaze (UROD) se kopičijo uroporfirini, predvsem nefiziološki izomer I (1).

Porfirija kutanea tarda (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) je najpogostejša porfirija. Znana je pod različnimi imeni, npr. simptomatska porfirija, idiosinkratična porfirija, kemična porfirija ali pridobljena jetrna porfirija. PCT je leta 1937 poimenoval Waldenström, da bi poudaril prevladujočo kožno simptomatiko in razmeroma pozen pojav bolezni. Predhodno ime za PCT je bilo kronična hematoporfirija. Tako jo je poimenoval Günther leta 1911 (4).

PCT je kronična jetrna porfirija, pri kateri okvarjen encim UROD povzroči kopičenje uroporfirinov v jetrih in v koži, kar



Slika 1. Stopenjski prikaz izgradnje hema. CoA - koencim A (angl. *coenzyme A*).

se klinično kaže z njuno prizadetostjo. Pri 20 % bolnikov je dedna (tipa 2) in se deduje avtosomno dominantno. V večini se pojavlja sporadično (tipa 1) (1, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Bolezen se pokaže praviloma le pri odraslih ljudeh. Povprečna starost ob izbruhu je 50 let. Pri nekaterih bolnikih z mutacijami UROD ali dednimi mutacijami gena *HFE* (angl. *human homeostatic iron regulator protein*), ki povzročajo hemokromatozo, opazimo zgodnejši pojav. Nekoliko pogosteje se pojavi pri moških. V Sloveniji nimamo sistematične ocene stanja bolezni.

O boleznih sicer poročajo po vsem svetu. Prevalenca v ZDA je 1 na 25.000 (7). Na Češkem in Slovaškem je bila prevalenca simptomatske bolezni ocenjena na 1 na 5.000 (4). Norveški center za porfirijo (The Norwegian Porphyria Centre, NAPOS) je v Evropi ocenil prevalenco PCT na 1 na 10.000 (7, 8). PCT ima torej kot najpogostejša vrsta porfirije po vsem svetu incidenco približno 40 novih diagnoz na milijon ljudi na leto (9).

ETIOLOGIJA

PCT se pojavi pri bolnikih z zmanjšano ali odsotno encimsko aktivnostjo UROD, kar vodi do kopičenja karboksiliranih porfirinogenov, kot je uroporfirinogen. Slednji se oksidirajo v ustrezne porfirine, uroporfirin in heptakarboksil porfirine. Kopičenje teh strupenih spojin v različnih organih, zlasti v jetrih in koži, vodi do kliničnih znakov, ki jih opazimo pri bolnikih, ko je aktivnost UROD nižja od 20 % (6, 8).

Pri PCT tipa 1 so ravni encima UROD normalne z zmanjšano aktivnostjo, omejeno na jetra, verjetno zaradi zaviralca UROD in dejavnikov občutljivosti. Pri tipu 2 gre za zmanjšanje encimske aktivnosti v vseh celicah za 50 %. Ker le 20-% aktivnost encima UROD zadostuje za vzdrževanje fiziološkega delovanja, je za izražanje simptomov potrebna prisotnost okoljskih dejavnikov ali

zaviralec UROD. To pojasnjuje, zakaj je večina nosilcev genov za mutacijo UROD asimptomatskih (6, 8).

Bolezen običajno sprožijo t. i. porfirinogene snovi (npr. alkohol, estrogeni), zastrupitve s polikloriranimi ciklični ogljikovodiki (npr. heksaklorobenzen), ultravijolično (UV) sevanje in drugo, kar sproži zmanjšano delovanje encima UROD (1, 7, 9, 10).

Alkohol

Približno 80 do 90 % bolnikov s PCT ima zgodovino prekomernega uživanja alkohola. Uživanje alkohola poslabša PCT z zaviranjem porfobilinogen sintaze, UROD, koproporfirinogen oksidaze in ferokelataze. Hkrati pa poveča aktivnost δ -aminolevulininska kislina sintaze in porfobilinogen deaminaze, ki so glavni encimi, katerih aktivnost določa hitrost celotne presnovne poti hema. To vodi v kopičenje fotoaktivnih spojin porfirinov, ki povzročijo, da koža postane fotosenzitivna. Kronični uživalci alkohola imajo zavrto eritropoezo in povečano vsrkavanje železa, kar še poslabša že tako visoke vrednosti železa v telesu, ki so posledica PCT (8, 10).

Železo

Bolniki s PCT imajo povišane vrednosti železa (ter posledično povišane vrednosti feritina) v serumu zaradi okvare hepcidina ali zaradi dedne hemokromatoze, povzročene z mutacijo gena *HFE*. Skoraj vsi imajo višek jetrnega železa, višek železa v serumu pa ima približno 50 % bolnikov (10).

Hemokromatoza

Hemokromatoza je avtosomno recesivna dedna motnja v presnovi železa, pri kateri gre za povečano vsrkavanje s kopičenjem železa v tkivih ob sicer normalni prehrani. Železo se zaradi mutacije gena *HFE* prekomerno vsrkava iz črevesja in kopiči v parenhimskih organih, vključujoč jetra. Bolnike s PCT bi morali pregledati za mutacije gena *HFE*, saj je dedna hemokromatoza lahko osnovni vzrok bolezni (10).

Estrogeni

Povečana uporaba estrogenov v kontraceptivih, pri hormonskem nadomeščanju pri pomenopavzalnih ženskah in pri hormonskem zdravljenju za moške s karcinomom prostate je bila povezana z izražanjem PCT. Mehanizem, s katerim estrogeni povečajo dovzetnost za PCT, ni jasen (4, 10).

Heksaklorobenzen

Vpliv heksaklorobenzena na nastanek PCT je bil odkrit leta 1950, ko so ga v Turčiji uporabili za konzerviranje pšeničnih semen. Po uživanju semen so ljudje dobili kožne simptome, značilne za PCT (od tod ime kemična porfirija). Kasneje so ugotovili, da heksaklorobenzen zavira UROD, kar povzroči kopičenje uroporfirinov v jetrih (8, 10).

Virus hepatitis C

Bolniki z virusom hepatitis C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) hitreje razvijejo PCT kot tisti brez. Povezava je preko mutacije gena *HFE*. Okužba s HCV lahko povzroči klinične značilnosti PCT tudi z ustvarjanjem reaktivnih kisikovih spojin, ki znižajo vrednosti hepcidina, kar povzroči višek železa. HCV je povezan z obema tipoma PCT. V Južni Evropi je prevalenca HCV-pozitivnih bolnikov s PCT 70 do 90 %, v Severni Evropi, Avstraliji in Angliji pa le 20 %. Najboljša izbira zdravljenja za takšne bolnike je flebotomija, ki tudi zmanjša tveganje za nastanek jetrnoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) (10).

Sladkorna bolezen

Dolgotrajno povišane ravni feritina so samostojen dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni pri bolnikih s PCT. Pri bolnikih, zdravljenih s klorokinom, so opažali znižanje nivoja serumske glukoze (10).

Virus humane imunske pomanjkljivosti

13 % bolnikov s PCT poroča o okužbi s HIV. Učinek HIV na PCT naj bi bil posledica večje

incidence sočasne okužbe s HCV pri teh bolnikih. HIV je mogoče odkriti v tekočini v mehurjih bolnikov s HIV in PCT (8).

Na nastanek PCT vplivata tudi kajenje in Sjögrenov sindrom. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z drugimi jetrnimi boleznimi (4, 10).

KLINIČNA SLIKA

Značilna je preobčutljivost kože na UV-žarke in vidno svetlobo. Na predelih, ki so izpostavljeni sončnim žarkom (obraz, tilnik, hrbtišče rok in podlakti), je koža hiperpigmentirana in krhka ter zelo občutljiva na mehanične poškodbe (slika 2). Kožne spremembe nastanejo že ob manjših poškodbah in včasih se lahko okužijo, kar povzroči močno bolečino ter vnetje. Opazimo vodene ali krvave mehurčke (vezikule), erozije, kraste ter depigmentirane ali hiperpigmentirane brazgotine, včasih tudi milije (bunčice, ki nastanejo zaradi zapore izvodila žlez znojnic) na soncu izpostavljenih predelih. Koža je aktinično poškodovana z izraženo aktinično elastoza obraza. Na licih, sencih, prsih in drugje opazimo prekomerno poraščenost (hipertrichoza), ki se pojavi pri več kot 80 % bolnikov (slika 3). Značilne bule se najpogosteje pojavijo na hrbtišču rok, lahko pa tudi po obrazu, nogah in stopalih kot zapoznena fotosenzitivnost, zato jih večina bolnikov ne povezuje z izpostavljenostjo soncu. Pojavijo se pri okoli 80 % žensk in 50 % moških s PCT. Ko počijo, za njimi ostanejo atrofični predeli z brazgotino (1, 5, 8–10).

Redko lahko pride do sklerodermičnih sprememb, tj. voščenenih rumeno belih plakov, ki spominjajo na morfeo. Predvsem v področju okoli oči se lahko razvijejo vijolično rdeče sufuzije. Brazgotinska alopecija je tudi eden izmed znakov PCT, in sicer se pojavijo belo rumeni sklerotični plaki z ugreznjeno brazgotino, kar lahko povzroči razpršeno izpadanje las. Pri 27 % žensk je simptom PCT še srbečica na delih telesa, izpostavljenih soncu. Pri ženskah je



Slika 2. Kožne spremembe, značilne za porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT), na sončni svetlobi izpostavljenih predelih kože (hrbtišče rok).



Slika 3. Prekomerna poraščenost (hipertrichoza) na bradi bolnice s porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT).

mogoče opaziti nevirilizirajočo vrsto prekomerne poraščenosti okoli lic, senc in podlakti. V nekaterih primerih je to edina fizična izražena bolezen (8, 10).

V večini primerov PCT opazimo na UZ nenormalnosti jeter, verjetno zaradi izrazitega kopičenja porfirina v jetrnih celicah. Jetra so praviloma nekoliko povečana. Napredovala jetrna bolezen ob pojavu bolezenske je neobičajna, vendar jo lahko opazimo pri starejših bolnikih s ponavljajočo se boleznijo. Bolniki s PCT imajo povečano dolgoročno tveganje za cirozo in HCC. To tveganje lahko ostane tudi po zdravljenju (1, 4).

DIAGNOSTIKA

Za bolezen je značilna klinična slika pojavnosti sprememb na koži v poletnem času. Diagnozo potrdimo z zvišanimi vrednostmi uroporfirinov v urinu. Vzorec urina bolnikov s PCT se pri osvetlitvi z Woodovo svetilko obarva fluorescentno rožnato. Na naravni svetlobi pa po nekaj urah spremeni barvo v rdeče rjavo (1, 10).

Približno 10 % bolnikov ima sladkorno bolezen, njihovo splošno zdravstveno sta-

nje pa ni posebej spremenjeno. V urinu so velike količine uroporfirinov in manj povečane količine koproporfirinov. Urin je rožnato rjave barve. V krvnem serumu so povišane količine železa s posledično povišanimi vrednostmi feritina, zmanjšanimi albumini in zvečane količine globulinov. Encimski jetrni testi so praviloma patološki. Aktivnost UROD je znižana v eritrocitih in jetrnih celicah (1, 5).

Bolnikova osebna in družinska anamneza sta pomembni predvsem za prepoznavanje sprožilcev bolezenske ter izključitev dednih vzrokov (4).

Porfirine lahko določamo tudi v eritrocitih in blatu, kar je lahko predvsem koristno pri bolnikih na hemodializi, saj le-ti izločajo skoraj nič ali minimalno količino urina. V tabeli 1 je predstavljen vzorec kopičenja porfirinov, značilen za PCT (8).

Biopsija kože za diagnozo PCT ni potrebna. Pomaga lahko le pri izključitvi nekaterih drugih kožnih bolezenske oz. drugih vrst kožnih porfirij (4, 8).

Histopatološke spremembe, prikazane v tabeli 2, so predvsem v pomoč za izključi-

Tabela 1. Vzorec kopičenja porfirinov, značilen za porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) (8). ↑ – zvišana vrednost.

Urin	↑ uroporfirin, ↑ koproporfirin, normalen porfobilinogen, normalna δ-aminolevulinska kislina
Blato	↑ uroporfirin, ↑ izokoproporfirin, ↑ protoporfirin
Rdeče krvne celice	normalni uroporfirin, koproporfirin in porfobilinogen
Plazma	↑ uroporfirin

Tabela 2. Histopatološke spremembe kože in jeter pri porfiriji kutanei tardi (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) (8). PAS – histokemijska reakcija z uporabo periodove kisline in Schiffovega reagenta (angl. *periodic acid Schiff reaction*), UV – ultravijolično.

Histopatološki izvid kože	Vidne so subepidermalne bule in debele hialinizirane krvne žile v zgornjem dermisu. Gosenična telesca (angl. <i>caterpillar bodies</i>) so linearne kroglice, ki se obarvajo PAS-pozitivno, in so prisotna na vrhu mehurjev ter predstavljajo razpadajoče keratinocite in sestavine bazalne membrane. Možna je tudi prisotnost dermalne skleroze, ki je lahko histološko enaka sklerodermiji.
Biopsija jeter	Skupaj s portalnim vnetjem in periportalno siderozo je mogoče opaziti žariščno steatozo in lobularno nekrozo z makrofagi, polnimi pigmenta. Kopičenje porfirinov lahko dokažemo z rdečo avtofluorescenco ob izpostavitvi UV-svetlobi. Acikularni oz. dvolomni igličasti citoplazemski vključki so značilni za porfirijo kutaneo tardo in predstavljajo kopičenje uroporfirina.

tev drugih buloznih dermatoz in za samo diagnozo niso nujne (8).

Ob sumu na PCT je potrebna razširjena laboratorijska diagnostika (11):

- celotna krvna slika,
- raven feritina v serumu, železo, sečnina in kreatinin v serumu (za oceno delovanja ledvic),
- proteinogram,
- hepatogram s koagulogramom, vključno s serumskim bilirubinom, alkalno fosfatazo, transaminazami, albuminom in protrombinskim časom,
- določitev vrednosti porfirinov (v urinu, plazmi ali blatu),
- testiranje na HCV ter HIV,
- genetsko testiranje ob sumu na družinsko obliko PCT,
- radiološke preiskave jeter (UZ trebuha),
- presejanje za HCC po 50. letu starosti ali pri vseh bolnikih z napredovalo jetrno fibrozo ali cirozo (UZ jeter, določitev vrednosti α -fetoproteina v serumu ipd.) in
- po postavitvi diagnoze se priporoča dvakrat letno spremljanje laboratorijskih testov (celotna krvna slika, feritin, železo, sečnina, kreatinin, hepatogram z določitvijo vrednosti uroporfirinov) ter nadaljevanje z letnimi nadzornimi UZ-pregledi trebuha.

Diferencialna diagnoza, druge vrste porfirij

V diferencialni diagnozi moramo pomisliti na avtoimunske bulozne dermatoze, bulozno epidermolizo, bulozne oblike impetiga, bulozno obliko fotosenzitivne reakcije na rastline ali druge snovi, fotosenzitivne reakcije na zdravila in na psevdoporfirijo. Naštete bolezni, čeprav so klinično podobne PCT, ne bodo povzročile zvišanja porfirinov in jih je zato mogoče razlikovati od PCT z laboratorijskimi preiskavami (1, 8, 12).

PCT moramo ločiti od ostalih vrst porfirij. Porfirije lahko delimo glede na prevladujoče simptome na akutne in kronične. Prve se kažejo kot ponavljajoči se napadi

bolečin v trebuhu, nevrološki in psihični simptomi. Mednje spadajo akutna ponavljajoča se porfirija, variegatna porfirija in dedna koproporfirija (1, 3). Za kronične porfirije je značilna predvsem kožna prizadetost zaradi preobčutljivosti na UV-svetlobo. Mednje spadata PCT in eritropoetična protoporfirija. Glede na mesto kopičenja porfirinov jih lahko delimo tudi na eritropoetične in jetrne. Motnje v presnovi porfirinov pa lahko sprožijo tudi zastrupitve s svincem ali heksaklorobenzenom (1).

Včasih podobne kožne spremembe vidimo pri dializnih bolnikih in osebah, ki redno uživajo diuretik furosemid, nesteroidna protivnetna zdravila ali tetracikline, vendar porfirini pri njih niso povišani (5).

Zvišanje porfirinov (tako v urinu kot v eritrocitih ali blatu) opazimo tudi pri boleznih jeter in napredovali ledvični bolezni, vendar pri slednjih ne bo značilnih kožnih izraženosti, ki jih opazimo pri bolnikih s PCT (8, 13).

ZDRAVLJENJE

Bolniku je treba pojasniti vpliv UV-žarkov na potek bolezni. Porfirini se aktivirajo z absorpcijo UV-A in vidnih žarkov, kar v končnem procesu privede do fotoposkodbe medceličnih struktur in posledičnega nastanka mehurjev. Zato je zelo pomembna ustrežna zaščita pred sončno svetlobo. Ta vključuje oblačila, ki pokrivajo roke in noge, ter klobuke s širokimi kraji, neprepustne za svetlobo. Za lokalno zaščito so primerne le mineralne kreme za sončenje. Bolniki se morajo izogibati alkoholu in nikotinu, vsako medicinsko uporabo hormonov pa je treba kritično pregledati (12). Svetuje se jetrna dieta, pri kateri je odsvetovana mastna, pikantna, začinjena hrana, zelo sladke sladice, večje količine svežega sadja, ocvrte jedi, mleko in mlečni izdelki (5). Priporočljiva je zgodnja vključitev gastroenterologa v zdravljenje bolezni, saj je PCT tudi bolezen jeter in številni dejavniki tveganja vplivajo na jetra (11).

Vsi bolniki s PCT, ki imajo aktivne kožne spremembe, morajo poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja prejeti primarno zdravljenje za PCT. Na izbiro imamo dve glavni možnosti, in sicer ponavljajočo flebotomijo in/ali nizek odmerek anti-malarika (npr. hidroksiklorokina), ki veljata za učinkovito primarno zdravljenje PCT ter skoraj vedno povzročita popolno remisijo. Obe zdravljenji sta enako učinkoviti in varni. Izkazalo se je, da katero koli izmed teh zdravljenj povzroči hitrejšo izboljšanje kot samo odstranitev dejavnikov tveganja. Če ima bolnik poleg PCT še HCV, je lahko neposredno delujoče protivirusno zdravljenje povezane okužbe učinkovito primarno zdravljenje PCT kot alternativa flebotomiji ali nizkim odmerkom hidroksiklorokina (5, 6, 10, 11, 14).

Izbira med flebotomijo in nizkim odmerkom hidroksiklorokina temelji na klinični sliki, vključno z dejavniki tveganja in stopnjo preobremenitve z železom, skupaj z bolnikovimi željami. Flebotomija je očitno prednostna za posameznike z znaki preobremenitve z železom (npr. znatno povišan serumski feritin ali odkritje dedne hemokromatoze). Hidroksiklorokin je lahko kontraindiciran pri napredovali bolezni jeter, rednem uživanju alkohola ali zdravilih s toksičnim delovanjem na jetra, pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (angl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD), luskavici, bolezni mrežnice (razen če jo oftalmolog odobri) in končni stopnji bolezni ledvic (11).

Pri posameznikih z mutacijo UROD in osamljenim zvišanjem porfirina brez aktivnih kožnih sprememb zmanjšamo dejavnike tveganja brez drugih posegov. Raziskave, ki bi ugotovile, koliko od teh posameznikov bo razvilo očitno PCT brez zdravljenja, so pomanjkljive (11). Kozmetično motečo prekomerno poraščenost zdravimo lasersko, saj je lasersko odstranjevanje dlak trenutno najučinkovitejša metoda dolgotrajnega odstranjevanja dlak (12).

ANALIZA BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH V SPLOŠNI BOLNIŠNICI NOVO MESTO

Med letoma 1992 in 2022 je bilo v Splošni bolnišnici Novo Mesto z diagnozo PCT (šifra diagnoze E80.1 po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) in sorodnih zdravstvenih problemov (MKB-10)) zdravljenih 43 bolnikov. Po pregledu podatkov se je izkazalo, da sta dva bolnika pravzaprav imela dedno eritropoetično protoporfirijo, pri šestih bolnikih zaradi različnih razlogov (neodzivnost na nadzorne preglede, druga diagnoza, izboljšanje stanja, smrt) dokončna diagnoza PCT ni bila postavljena, pri šestih je šlo za psevdoporfirijo ob kronični hemodializi. Tako smo pri pregledu podatkov upoštevali 29 bolnikov.

Bolnike smo razdelili po spolu, starosti (v kateri se je prvič pojavila PCT), primerjali smo sprožilne dejavnike, čas trajanja simptomov pred postavitvijo diagnoze, ugotavljali, kakšna je bila celotna vrednost uroporfirinov, kakšno je bilo zdravljenje (lokalno in sistemsko), čas trajanja zdravljenja, pri kolikšnem odstotku bolnikov in v kakšnem času je prišlo do morebitne ponovitve bolezni ter ali so bolniki imeli HCV, virus hepatitisa B ali HCC.

Vsi bolniki so prvič prišli na pregled v poletnem času. Po spolu je bilo več obolelih moškega spola, in sicer v razmerju približno 2 : 1 za moške (18 oseb oz. 62,1 %), kar je skladno z literaturo, kjer je navedeno, da za PCT zbolijo več moških kot žensk (1, 5, 6). PCT je običajno kronična ali kronično ponavljajoča se bolezen in se v večini primerov pojavi pri odraslih v srednjih letih od petega desetletja življenja dalje (5, 13). Povprečna starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je bila 54,3 leta. Najstarejši bolnik je bil star 75 let, najmlajši pa 25 let. Večina bolnikov je bila starih med 45 in 61 let, kar je skladno s podatki iz literature. Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavi iz leta 2019, ko je bila mediana starosti ob diagnozi 49 let (razpon od 18 do 71

let) (15). Za sprožitev bolezni je več možnih vzrokov, in sicer bolezen običajno sprožijo t. i. porfirinogene snovi – alkohol, estrogeni, zastrupitve (heksaklorbenzen), UV-sevanje, kajenje itd. (1, 7, 9, 10, 13). Pri naših bolnikih je bil najpogostejši vzrok alkohol – 20 bolnikov oz. 60,6 %. Zaradi pojava bolezni pri sorodnikih (brat in sestra) smo pri dveh bolnicah z genetskim testiranjem dokazali, da je šlo pri njiju za dedno različico PCT (tipa 2). Vzrok za sprožitev je bilo jemanje estrogenskih kontracepcijskih tablet. Pri dveh bolnicah smo na osnovi klinične slike in laboratorijskih izvidov dodatno opravili še biopsijo jeter, ki je pokazala hemokromatozo. Pri ostalih bolnikih pa osnovni sprožilec bolezni ni znan. Diagnoza PCT je bila postavljena s pomočjo anamneze, klinične slike in dokaza zvišanih vrednosti uroporfirinov v urinu (1). Bolniki so zbirali 24-urni urin, v katerem smo nato pregledali vrednosti porfirinov. Povprečna vrednost celotnih uroporfirinov ob postavitvi diagnoze iz 24-urnega urina je bila 5774 nmol (referenčna vrednost 0–300 nmol), pri čemer so vrednosti nihale med 366 in 15.868 nmol. Povprečen čas do postavitve diagnoze je bil 5,9 meseca, kar kaže na hitro postavitve diagnoze ob pojavu prvih kliničnih znakov. Pri tej številki pa je treba imeti v mislih še dejavnike čakalnih dob in samo pozornost bolnikov na pojav simptomov.

Pri vseh bolnikih je bil prvi ukrep zdravljenja intenzivna zaščita pred sončno svetlobo, predvsem z zaščitnimi oblačili, pokrivali ter rokavicami. Potrebna je tudi zaščita pred mehanskimi poškodbami, saj je koža bolnikov s PCT bolj izpostavljena nastankom sprememb, kar posledično poveča možnost okužb. Kožne spremembe so bile zdravljene glede na stopnjo z lokalnimi antibiotičnimi mazili in drugimi pripravki za nego poškodovane kože, občasno pa tudi s kortikosteroidi z dodatkom antibiotika. Pri 24 osebah (72,7 %) je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z nizkimi odmerki antima-

larikov (klorokin v obliki RESOCHIN® 250-mg filmsko obloženih tablet, in sicer 0,5 tablete dvakrat tedensko). Predlagani odmerki v literaturi je 100 mg hidroksiklorokina dvakrat na teden ali 125 mg klorokina dvakrat na teden (6, 11, 14). Pred vsako uvedbo klorokina so bolniki opravili pregled pri oftalmologu. Povprečen čas zdravljenja je znašal 12,6 meseca, bolnike smo zdravili do prenehanja nastajanja mehurčkov in do klinične ter laboratorijske remisije. Seveda pa je čas zdravljenja odvisen od začetne vrednosti uroporfirinov ter odziva vsakega posameznika na zdravljenje. Vse bolnike smo v času zdravljenja redno nadzorovali (laboratorij in klinični pregled), v povprečju na dva do tri mesece. Tudi po podatkih iz literature je povprečno trajanje zdravljenja 9 do 12 mesecev (13, 16). Pri 11 (33,3 %) bolnikih je bila opravljena flebotomija, ki smo jo izvajali v večini primerov ponavljajoče na dva tedna z odvzemom 300 ml krvi z vbodom z iglo v veno. Ob tem smo redno spremljali vrednosti hemo-globina in železa v serumu. Pri treh osebah je bila zaradi prevelikega znižanja hemoglobina potrebna predčasna ukinitve flebotomije. Čeprav obstajajo različni režimi zdravljenja, je v novejši literaturi na splošno priporočljiv odvzem približno 400 do 500 ml krvi vsaka dva tedna, dokler se mehurčki ne prenehajo pojavljati ter se začne klinična remisija. Upoštevati je treba tudi, da kožni simptomi običajno izzvenijo veliko prej, preden se laboratorijske vrednosti porfirinov normalizirajo (11, 13). PCT se lahko po uspešnem zdravljenju ponovi, zlasti pri bolnikih, ki ponovno začnejo čezmerno uživati alkohol, vendar pogostost ponovitev in povezava z drugimi dejavniki tveganja nista jasni (11). V metaanalizi 12 raziskav iz leta 2018, ki so vključevale 525 bolnikov s PCT, so bile stopnje ponovitev po zdravljenju s flebotomijo ali antimalariki približno med 20 do 35 % v medianem obdobju spremljanja 1 do 11 let (11, 17). Pri nas je do ponovitve

bolezni prišlo pri 14 bolnikih (42,4%), povprečno 2,8 let po zdravljenju. Ponovitev bolezni lahko predvsem predpišemo neizogibanju dejavnikom tveganja (alkohol, kajenje, neuporaba krem za zaščito pred soncem). 15 bolnikov (45,5%) s PCT je bilo zdravljenih bolnišnično, v večini zaradi dodatne diagnostike in ne zaradi težjega kliničnega stanja. Pri vseh bolnikih so bili opravljeni testi na virus hepatitisa B, HCV in virus hepatitisa A. Trije bolniki so preboleli okužbo z virusom hepatitisa A, eden je imel HCV, pri ostalih pa so bili rezultati nereaktivni. En bolnik je imel HCC, ki pa je bil dokazan šele na obdukciji. Vsi bolniki so redno enkrat letno opravili tudi UZ trebuha, sedem izmed teh (21,2%) je imelo steatozo jeter.

POTEK BOLEZNI

Pričakovana življenjska doba bolnikov s PCT naj bi bila normalna, razen če obstajajo komorbidna stanja, npr. če so nosilci okužbe s HCV ali HIV. Pri teh bolnikih je namreč večja verjetnost za napredovanje v jetrno cirozo ali HCC (8, 11).

Popolna remisija je možna, vendar je možna tudi ponovitev (8). V obdobju spremljanja do 11 let je prišlo pri 35% bolnikov do ponovitve bolezni (11, 17). Bolniki s povišano koncentracijo železa in posledično povišano vrednostjo feritina bodo morda potrebovali občasno flebotomijo. Bolniki, ki so še naprej izpostavljeni dejavnikom tveganja, kot sta čezmerno uživanje alkohola in kajenje, imajo večjo verjetnost ponovitve bolezni. Ob remisiji bolezni je priporočljivo letno spremljanje ravni uroporfirinov (v urinu, plazmi ali blatu), da bi odkrili biokemične ponovitve, preden se bolezen klinično izrazi (6, 8, 11).

ZAKLJUČEK

PCT je redka fotosenzibilna bolezen, najpogostejša med porfirijami, za katero so

značilni krhkost kože in mehurji na soncu izpostavljenih delih (17, 18). Osebe s PCT imajo povečano tveganje za dolgotrajnejšo bolniško odsotnost, kar kaže na pomembnost čimprejšnjega prepoznavanja in zdravljenja bolezni. Priporočljivo je ustrezno dolgoročno spremljanje bolnikov in morebitnih ponovitev ter možnosti pojava sočasnih bolezni (19). Bolnikom se svetuje, naj se izogibajo dejavnikom tveganja, ki jih lahko nadzorujejo, tako da prenehajo z uživanjem alkohola in estrogena ter s kajenjem (11).

Z raziskavo smo želeli oceniti prevalenco bolezni na danih področjih. Zaradi potrebe po zahtevnejši diagnostiki vse te bolnike spremljajo na rednih nadzornih pregledih v dermatološki ambulanti Splošne bolnišnice Novo mesto.

Dokazali smo, da je incidenca 2 na 10.000, kar je primerljivo z ostalimi evropskimi državami, je pa višja od povprečja v nordijskih državah. To bi lahko povezali z navadami prebivalcev tega področja glede uživanja alkohola. Po ostalih primerjalnih kriterijih pa podatki sovpadajo z ostalimi primerjalnimi raziskavami. Primerljivih podatkov o incidenci bolezni v Sloveniji ni.

Pri bolnikih s PCT je pomembno presejanje za mutacije gena *HFE*, saj je dedna hemokromatoza lahko osnovni vzrok bolezni. Zgodnja zaznava omogoča zgodnjo flebotomijo in zmanjšanje vrednosti železa, kar zmanjša možnosti za razvoj jetrne ciroze ali sladkorne bolezni ter vodi v zmanjšanje smrtnosti. Pomembno je tudi redno spremljanje jetrnega delovanja, saj je pri bolnikih s PCT incidenca HCC 3,5-krat višja v primerjavi z bolniki z ostalimi kroničnimi boleznimi jeter (10). Za izboljšanje oskrbe bolnikov in zagotavljanje najboljše obravnave je zelo priporočljivo sodelovanje med različnimi specialisti (8).

LITERATURA

1. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni (3., dopolnjena izd.). Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 299–302.
2. Mugerli S, Lučovnik M, Novak-Antolič Ž. Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti: Prikaz primera. Med Razgl. 2015; 54 (1): 127–33.
3. Lainščak M, Kocijančič B. Akutna jetrna porfirija pri sladkornem bolniku. Med Razgl. 2003; 42: 413–7.
4. Singal AK, Anderson KE. Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate Inc. [internet]; 2021 [citirano 2022 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyr-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. Lisjak M. Dermatologija v praksi. Ljubljana: Chiara; 2013.
6. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. Mol Genet Metab. 2019; 128 (3): 271–81.
7. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria diagnostics – Part 1: A brief overview of the porphyrias. Curr Protoc Hum Genet. 2015; 86: 17.20.1–26.
8. Shah A, Bhatt H. Cutanea tarda porphyria [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022. [citirano 2022 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563209/>
9. Merk HF. Porphyria cutanea tarda. Hautarzt. 2016; 67 (3): 207–10.
10. Handler NS, Handler MZ, Stephany MP, et al. Porphyria cutanea tarda: An intriguing genetic disease and marker. Int J Dermatol. 2017; 56 (6): e106–17.
11. Singal AK, Anderson KE, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Management and prognosis [internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2021 [citirano 2022 Sep 27]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyr-management-and-prognosis>
12. Trüeb RM. Causes and management of hypertrichosis. Am J Clin Dermatol. 2002; 3 (9): 617–27.
13. Muschalek W, Hermasch MA, Poblete-Gutiérrez P, et al. The Porphyrias. J Dtsch Dermatol Ges. 2022; 20 (3): 316–31.
14. Usta Atmaca H, Akbas F. Porphyria cutanea tarda: A case report. J Med Case Rep. 2019; 13 (1): 17.
15. Cabezas Arteaga JE, Vieira FMJ, Silva Dos Reis VM. Experience in management of porphyria cutanea tarda in a tertiary referral Brazilian hospital from 2002 to 2017. Int J Dermatol. 2019; 58 (8): 925–32.
16. Albert AA, Frank J. 58-year-old male with blistering on the back of the hands and dark urine: Preparation for the specialist examination: Part 37. Hautarzt 2019; 70 (Suppl 1): 41–4.
17. Salameh H, Sarairah H, Rizwan M, et al. Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4-aminoquinoline antimalarials: A meta-analysis. Br J Dermatol. 2018; 179 (6): 1351–7.
18. Andersen J, Thomsen J, Enes ÅR, et al. Health-related quality of life in porphyria cutanea tarda: A cross-sectional registry based study. Health Qual Life Outcomes. 2020; 18 (1): 84.
19. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, et al. Porphyria cutanea tarda and patterns of long-term sick leave and disability pension: A 24-year nationwide matched-cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17 (1): 72.

Prispelo 17. 10. 2022

Tomi Ujčič Samec¹

Ustni vzroki slabega zadaha

Oral Causes of Bad Breath

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: slab zadah, obloge na jeziku, ustne bolezni, parodontalna bolezen

Raziskave kažejo, da ima slab zadah med desetino in četrtno prebivalstva. Glavni vzrok zadaha je razgradnja mikroorganizmov v ustni votlini. V tem procesu nastajajo hlapne žveplove spojine, ki jih proizvajajo predvsem po Gramu negativne anaerobne ustne bakterije. Ocenjuje se, da se vzroki za slab zadah v večini primerov nahajajo v ustih. Dokazano je, da parodontalna bolezen in obloženost jezika povzročata slab zadah. Poleg ustnega vzroka slabega zadaha gre lahko tudi za bolezen v otorinolaringološkem predelu, pljučne bolezni, presnovne, prebavne ali endokrinološke motnje. Slab zadah nastane tudi zaradi uživanja določene vrste hrane. Slab zadah zaznavamo z vonjanjem, bolj objektivni metodi pa sta prenosna plinska analiza in plinska kromatografija. Pri zdravljenju ustnega zadaha je treba s podrobnim kliničnim pregledom najprej pravilno opredeliti vzrok slabega zadaha. V primeru parodontalne bolezni se izvede odstranjevanje zobnih oblog in luščenje ter glajenje korenin. Pri napredovani bolezni se izvede podporno in morebitno korektivno zdravljenje. Nato zdravljenje nadaljujemo z vzdrževanjem. Zdravljenje je poleg mehanskega odstranjevanja ustnih oblog usmerjeno v kemično odstranjevanje mikroorganizmov, pretvorbo hlapnih dišečih plinov v nehlapne sestavine ali prekrivanje neprijetnega vonja. Če težave ne izginejo, je treba pozornost usmeriti v vzroke zunaj ust, ki so lahko resne sistemske bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: bad breath, tongue coating, oral diseases, periodontal disease

Studies show that between one tenth and one quarter of the population suffers from bad breath. The leading cause of bad breath is the breakdown of microorganisms in the oral cavity. This process produces volatile sulphur compounds, mainly produced by Gram-negative anaerobic oral bacteria. It is estimated that oral causes are responsible for most cases of bad breath. It has been demonstrated that periodontal disease and tongue coating can cause bad breath. In addition to oral causes of bad breath, pathology in the otorhinolaryngological area, pulmonary diseases, and metabolic, gastrointestinal or endocrinological disorders may also be involved. Eating certain foods can also cause bad breath. Bad breath is detected by smell, although portable gas analysis and gas chromatography are more objective methods. In treating bad breath, a detailed clinical examination should

¹ Asist. dr. Tomi Ujčič Samec, dr. dent. med., Katedra za zobne bolezni in normalno morfolgijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; Center za zobne bolezni, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; tomi.samec@mf.uni-lj.si

first be performed to identify the aetiology of bad breath. In the case of periodontal disease, removal of plaque and root scaling is performed. In advanced stages of the disease, supportive and possibly corrective treatment is provided. Treatment is then continued with maintenance therapy. In addition to the mechanical reduction of oral plaque, treatment is directed towards the chemical reduction of microorganisms, the conversion of volatile odorous gases to non-volatile components, or masking of the odour. If the problem persists, attention should be paid to extra-oral causes, which can be severe systemic diseases.

UVOD

Slab ustni zadah (lat. *fetor ex ore*) oz. halitoza ima pričakovano velik družbeni vpliv, saj večini bolnikov, ki imajo slab zadah, povzroča zadrego, vpliva na njihove odnose z drugimi ljudmi in posledično na njihovo življenje. Bolniki se v primeru, da okolica ustnega zadaha ne prepozna kot bolezenskega stanja, vedejo bolj zadržano in se navadno ne izpostavljajo. Ustna stanja (npr. parodontalna bolezen, obloge na jeziku) in nezadostna ustna higiena so med najpogostejšimi vzroki slabega zadaha (1). Splošni zobozdravniki in specialisti zobozdravstvenih strok so navadno prvi, ki se soočajo s to težavo. Pri odkrivanju in zlasti zdravljenju ustnega zadaha morajo dobro poznati njegov morebitni vzrok, ki pa se lahko nahaja tudi zunaj ust v primeru otorinolaringoloških, prebavnih oz. endokrinoloških motenj (2). V primeru halitofobije, tj. strahu pred slabim zadahom, so pogosto prisotne še psihične težave (3).

POGOSTOST SLABEGA ZADAHA

Glede na to, da se o tej temi v družbi ne govori prav pogosto, tudi epidemioloških raziskav o slabem zadahu ni veliko (1). Podatki za Kuvajt in Kitajsko kažejo, da ima tam četrtnina prebivalstva slab zadah (4, 5). Kajenje, ženski spol, starost nad 30 let, kronično vnetje sinusov, težave z želodcem in požiralnikom ter neuporaba zobne nitke so dejavniki tveganja za slab zadah (5). V brazilski raziskavi med univerzitetnimi študenti in njihovimi družinami ter japon-

ski raziskavi med odraslimi osebami so ugotovili 15-% prisotnost slabega zadaha (6, 7). Na Japonskem je bil slab zadah najpogostejši med poslovneži. Raziskave tudi kažejo, da obstaja jasna povezava med starostjo in slabim zadahom – čim starejši je človek, tem izrazitejši je vonj (1, 8). Znano je, da imajo starejši pogosteje slabšo ustno higieno, navadno zaradi slabših motoričnih sposobnosti, kar vodi v povečano tveganje za nastanek parodontalne bolezni in zobnega kariesa (9, 10). Obenem imajo starejši pogosteje tudi več presnovnih bolezni, kot je npr. sladkorna bolezen, kar vodi v zmanjšano sposobnost telesa za zdravljenje vnetij in povečano tveganje za nastanek parodontalne bolezni, ki pa je eden glavnih vzrokov nastanka slabega zadaha (11). Raziskave kažejo 14,5- do 40,9-% prisotnost slabega zadaha pri otrocih (12). Ta velika raznolikost podatkov kaže na to, da obstajajo pomanjkljivosti v raziskovalni metodologiji. Za lažjo primerjavo epidemioloških podatkov o slabem zadahu so nujno potrebni standardizirani protokoli.

V slovenski raziskavi, ki je proučevala zaznavanje lastnega slabega zadaha zaradi težav z zobmi, ustno votlino, čeljustmi ali zobnimi nadomestki pri 400 odraslih osebah, je bila razširjenost slabega zadaha 6,3%. Moški so slab zadah navajali v 9,2%, ženske pa v 4,8% (13).

VZROKI SLABEGA ZADAHA

Glavni vzrok za slab zadah je razgradnja mikroorganizmov v ustni votlini, pri čemer

nastajajo hlapne žveplove spojine (H₂S). Najpomembnejše so vodikov sulfid (H₂S), metil merkaptan (CH₃SH) in dimetil sulfid ((CH₃)₂S). HŽS proizvajajo predvsem po Gramu negativne anaerobne ustne bakterije. HŽS tako nastanejo pri proteolitični razgradnji peptidov, bogatih s cisteinom in metioninom. Druge molekule, vključene v to bakterijsko razgradnjo, so še indol, skatol, kadaverin in putrescin, vendar imajo manj pomembno vlogo pri pojavu slabega zadaha. Glavni substrat za nastanek skatola in indola je triptofan, medtem ko lizin in ornitin predstavljata osnovo za tvorbo putrescina in kadaverina (14).

Parodontalna bolezen je kronična vnetna bolezen, ki ogroža tako obstoj zob kot tudi sistemsko zdravje posameznika. Dokazano je, da parodontalna bolezen povzroča slab zadah, saj je zaradi parodontalnih žepkov v ustih zvišana koncentracija HŽS (15). Parodontalni žepki so prostori med zobno korenino in dlesnijo. Večajo se z napredovanjem parodontalne bolezni. Da lahko ugotovimo stopnjo tveganja za sistemsko zdravje zaradi parodontalne bolezni posameznika, je treba poznati obseg vnetega obzobnega tkiva. Celotna površina vseh parodontalnih žepkov (parodontalna rana) pri bolniku z napredovalim vnetjem podpornega zobnega tkiva (parodoncija) lahko znaša več kvadratnih centimetrov (16).

Tudi obloge na jeziku so dokazano lahko vzrok slabega zadaha (17). Hrbtna stran jezika predstavlja veliko površino, ki je hrupava in prekrita z brbončicami, zato prihaja na njej do zadrževanja hrane, bakterij, odmrlih levkocitov in epitelijskih celic ter posledičnega nastanka slabega zadaha. Bakterijska sestava na hrbtni strani jezika je podobna tisti v oblogah pod ravnjo dlesni (1, 17).

Ustni vzroki slabega zadaha

Ocenjuje se, da so ustni vzroki odgovorni za 75 do 90 % primerov slabega zadaha (18, 19). Slednjemu pritrjuje tudi klinična ocena

slabega zadaha pri 2.000 belgijskih bolnikih, ki je pokazala ustni vzrok v 76 % primerov. Najpogosteje so bile prisotne obloge na jeziku (43 %), vnetje podpornega zobnega tkiva (11 %) oz. oboje (18 %), suha usta (2,5 %), zobni karies in vnetje zobne pulpe (0,6 %) ter okužba s kandido (0,2 %). Lažni slab zadah (pseudohalitoza) je bil prisoten v 16 % primerov, vzrok zunaj ustne votline pa je bil prisoten v 4 % primerov (20).

Obloge na jeziku

Obloge na jeziku so najpogostejši vzrok za slab zadah, saj je hrupava hrbtna stran jezika s površino približno 25 cm² idealen prostor za rast ustnih bakterij (1, 21, 22). Zaradi luščenja epitelijskih celic in prisotnosti ostankov hrane prihaja do razkrajjanja, zato je površina jezika hkrati tudi pomemben izvor bakterij pri ponovni kolonizaciji zobnih površin (23). Oblog na jezika ni lahko odstraniti. Vsakodnevno strganje ali ščetkanje jezika lahko sicer pomaga zmanjšati, ne pa tudi povsem odpraviti bakterijske obremenitve. Obenem čiščenje jezika navadno izboljša zaznavanje okusa (1, 24).

Parodontalna bolezen in zobni vzroki slabega zadaha

Slaba ustna higiena, zobne obloge, obsežni zobni karies, kopičenje in gnitje ostankov hrane ter neustrezna uporaba snemljivih zobnih protetičnih izdelkov (nošenje ponoči, neredno čiščenje ali uporaba protetičnih izdelkov z grobimi površinami) prispevajo k slabemu zadahu (25–27). Med naštetimi je sicer parodontalna bolezen glavni vzrok slabega zadaha. Slaba ustna higiena povzroči nastanek mehkih in trdih oblog na zobnem vratu, posledično pa pride do parodontalne bolezni. Mikroorganizmi v oblogah na zobnem vratu povzročajo kronično vnetje podpornega zobnega tkiva (28). V parodontalnih žepkih so mikroorganizmi, ki izločajo tudi HŽS, kar ob napredovanju bolezni, katere pokazatelj so povečane globine žepov, zvišuje koncentracijo HŽS (19).

Prav tako se slab zadah pojavi med akutnim nekrotizirajočim vnetjem dlesni (1, 29).

Tudi slabo nadzorovana sladkorna bolezen lahko poveča tveganje za nastanek parodontalne bolezni. Pravimo, da je parodontalna bolezen eden izmed zapletov sladkorne bolezni, saj se pri slednji pojavlja pogosteje in v bolj napredovalih oblikah. Obratno lahko dobro nadzorovana parodontalna bolezen vpliva na izboljšanje sladkorne bolezni, saj med boleznima obstaja dvosmerna povezava (11).

Jutranji zadah

Zmanjšano izločanje sline ponoči poveča anaerobno gnitje ostankov hrane, kar povzroči značilen jutranji zadah. Ne gre za bolezensko obliko slabega zadaha, saj bo težava izginila takoj po čiščenju zob. Pri ženskah se zjutraj kažejo višje ravni HŽS kot pri moških (1, 30, 31).

Suha usta in slab zadah

Zmanjšan pretok sline lahko povzročajo sladkorna bolezen, Sjögrenov sindrom, stres, depresija, zdravila, dihanje skozi usta, zloraba alkohola in obsevanje predela glave ter vratu. Skoraj četrtnina starejših oseb ima suha usta (32). Bolniki s suhimi usti (s pretokom, manjšim od 0,15 ml/min) pogosto kažejo povečano količino zobnih oblog na zobeh in jeziku. Zmanjšan pretok sline povzroči pomanjkanje protimikrobnega delovanja, zato pride do zmanjšanja količine po Gramu pozitivnih bakterij in povečanja količine po Gramu negativnih bakterij (33). Poleg tega lahko na razvoj slabega zadaha zaradi suhih ust vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. zvišanje pH sline zaradi vnosa aminokislin in zmanjšan vnos kislina, kar zopet spodbuja presnovo po Gramu negativnih bakterij, ki so odgovorne za višjo tvorbo HŽS (33).

Eden najpogostejših vzrokov za suha usta so zagotovo zdravila (antiholinergiki, antihistaminiki, diuretiki). Kronično dihanje skozi usta, zdravljenje z obsevanjem,

avtoimunske bolezni (npr. Sjögrenov sindrom), sladkorna bolezen, vnetje ledvic in motnje delovanja ščitnice prav tako lahko zmanjšajo pretok sline (1, 34). Našteto se navadno pridobi s starostjo, zato tudi suha usta povezujemo s starejšim prebivalstvom. Sicer je delovanje žlez slinavk dobro ohranjeno tudi pri zdravih starejših brez sistemskih bolezni. S staranjem se sicer slina kemično spreminja, saj se zmanjšuje količina ptialina in zvišuje količina mucina, zato slina postane gosta in viskozna (1, 34, 35).

Drugi redkejši vzroki slabega zadaha

Drugi ustni vzroki, kot so npr. vnetje ustne sluznice, novotvorbe, poškodovani zobje z gangrenozno pulpo, slabo celjene rane, nastale pri izpuljenju zoba, nepravilen ugriz, ki omogoča zastajanje zobnih oblog, vnetje dlesni, ki obkroža neizrasel zob (perikoronitis), vnetje tkiv okoli zobnega vsadka (periimplantitis), ustne razjede in herpetično vnetje dlesni, so bili v literaturi prav tako opisani kot vzrok slabega zadaha (36).

Pri zaznavi slabega zadaha moramo biti pozorni tudi na vzroke zunaj ust, ki se lahko nahajajo v področju ušes, nosa (vnetje nosne sluznice, vnetje sinusov, prisotnost tujkov) ali grla (vnetje nebnic), v pljučih (bronhiektazije, pljučni ognjki, novotvorbe) ali v prebavilih (Zenkerjev divertikel, karcinom žrela, razjeda želodca). Vzrok so lahko tudi presnovne motnje (sladkorna ketoacidoza, ledvična odpoved), endokrinološke motnje in bolezen jeter; slab zadah v tem primeru imenujemo *fetor hepaticus* (1, 37).

ZAZNAVANJE SLABEGA ZADAHA

Zlati standard zaznavanja slabega ustnega zadaha predstavlja organoleptično ocenjevanje, to pomeni vonjanje bolnikovega zadaha. Bolj objektivni sta metodi prenosne plinske analize in plinske kromatografije.

Organoleptično ocenjevanje

V izdihanem zraku se lahko zazna več različnih sestavin. Zaznavanje teh sestavin je odvisno od čutilnega odziva organa za vonj, mejne koncentracije, jakosti vonja in hlapnosti sestavin (1). Pri vsakem bolniku se lahko opazujejo različni vzorci, kot npr. vonj iz ust, vonj sline, vonj obloge jezika, vonj medzobne nitke, nosni vonj in vonj snemljive proteze. Izrazitost vonja se oceni po lestvici Rosenberga in McCullocha z oceno (1, 38):

- 0 – brez zaznavnega vonja,
- 1 – težko zaznaven vonj,
- 2 – lahkoten vonj,
- 3 – zmeren vonj,
- 4 – močan vonj in
- 5 – izjemno močan vonj.

Slab zadah lahko povzroča tudi uživanje določene vrste hrane. Z namenom pridobitve primerljivih rezultatov testa se morajo bolniki na dan pred preiskavo vzdržati česna, čebule, začinjene hrane, kajenja in uporabe dišav. Vsaj 12 ur pred posvetovanjem zob ne smejo čistiti ali izpirati. Vsaj 6 ur pred preiskavo se morajo izogibati uživanju hrane ali tekočine (1, 38).

Čeprav je organoleptično ocenjevanje poceni in nam omogoča zaznati širok razpon vonjav, je izredno subjektivno in ga ni možno ponavljati, saj se čutnice sčasoma z vonjem nasičijo in postanejo nanj manj občutljive. Kljub temu velja organoleptično ocenjevanje za zlati standard pri odkrivanju slabega ustnega zadaha (1).

Prenosna plinska analiza

Halimeter® (Interscan® Corporation, Simi Valley, Kalifornija, ZDA) in OralChroma™ (Abimedical Corporation, Kawasaki, Kanagawa, Japonska) sta elektronski napravi, s katerima lahko odkrivamo nekatere hlapne sestavine v izdihanem zraku. Ciljani plini za odkrivanje so H_2S , CH_3SH in $(CH_3)_2S$. Napravi podata predstavo o skupni količini HŽS, prisotnih v vzorcu (1, 38, 39).

Plinska kromatografija

Pri raziskavah slabega ustnega zadaha se lahko uporablja metoda plinske kromatografije, ki se opravi na izdihanem zraku. V izdihanem zraku je več kot 500 različnih snovi, ki jih je mogoče dokazovati. Plinska kromatografija ima številne prednosti, saj analizira veliko sestavin, ima visoko občutljivost in specifičnost ter kot metoda ni invazivna. Vendar pa je hkrati draga in je zanjo potrebno dobro usposobljeno osebje (1, 38).

ZDRAVLJENJE USTNEGA ZADAHA

Pri zdravljenju ustnega zadaha je treba s podrobnim kliničnim pregledom najprej pravilno opredeliti vzrok slabega zadaha, da se temu lahko prilagodi zdravljenje. Poleg temeljitega kliničnega pregleda je treba bolnika vprašati o njegovih prehrabnih in ostalih osebnih navadah z namenom izključevanja vzroka zunaj ust. Ko se ustne težave prepoznajo kot glavni vzrok za slab zadah, se izvede ustrezno zdravljenje, ki je usmerjeno v mehansko odstranjevanje ustnih oblog in mikroorganizmov, kemično odstranjevanje mikroorganizmov, pretvorbo hlapnih dišečih plinov v nehlapne sestavine ali prekrivanje neprijetnega vonja (5, 40–42).

Mehansko zmanjšanje ustnih oblog in mikroorganizmov

V primeru odkritja parodontalne bolezni se bolnika pouči o ustni higieni. Poleg predstavitve ustreznega načina čiščenja zob se mu razloži, da so zobne obloge glavni vzrok za nastanek in napredovanje parodontalne bolezni. Zobozdravnik oz. ustni higienik izvede odstranjevanje mehkih in trdih zobnih oblog in luščenje ter glajenje korenin. Bolnik dvakrat dnevno izvede čiščenje vseh zobnih površin z zobno ščetko, medzobne prostore pa očisti z uporabo zobne nitke ali medzobnih krtačk. V primeru napredovale parodontalne bolezni je potrebno tudi korektivno operativno zdravljenje (28).

Če je prisotna tudi obloga jezika, je pomembno, da bolnik izvaja ščetkanje hrbtišča jezika. Dnevno strganje hrbtni strani jezika zmanjšuje količino razpoložljivih hranil in zmanjšuje prisotnost mikroorganizmov, kar posledično vodi v izboljšanje stanja (43). Čiščenje se lahko izvaja z zobno ščetko, vendar je priporočljivejše uporabljati posebno strgalo za jezik (44). Glede na to, da je največja količina oblog na zadnjem delu hrbtišča jezika, se svetuje čiščenje čim bolj zadaj ležečih območij. Za preprečevanje bruhanja se svetuje, da med strganjem premaknemo jezik ven iz ust. Ščetkanje jezika lahko uspešno zmanjša slab ustni zadah in količino oblog na jeziku. Zaradi čiščenja jezika se izboljša okus (45). Pomembno je, da čistimo tako medzobne prostore kot tudi redno ščetkamo zobe, s čimer preprečimo pojav zobnih oblog in posledično preprečujemo nastanek zobnega kariesa in parodontalne bolezni (45).

Kemično zmanjšanje količine mikroorganizmov

Obstaja veliko razlogov za uporabo ustne vode kot dodatka k mehanskemu zdravljenju slabega zadaha (46). Najpogosteje uporabljene sestavine v ustnih vodah, ki so imele dokazan učinek na izboljšanje ustnega zadaha, so klorheksidin, cetilpiridinijev klorid, klorov dioksid in cink (45, 47, 48).

Preoblikovanje kemijske sestave hlapnih žveplovih sestavin

Kovinski ioni (npr. cink) in plini, ki vsebujejo žveplo, se med seboj privlačijo. Izpiranje,

ki ga izvajamo s snovjo z 0,005 % klorheksidina, 0,05 % cetilpiridinijevega klorida in 0,14 % cinkovega laktata, je veliko učinkovitejše od izpiranja samo s klorheksidinom, in sicer zaradi prisotnosti cinka. Cink in klorheksidin skupaj imata okrepljen učinek (1, 47).

Učinek prekrivanja vonja

Izdelki za izpiranje, pršila, tablete z meto in žvečilni gumiji povzročijo le kratkotrajno prekrivanje vonja. Povzročijo povečan pretok slin, s čimer se za kratek čas topne sestavine HŽS v večji meri zadržijo v slini (49).

ZAKLJUČEK

Slab zadah je pogost simptom – prizadene približno četrtino prebivalstva. Večinoma je posledica parodontalne bolezni, manjše število primerov pa je posledica sistemskih bolezni, zato je treba težavo obravnavati resno. Najbolje se do zdravljenja ustnega zadaha pristopa v multidisciplinarnem okolju, v katerem sodelujejo splošni zobozdravniki, parodontologi, otorinolaringologi, specialisti interne medicine, specialisti družinske medicine, psihologi ali psihiatri. Čeprav je neprijeten vonj v ustih večkrat povezan s slabo ustno higieno in posledično prisotnostjo parodontalne bolezni, se izkaže, da je tudi obloga jezika pogosto glavni vzrok za slab zadah.

LITERATURA

1. Bollen CM, Beikler T. Halitosis: The multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci.* 2012; 4 (2): 55–63.
2. Campisi G, Musciotto A, Di Fede O, et al. Halitosis: Could it be more than mere bad breath? *Intern Emerg Med.* 2011; 6 (4): 315–9.
3. Yaegaki K, Coil JM. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: Classification, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2000; 21 (10A): 880–6, 888–9.
4. Liu XN, Shinada K, Chen XC, et al. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. *J Clin Periodontol.* 2006; 33 (1): 31–6.
5. Al-Ansari JM, Boodai H, Al-Sumait N, et al. Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients. *J Dent.* 2006; 34 (7): 444–9.
6. Nadanovsky P, Carvalho LBM, Ponce de Leon A. Oral malodour and its association with age and sex in a general population in Brazil. *Oral Dis.* 2007; 13 (1): 105–9.
7. Saito H, Kawaguchi Y. Halitosis prevention campaign: A report of oral health promotion activities in Japan. *Int Dent J.* 2002; 52 (Suppl 3): 197–200.
8. Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, et al. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol.* 1995; 66 (8): 679–84.
9. Hitz Lindenmüller I, Lambrecht JT. Oral care. *Curr Probl Dermatol.* 2011; 40: 107–15.
10. Lauritano D, Moreo G, Della Vella F, et al. Oral health status and need for oral care in an aging population: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (22): 4558.
11. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000.* 2020; 83 (1): 59–65.
12. Silva CR, Silva CC, Rodrigues R. Etiology of halitosis in pediatric dentistry. *Arch Pediatr.* 2022; 29 (6): 467–74.
13. Polak A, Rener-Sitar K. Prevalenca subjektivne halitoze zaradi težav z zobmi, ustno votlino, čeljustmi ali zobnimi nadomestki v odrasli slovenski populaciji. In: Rener-Sitar K, ed. *Sodobna fiksno- in snemoprotetična oskrba korak za korakom. Zbornik prispevkov 22. simpozija Sekcije za stomatološko protetiko Slovenskega zdravniškega društva; 2017 Oct 13–14; Brdo pri Kranju. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za stomatološko protetiko; 2017. p. 171–2.*
14. Persson S, Edlund MB, Claesson R, et al. The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 1990; 5 (4): 195–201.
15. Calil C, Liberato FL, Pereira AC, et al. The relationship between volatile sulphur compounds, tongue coating and periodontal disease. *Int J Dent Hyg.* 2009; 7 (4): 251–5.
16. Skalerič E, Gašpirc B, Skalerič U. Metoda za oceno velikosti parodontalne rane in parodontalne vnetne obremenitve. *Zobozdrav Vestn.* 2014; 69 (1/2): 8–11.
17. Tanaka M, Yamamoto Y, Kuboniwa M, et al. Contribution of periodontal pathogens on tongue dorsa analyzed with real-time PCR to oral malodor. *Microbes Infect.* 2004; 6 (12): 1078–83.
18. ADA Council on Scientific Affairs. Oral malodor. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134 (2): 209–14.
19. Morita M, Wang HL. Association between oral malodor and adult periodontitis: A review. *J Clin Periodontol.* 2001; 28 (9): 813–9.
20. Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, et al. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (11): 970–5.
21. Roldán S, Herrera D, Sanz M. Biofilms and the tongue: Therapeutical approaches for the control of halitosis. *Clin Oral Investig.* 2003; 7 (4): 189–97.
22. Collins LM, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res.* 1987; 66 (8): 1300–2.
23. Faveri M, Feres M, Shibli JA, et al. Microbiota of the dorsum of the tongue after plaque accumulation: An experimental study in humans. *J Periodontol.* 2006; 77 (9): 1539–46.
24. Quirynen M, Avontroodt P, Soers C, et al. Impact of tongue cleansers on microbial load and taste. *J Clin Periodontol.* 2004; 31 (7): 506–10.
25. Suzuki N, Fujimoto A, Yoneda M, et al. Resting salivary flow independently associated with oral malodor. *BMC Oral Health.* 2016; 17 (1): 23.
26. Yoneda M, Naito T, Suzuki N, et al. Oral malodor associated with internal resorption. *J Oral Sci.* 2006; 48 (2): 89–92.

27. Garrett NR. Poor oral hygiene, wearing dentures at night, perceptions of mouth dryness and burning, and lower educational level may be related to oral malodor in denture wearers. *J Evid Based Dent Pract.* 2010; 10 (1): 67–9.
28. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J.* 2021; 71 (6): 462–76.
29. Horning GM. Necrotizing gingivostomatitis: NUG to noma. *Compend Contin Educ Dent.* 1996; 17 (10): 951–4, 956, 957–8.
30. Roslund K, Lehto M, Pussinen P, et al. Volatile composition of the morning breath. *J Breath Res.* 2022; 16 (4).
31. Snel J, Burgering M, Smit B, et al. Volatile sulphur compounds in morning breath of human volunteers. *Arch Oral Biol.* 2011; 56 (1): 29–34.
32. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25 (1): 199–206.
33. Almståhl A, Wikström M. Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res.* 1999; 78 (8): 1410–6.
34. Nalcaci R, Baran I. Oral malodor and removable complete dentures in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105 (6): e5–9.
35. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: A prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78 (7): 476–9.
36. Delanghe G, Ghyselen J, van Steenberghe D, et al. Multidisciplinary breath-odour clinic. *Lancet.* 1997; 350 (9072): 187.
37. Wu J, Cannon RD, Ji P, et al. Halitosis: Prevalence, risk factors, sources, measurement and treatment – A review of the literature. *Aust Dent J.* 2020; 65 (1): 4–11.
38. Rosenberg M, McCulloch CA. Measurement of oral malodor: Current methods and future prospects. *J Periodontol.* 1992; 63 (9): 776–82.
39. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontol Res.* 1992; 27 (4 Pt 1): 233–8.
40. Setia S, Pannu P, Gambhir RS, et al. Correlation of oral hygiene practices, smoking and oral health conditions with self perceived halitosis amongst undergraduate dental students. *J Nat Sci Biol Med.* 2014; 5 (1): 67–72.
41. Van der Sleen MI, Slot DE, Van Trijffel E, et al. Effectiveness of mechanical tongue cleaning on breath odour and tongue coating: A systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2010; 8 (4): 258–68.
42. Del Piano M, Balzarini M, Pagliarulo M, et al. Correlation between specific bacterial groups in the oral cavity and the severity of halitosis: Any possible beneficial role for selected lactobacilli? *J Gastroint Dig Syst.* 2014; 4 (4): 197.
43. Menon MV, Coykendall AL. Effect of tongue scraping. *J Dent Res.* 1994; 73 (9): 1492.
44. Outhouse TL. A platinum standard of effectiveness in oral health care interventions: The Cochrane systematic review. *Gen Dent.* 2006; 54 (4): 228–9.
45. Quirynen M, Zhao H, van Steenberghe D. Review of the treatment strategies for oral malodour. *Clin Oral Investig.* 2002; 6 (1): 1–10.
46. Nachnani S. The effects of oral rinses on halitosis. *J Calif Dent Assoc.* 1997; 25 (2): 145–50.
47. Young A, Jonski G, Rölla G. Inhibition of orally produced volatile sulfur compounds by zinc, chlorhexidine or cetylpyridinium chloride – Effect of concentration. *Eur J Oral Sci.* 2003; 111 (5): 400–4.
48. Fedorowicz Z, Aljufairi H, Nasser M, et al. Mouthrinses for the treatment of halitosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD006701.
49. Sterer N, Rubinstein Y. Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence Int.* 2006; 37 (8): 653–8.

Matija Krajnc^{1*}, Ines Žabkar^{2*}, Vita Stražišar^{3*}, Kristjan Dekleva^{4*},
Jasmina Markovič Božič⁵

Kronična pooperativna bolečina

Chronic Postoperative Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna bolečina, kronična bolečina, opioidi, pooperativni zapleti, večstopenjski pristop

Kronična pooperativna bolečina sodi med najpogostejše pooperativne zaplete in močno vpliva na bolnikovo kakovost življenja. Nastopi pri približno 10 % bolnikov po večji operaciji in predstavlja velik javnozdravstveni ter ekonomski izziv. Običajno se začne kot težko obvladljiva akutna pooperativna bolečina, ki se postopoma pretvori v vztrajajočo nevropatsko bolečino. Prepoznavanje in upoštevanje dejavnikov tveganja, ki so vezani na bolnika in operacijo, je ključno pri njenem preprečevanju. Z večstopenjskim pristopom lahko z uporabo različnih zdravil in metod ciljano delujemo na številna mesta na bolečinski poti, zmanjšamo akutno pooperativno bolečino in hkrati vplivamo na mehanizme, ki vodijo v nastanek kronične bolečine. Za obvladovanje kronične pooperativne bolečine je potreben multidisciplinaren in večstopenjski pristop, ki upošteva biopsihosocialni model bolečine ter vključuje farmakološke in nefarmakološke ukrepe.

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative pain, chronic pain, opioids, postoperative complications, multimodal analgesia

Chronic postoperative pain is one of the most common postoperative complications that severely affects the patients' quality of life. It occurs in approximately 10% of patients after major surgery, and is an important public health and economic problem. It typically begins as acute postoperative pain that is difficult to control and gradually transforms into a persistent neuropathic pain. Recognition and consideration of various risk factors related to the patient and the surgical procedure are crucial for its prevention. Multimodal analgesia targets multiple sites on the pain pathway, has the potential to reduce acute postoperative pain, and influences the mechanisms of pain chronification. The management of chronic postoperative pain requires a multidisciplinary and multimodal approach that considers the biopsychosocial model of pain, and includes pharmacologic and nonpharmacologic modalities.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

¹ Matija Krajnc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

² Ines Žabkar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Vita Stražišar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Kristjan Dekleva, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; jasmina.markovic1@kclj.si

UVOD

Enajsta revizija mednarodne razdelitve bolezni (International Classification of Diseases, 11th revision, ICD-11) opredeljuje kronično pooperativno bolečino (KPB) kot kronično bolečino, ki se razvije ali stopnjuje po operativnem posegu oz. poškodbi tkiva in presega čas okrevanja – traja torej več kot tri mesece (1). Na prehod akutne bolečine v kronično vplivajo prebivalstveni, genetski, psihološki, družbeni, klinični in z operacijo povezani dejavniki tveganja. Vzroki za nastanek in vztrajanje bolečine so raznoliki, od mišično-skeletnega izvora v sklopu biomehanskih bolezni in skrčitev (kontraktur), nevrološkega izvora pri nevroimih, nevralgijah in fantomski bolečini, do manj raziskanih sindromov, kot je kompleksni regionalni bolečinski sindrom. Poseben je nevropatični izvor bolečine, saj so operacije, ki vključujejo poškodbe živcev, povezane z višjim tveganjem za razvoj KPB. Področna in splošna anestezija lahko pomembno vplivata na mehanizme nastanka KPB in jo preprečujeta. Novejše raziskave osvetljujejo težave, ki nastanejo pri z opioidi sproženi hiperalgeziji in raziskujejo uporabo neopioidnih protibolečinskih pristopov za obvladovanje bolečine (1–3).

V preglednem članku bomo predstavili nekatera nova odkritja s področja obravnave KPB in epidemiologijo, dejavnike tveganja, mehanizme nastanka ter več stoječinski pristop k zdravljenju.

EPIDEMIOLOGIJA

Na svetovni ravni je letno operiranih približno 320 milijonov bolnikov. KPB se pojavlja pri približno 10 % bolnikov po večjih operativnih posegih, glede na mesto operacije pa nekatere raziskave navajajo razpon v prevalenci med 5 in 85 %. Nevzdržno bolečinsko stanje se razvije pri 1 % operiranih bolnikov. Mediana pojavnosti kronične bolečine od 6 do 12 mesecev po operaciji je med 20 in 30 %, z manjšim upadom skozi čas (2, 4, 5). Ocenjuje se,

da je KPB prisotna pri 20 % otrok eno leto po operaciji (6).

KPB lahko nastane po vseh vrstah posegov. Nižja incidenca (10 %) je značilna za operacije dimeljske kile in carski rez, višja (med 30 in 50 %) pa za amputacije, operacije prsnega koša, dojki in ledvene hrbtenice ter artroplastiko kolena ali kolka. Vztrajajoča bolečina je pogosta tudi po operativni oskrbi opeklin in travmatoloških operacijah. Po eni strani so povezane z večjim tveganjem za poškodbo živcev, po drugi pa lahko že prej obstoječa bolečina na mestu operacije vodi v osrednjo senzitivizacijo (7, 8).

KPB se pojavlja tudi po manj invazivnih posegih, kljub razvoju in napredku operativnih tehnik. Z uporabo laparoskopске tehnike, ki velja za manj invazivno, je prevalenca KPB upadla le minimalno (9, 10).

ETIOPATOGENEZA Patofiziologija – mehanizmi prehoda iz akutne v kronično pooperativno bolečino

Bolečinski dražljaji se pretvorijo v akcijski potencial in po živčnih vlaknih tipa A δ in C potujejo do zadajšnjih rogov hrbtenjače, kjer jih sprejmejo sekundarne ascendentne živčne celice in jih preko talamusa preneso v skorjo velikih možganov. Modulacija prenosa in zaznavanja bolečine poteka na vsaki od teh ravni, še posebej pomembne pa so descendentne bolečinske poti (11).

Pri operativno povzročeni bolečini so vpleteni nociceptivni, vnetni in nevropatični mehanizmi nastanka bolečine. Daljša operacija in odprti tip operacije (v nasprotju z manj invazivnim endoskopskim) sta dejavnika tveganja za pojav KPB (12).

Če je nociceptivno draženje stalno ali ponavljajoče, pride do spremembe v zaznavanju bolečine na periferni in osrednji ravni (hrbtenjača, možgani).

Na ravni perifernega živčevja se z aktivacijo limfocitov, sproščanjem dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in interleukinov podaljša

vnetni proces. Posledice kroničnega vnetja so (13):

- znižanje praga za zaznavanje bolečine,
- fosforilacija beljakovinskih kinaz A in C,
- aktivacija prehodnega receptorskega kanalčka kationskega signala V1 (angl. *transient receptor potential vanilloid 1*, TRPV1),
- povečano izražanje od napetosti odvisnih natrijevih kanalčkov in TRPV1 v zadajšnjem rogu hrbtenjače in
- povečan nastanek snovi P in peptida, povezanega z genom za calcitonin (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) na periferiji in v hrbtenjači (periferna senzitivizacija).

V zadajšnjem rogu hrbtenjače se spremeni izražanje genov, zato pride do spremembe v nastajanju številnih receptorjev (npr. že prej omenjenih TRPV1) in ionskih kanalčkov. Posledica je pretirano vzdraženo (hiperekscitabilno) stanje. Pomembno vlogo imajo receptorji za N-metil-D-aspartat (NMDA), ki med akutnimi bolečinskimi signali ostanejo neaktivni, neprestano nociptivno draženje pa omogoči vezavo glutamata nanje. To vodi v alodinijo, v končni stopnji pa v spremembo strukture živčnih celic in okrepitev signalne transdukcije. Ob podaljšanem nociptivnem draženju pride tudi do sproščanja kemokinov, nevrotransmiterjev in nevromodulatorjev, s čimer je spodbujena aktivacija glialnih celic, ki so pomembne za mielinizacijo. Njihova aktivacija s številnimi mehanizmi vpliva na osrednjo senzitivizacijo (11, 13).

Spremembe na ravni možganov kažejo na povezanost kronične bolečine z duševnim stanjem. Pomemben vpliv na zaznavanje bolečine imajo tesnoba, depresija in zloraba psihoaktivnih snovi (13).

Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za razvoj KPB so prebivalstveni, genetski, klinični, povezani

z operacijo in psihološki ter so medsebojno povezani (11, 14).

Visoko stopnjo tveganja predstavljajo nižja starost (mlajši odrasli), pridružene bolezni, nižja stopnja izobrazbe in kajenje. Med dejavnike tveganja z nižjo stopnjo dokazov uvrščamo povišan indeks telesne mase, ženski spol, življenje v enoosebnem gospodinjstvu in brezposelnost (14). Med možne dejavnike tveganja spadajo tudi mutacije genov, povezanih z večjo občutljivostjo na bolečino. Taki geni so npr. COMT (angl. *catechol-O-methyltransferase*), OPRM1 (angl. *opioid receptor μ 1*) in GCH1 (angl. *guanosine-5'-triphosphate cyclohydrolase 1*) (11).

Hujša akutna pooperativna bolečina in trajanje bolečine več kot pet dni sta pomembna dejavnika tveganja. Prav tako obstaja močna povezava med nevropatskimi simptomi v prvih dneh po operaciji in razvojem nevropatske KPB. Večje možnosti za razvoj KPB imajo bolniki s predoperativno bolečino, posebno na mestu operacije, ter tisti s predhodnim bolečinskim stanjem, kot so fibromialgija, migrena in bolečina v spodnjem delu hrbta. Temu verjetno botrujejo psihosocialni dejavniki tveganja, pridružene bolezni in dolgotrajna uporaba opioidov (14).

Pomemben dejavnik tveganja je tudi vrsta operacije. Operacije z večjim tveganjem razvoja KPB so: amputacija, mastektomija, torakotomija, sternotomija, kraniotomija, artroplastika kolka in kolena, dimeljska herniotomija in carski rez. Poleg vrste operacije spadajo med dejavnike tveganja še obseg operativne rane, trajanje operacije in vrsta poškodovanega tkiva, kar pomeni, da manj invaziven poseg ni vedno povezan z nižjim tveganjem za razvoj KPB. Ostali dejavniki tveganja, povezani z operacijo, so pooperativni zapleti, ponovna operacija, okužba in dodatno zdravljenje, kot sta kemoterapija in radioterapija (14).

Med psihološke dejavnike tveganja spadajo psihološki stres, tesnoba,

katastrofiziranje, zmanjšana sposobnost spopadanja z bolečino, motnje spanja, pričakovanja in pretirana opreznost (12, 14). Izmed naštetih je najpomembnejši psihološki dejavnik tesnoba (14).

DIAGNOSTIKA

KPB je multidisciplinarni bolečinski sindrom. Ocenjevanje bolečine je pomembno orodje pri iskanju vzroka za bolečino in odločanju glede protibolečinskega zdravljenja. Standardna anamneza in klinični status vključujeta še značilno bolečinsko anamnezo in oceno prizadetosti delovanja. Ocenjujemo moč in vrsto bolečine.

Za ocenjevanje moči najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice. S fizičnim pregledom iščemo vzrok za bolečino. Z orientacijskim nevrološkim pregledom ugotavljamo prisotnost nevropatske bolečine. Z RTG, scintigrafijo, UZ in MR iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. S testi za prevodnost živcev ugotavljamo prizadetost mišic in živcev. Psihološki testi pomagajo pri določitvi psiholoških lastnosti, ki sooblikujejo zaznavanje in doživljanje bolečine. Pomembni so tudi biopsihosocialni dejavniki. Ocena bolečine je vedno prilagojena posamezniku in njegovemu doživljanju bolečine (1, 3).

Pri bolniku se pojavijo spremembe v kakovosti življenja, vedenjskih vzorcih in spanju (15).

PREVENTIVA

Preventivo lahko izvajamo na več ravneh. Vplivamo lahko na nekatere dejavnike tveganja, prilagajamo anesteziološke metode in farmakološko zdravljenje (11).

Področna anestezija

Področna anestezija se je v večini raziskav izkazala kot učinkovita pri zmanjševanju KPB. Z blokado nociceptivnega vnosa zmanjšuje osrednjo senzitivizacijo in modulira signale glijalnih celic. Področni anestetiki imajo tudi protivnetno sestavino, ki bi

prav tako lahko zmanjševala senzitivizacijo. Uporaba večstopenjskega pristopa pri lažšanju perioperativne bolečine zmanjšuje uporabo opioidov in s tem tudi z opioidi povzročeno hiperalgizijo. Nevroaksialna analgezija se je izkazala kot učinkovita za zmanjševanje KPB po torakotomijah in carskih rezih, pri nekaterih drugih posegih (srčnih operacijah, laparotomijah, prostektomijah in histerektomijah) pa ne (12, 14).

Farmakološka preventiva

Veliko raziskav je bilo na tem področju že izvedenih, vendar z zelo malo ugotovitvami. Raziskani so bili ketamin, lidokain v infuziji in zmanjševanje uporabe opioidov (14).

Ketamin lahko zmanjša akutno pooperativno bolečino in hkrati zmanjša uporabo opioidov. Najbolj opazno je zmanjšal pooperativno kronično bolečino pri pacientih, ki so pred operacijo prejeli visoke odmerke opioidov. Možen mehanizem je aktivacija mikroglije z receptorji NMDA (14).

Lidokain v infuziji se je izkazal kot učinkovit pri operacijah dojke. Področne anestetike lahko uporabimo tudi v kontinuirani infiltraciji rane, kar je učinkovito pri zmanjševanju bolečine pri carskem rezu (14).

Predoperativno in pooperativno zmanjšana uporaba opioidov pomembno zmanjša pojav KPB. Visoko incidenco kronične bolečine so zasledili po uporabi remifentanila. Mehanizmi obsegajo sprožitev opioidne tolerance, spremembe v središču za nagrajevanje, olajšano osrednjo senzitivizacijo in spremenjeno descendentno zaviranje (14).

Uporaba gabapentinoidov, glukokortikoidov, nesteroidnih antirevmatikov (NSAR) in antidepresivov se je izkazala za neučinkovito (14, 15).

VEČSTOPENJSKI PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Pred začetkom zdravljenja je ključna opredelitev izvora in vrste bolnikove bolečine z natančno anamnezo in kliničnim statusom (16). Obravnavana bolečina mora biti

v skladu z obstoječo opredelitvijo, preden se jo lahko diagnosticira kot KPB (1, 16).

Farmakološko zdravljenje

Podatki o učinkovitosti farmakološkega zdravljenja KPB, pridobljeni iz randomiziranih nadziranih kliničnih raziskav, so omejeni, zato je veliko priporočil povzetih iz podatkov za obravnavo drugih stanj, predvsem kronične nevropatske bolečine (16).

Široko uporabljeni pri kronični nevropatski bolečini so adjuvantni analgetiki, kot sta gabapentin in pregabalin, ki delujeta na podenoti α_2 in δ -1 kalcijevih kanalčkov, in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, npr. duloksetin in venlafaksin, ki delujejo na monoaminske prenašalce. Kljub široki uporabi adjuvantnih analgetikov pri zdravljenju kronične nevropatske bolečine njihova učinkovitost pri zdravljenju KPB ni vedno enaka (11).

V nekaterih raziskavah se je za učinkovitega izkazal nanos zdravil na omejen in določen predel. Kapsaicin v nizkih odmerkih je bil učinkovit pri kronični bolečini po mastektomiji, 5-% lidokain pri lokalizirani nevropatski bolečini z alodinijo, obliži z nitroglicerinom, ki se dajejo na kožo, pa pri bolečini po torakotomiji. Uporaba kombinacije 2-% amitriptilina in 1-% ketamina v kremi je pri bolnikih olajšala bolečino (16).

Zikonotid, zaviralec kalcijevih kanalčkov tipa N Cav2.2, se je izkazal za učinkovitega, vendar je njegova uporaba omejena, saj se ga odmerja v subarahnoidni prostor in ima ozko okno zdravljenja. Ostale učinkovine, npr. natrijev valproat, novi opioidi, agonisti adrenergičnih receptorjev α , oksitocin in kanabinoidi, ter bolj usmerjene učinkovine, kot so tarčni toksini, zaviralci sinteze beljakovin in drugi, so še predmet raziskav (11).

V uporabi so še paracetamol, NSAR, šibki in močni opioidi, ketamin in mišični relaksanti. Pri uporabi močnih opioidov je treba pretehtati tveganja in koristi (16).

Nefarmakološko zdravljenje

Pri zdravljenju KPB je zaradi njene zapletenosti in psiholoških ter družbenih dejavnikov tveganja potreben multidisciplinaren pristop (11). Bolnik mora biti seznanjen z napovedjo izida bolezni, načrtom zdravljenja in rehabilitacijo (16).

Fizioterapija, masaža in akupunktura olajšajo bolečino, vendar le začasno. Kognitivno-vedenjska terapija se osredotoča na izboljšanje fizičnega in čustvenega delovanja bolnika. Ne teži k zmanjšanju bolečine, temveč k telesni pripravljenosti, dobremu počutju in spremembi pogleda na svoje stanje, tako da lahko bolniki delujejo kljub stalni bolečini (16).

Intervencijske metode, kot so radiofrekvenčna ablacija področnih živcev, krionevroliza in nevromodulacija, veliko obljublajo pri zdravljenju KPB z močno nevropatsko sestavino, vendar so podatki o priporočljivosti v klinični praksi za zdaj še omejeni. V obvladovanju kronične bolečine so uporabni predvsem v kombinaciji z blokadami in kot del večstopenjske analgezije (17).

Prehodna bolečinska obravnava (angl. *transitional pain service*, TPS) lahko služi kot most med lajšanjem akutne pooperativne bolečine v bolnišnicah in izvenbolnišničnim zdravljenjem KPB (11). Gre za obravnavo na treh ravneh: predoperativno, kjer se prepozna bolnike z večjim tveganjem, pooperativno bolnišnično in pooperativno izvenbolnišnično s sledenjem bolnikov do šest mesecev po operaciji. To je celosten pristop, kjer se bolniku prilagodi farmakološko zdravljenje, nudi psihoterapevtsko pomoč in uvede druge nefarmakološke ukrepe (18). Tako obravnavo izvaja interdisciplinarna skupina in stremi k najboljši podpori bolniku, njegovemu osebnemu zdravniku in njegovi družini (11, 18). Pri vsakem bolniku se priporoča individualen načrt zdravljenja z rednimi pregledi (11).

ZAKLJUČEK

KPB predstavlja velik zdravstveni izziv. Vzrok za njen nastanek so spremembe v zaznavanju bolečine, ki nastanejo zaradi neprestanega oz. ponavljajočega se nociptivnega draženja. Dejavniki tveganja so številni, zdravljenje pa zahteva multidisciplinarno obravnavo. V okviru farmakološkega zdravljenja so pristopi podobni kot pri zdravljenju nevropatske bolečine.

Mnogo učinkovin je še predmet raziskav. Kot nefarmakološko zdravljenje lahko bolniku ponudimo fizioterapijo, masažo, akupunkturo in različne psihoterapevtske tehnike. Veliko obljublja tudi intervencijske metode. Pri bolnikih s KPB je poudarek na večstopenjski in celostni obravnavi, oblikovanju posameznemu bolniku prilagojenega načrta zdravljenja in rednem spremljanju.

LITERATURA

1. Clark JD. Chronic postoperative pain: Preventable or inevitable? *Anesthesiology*. 2021; 135 (2): 215–7.
2. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367 (9522): 1618–25.
3. Correll D: Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Res*. 2017; 6: 1054.
4. Brevik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! *PAIN*. 2008; 137 (2): 233–4.
5. De Kock M. Expanding our horizons: Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology*. 2009; 111 (3): 461–3.
6. Williams G, Howard RF, Liossi C. Persistent postsurgical pain in children and young people: Prediction, prevention, and management. *Pain Reports*. 2017; 2 (5): e616.
7. Admiraal M, Hermanides J, Meinsma SL, et al. Current multidisciplinary approaches to preventing chronic postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2021; 127 (3): 331–5.
8. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, et al. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*. 2013; 154 (1): 95–102.
9. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017; 158 (1): 50–4.
10. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain – From mechanisms to treatment. *Pain Reports*. 2017; 2 (2): e588.
11. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019; 393 (10180): 1537–46.
12. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: A narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76 (1): 8–17.
13. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. 2015; 15 (2): 98–102.
14. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022; 22 (5): 190–6.
15. Lopes A, Seligman Menezes M, Moreira de Barros AG. Chronic postoperative pain: Ubiquitous and scarcely appraised: Narrative review. *Braz J Anesthesiol*. 2021; 71 (6): 649–55.
16. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: Current evidence for prevention and management. *Korean J Pain*. 2018; 31 (3): 155–73.
17. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013; 154 (11): 2249–61.
18. Mikhaeil J, Ayoo K, Clarke H, et al. Review of the Transitional Pain Service as a method of postoperative opioid weaning and a service aimed at minimizing the risk of chronic post-surgical pain. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020; 52 (2): 148–53.

Ana Šešek¹, Barbara Šegedin²

Maligna utesnitev hrbtenjače s prikazom primera

Malignant Spinal Cord Compression: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: utesnitev hrbtenjače, radioterapija, pareza, rak prostate

Maligna utesnitev hrbtenjače predstavlja eno izmed najhujših stanj v onkologiji. Pomembno je hitro ukrepanje znotraj 24 ur, ki pripomore k izidu zdravljenja in nadaljnji kakovosti življenja bolnika. V večini primerov ima bolnik že znano diagnozo raka, vendar se pri nekaterih maligna utesnitev hrbtenjače pojavi kot prva klinična izražena. Le-ta je najpogosteje posledica utesnitve hrbtenjače in hrbteničnega kanala bodisi zaradi rasti tumorja neposredno iz vretenca v svetlino kanala, redkeje pa je posledica pritiska kostnih odlomkov na hrbtenjačo, zasevkov v hrbtenjači (intramedularnih) ali v mehkih ovojnicah hrbtenjače (leptomeningealnih). Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica. V klinični sliki je vodilni simptom navadno bolečina v predelu hrbtenice, v statusu pa je značilen izpad senzoričnega in/ali motoričnega delovanja z ravno, ki odraža mesto okvare. Skladno z mestom okvare so lahko pridružene motnje mišic zapiralk. Največji pomen v diagnostiki maligne utesnitve hrbtenjače ima slikanje z MR. Pomemben pristop k zdravljenju predstavlja radioterapija s predhodnim operativnim posegom ali brez. V prispevku je prikazan primer 60-letnega bolnika z rakom prostate z znanimi kostnimi zasevki in maligno utesnitvijo hrbtenjače.

ABSTRACT

KEY WORDS: spinal cord compression, radiotherapy, paresis, prostate cancer

Malignant spinal cord compression is one of the most serious complications of cancer and represents an oncologic emergency. Timely diagnosis and treatment within 24 hours of symptom onset affects disease outcome and the patient's quality of life. Most of the patients that present with spinal cord compression have a known cancer diagnosis, yet in some of them spinal cord compression is the first clinical manifestation of the disease. Most cases of spinal cord compression are the result of tumour growth from the vertebral body into the spinal canal, while the dislocation of bone fragments, intramedullary and leptomeningeal metastases are less frequent causes of spinal cord compression. The most common site of malignant spinal cord compression is the thoracic spine. Back pain is the first symptom in the majority of patients, later sensory and/or motor deficits and loss of sphincter control can occur. MR of the whole spine is the gold standard in the diagnosis of malignant spinal cord compression. Radiotherapy with or without surgery is the most common treatment approach. We present a case of a 60-year old patient with prostate cancer with known bone metastases and spinal cord compression.

¹ Ana Šešek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; as9851@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Med nujna stanja v onkologiji sodijo nenadna obolenja, katerih vzrok je rak neposredno ali posredno v obliki paraneoplastičnih sindromov (1). V skupini prvih ima pomembno vlogo maligna utesnitev hrbtenjače (MUH), ki je drugi najpogostejši nevrološki zaplet raka za možganskimi zasevki (2). MUH je opredeljena kot stanje utesnitve hrbtenjače oz. šopa živčnih korenin, ki izvirajo iz njenega spodnjega dela (kavde ekvine) zaradi zasevkov ali neposredne razširitve rakavega tkiva na vretence. Vretence se zaradi posedanja ali prevelikega zunanega pritiska izboči v svetlino hrbteničnega kanala, s čimer povzroči pritisk na hrbtenjačo, kar lahko vodi v nastanek nevroloških izpadov (3, 4). Pritisk na hrbtenjačo povzroči oteklino, zastajanje venske krvi in demielinizacijo, ki je popravljiva, če je utesnitev razrešena zgodaj. V primeru dlje trajajoče utesnitve ta privede do poškodb žilja, nekroze hrbtenjače in trajne poškodbe, kar lahko povzroči dolgotrajno bolečino, paralizo in uhajanje blata oz. urina. Bolniki z nevrološkimi izpadi, ki trajajo več kot 48 ur, imajo majhno verjetnost izboljšanja in okrevanja, zato so čimprejšnja klinična prepoznavna, temeljna diagnostika in hitro ustrezno zdravljenje ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z MUH (2, 4).

EPIDEMIOLOGIJA

Hrbtenica je zaradi bogate prekrvavitve in obilnega odvajanja limfe najpogostejše mesto kostnih zasevkov. Zasevke v hrbtenici delimo glede na mesto na zasevke znotraj zunanje ovojnice osrednjega živčevja, ki so v hrbtenjači (intraduralne ekstramedularne) in zasevke znotraj zunanje ovojnice osrednjega živčevja, ki so zunaj hrbtenjače (intraduralne intramedularne) (3). MUH se pojavlja pri 3 do 5 % vseh bolnikov z rakom oz. pri 10 % bolnikov z zasevki v hrbtenici (1, 4, 5). V hrbtenico lahko zasevajo vse vrste raka, najpogosteje pa rak dojke (29 %), pljuč (17 %) in prostate (14 %) (2, 3, 6).

Večina bolnikov z MUH ima znano rakavo bolezen, vendar pri 8 do 34 % MUH nastopi kot prvi znak bolezni (6). 35 % takih bolnikov predstavljajo bolniki z ob MUH ugotovljenim rakom prostate (7). Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica (60 do 80 % bolnikov), sledita ledveno-križnična (15 do 30 % bolnikov) in vratna hrbtenica (manj kot 10 % bolnikov) (2, 6). Pogostejša prizadetost prsne hrbtenice se pripisuje njeni kifozni obliki in posledični naravni izpostavljenosti velikim mehanskim pritiskom, celokupno najožjemu preseku hrbteničnega kanala ter številčnosti prsnih vretenc. V 8 do 37 % imajo bolniki z MUH asimptomatske zasevke v ostalih vretencih, pri 20 do 35 % bolnikov je MUH prisotna na več ravneh hrbtenice (2). Povprečna starost bolnika z diagnozo MUH je 65 let. Zaradi izboljšanja preživetja bolnikov z razširjeno rakavo boleznijo lahko v prihodnje pričakujemo tudi višjo incidenco MUH (3, 8).

PATOFIZIOLOGIJA

MUH v 85 % primerov nastane kot posledica epiduralnega pritiska na hrbtenjačo, do katerega pride zaradi hematogenega razvoja raka v kostni mozeg vretenca (1–3, 7). V 85 do 90 % primerov je prizadeto telo vretenca, kar povzroči utesnitev hrbtenjače s sprednje strani. Utesnitev je posledica razraščanja mase znotraj vretenca in izbočenja vretenca ali tumorske mase v epiduralni prostor (2, 6).

Na mikroskopski ravni ima osrednjo patogenetsko vlogo v razvoju MUH nastanek oteklina hrbtenjače (slika 1), ki jo povzročita pritisk na notranji venski pletež ter zastajanje krvi s posledičnim sproščanjem vnetnih posrednikov in citokinov. Zaradi oteklina se povečata pritisk v arteriolah in prepustnost žil, ki privedeta do razvoja prvih nevroloških izpadov, zmanjšan pretok krvi v hrbtenjači, predvsem v belini, pa vodi v ishemični infarkt hrbtenjače (2, 6). Otekanje beline in zatekanje aksonov vodi do demielinizacije živčnih celic, nekroze

beline in glioze (3, 6). Vazogeni oteklini sledi citotoksična oteklina kot posledica poškodbe živčnih celic zaradi pomanjkanja prekrvavitve in kisika (6).

Redkeje do MUH privedejo drugi mehanizmi, ki vključujejo patološki zlom vretenca, infiltracijo obvretenčnih mehkih tkiv, zasevke v hrbtenjači (intramedularni) ali v mehkih ovojnica hrbtenjače (leptomeningealni) (7). Tak način utesnitve se pojavlja predvsem pri limfomih, nevroblastomih in sarkomih (2).

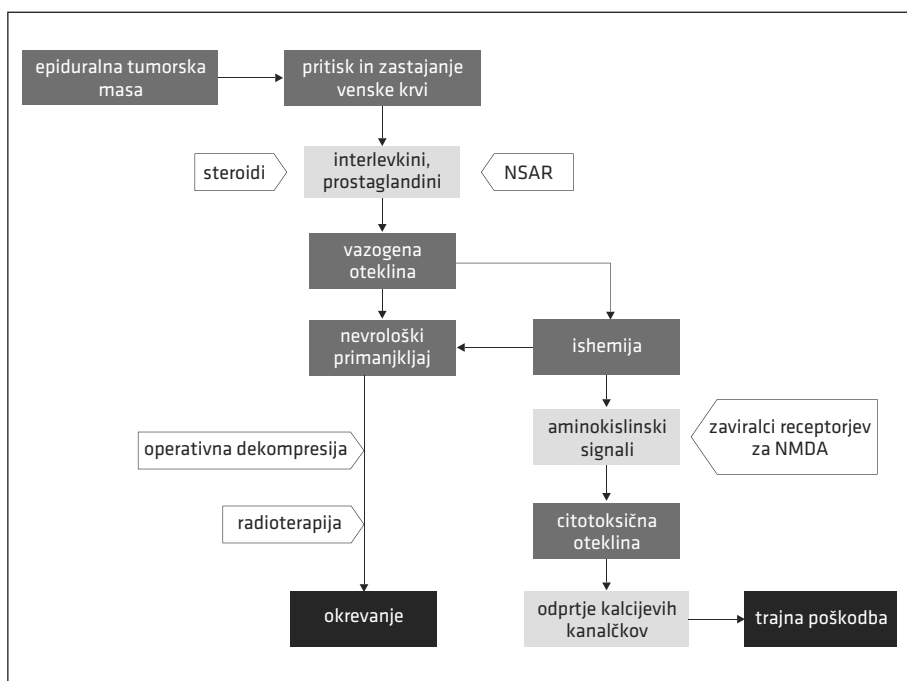
Trajanje MUH in hitrost njenega razvoja pomembno vplivata na možnost okrevanja. V primeru nenadnega nastanka MUH je potrebna čim zgodnejša sprostitev pritiska v 8 do 10 urah, saj je v ozkem časovnem oknu sprememba še popravljiva (3, 6). Če je zunanji pritisk na hrbtenjačo podaljšan in se razvije ishemija hrbtenjače, je popolno okrevanje manj verjetno. Pri motoričnih izpadih, ki se razvijejo v daljšem časovnem obdobju

(več kot sedem dni), se hrbtenjača na zmanjšano prekrvavitev postopoma prilagaja in je izid zdravljenja boljši kot pri razvoju motoričnih izpadov v krajšem času, predvsem če se razvijejo v 24 do 48 urah (3, 6, 7).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinična slika MUH je odvisna od hitrosti njenega nastanka. Nenaden nastop MUH se običajno kaže z mešanico naslednjih simptomov: nenadno izgubo senzorike, zastajanjem urina, zaprtostjo, otrplostjo okoli danke ali nenadno nezmožnostjo hoje. Leti lahko predstavljajo znake nepovratne poškodbe žilja in infarkta hrbtenjače (1).

Počasi razvijajoča se MUH se najpogosteje prične z bolečino, ki je prisotna pri 60 do 85 % bolnikov in traja osem tednov ali več pred postavitvijo diagnoze. Bolečina je sprva lokalizirana, njena jakost se značilno povečuje. Podobna je bolečini pri degenerativnih boleznih hrbtenice, vendar ob počitku



Slika 1. Shematski prikaz mehanizma nastanka maligne utesnitve hrbtenjače (MUH) (6). NSAR – nesteroidni antirevmatiki, NMDA – N-metil-D-aspartat.

ne mine in se v ležečem položaju poslabša. Pri vsakem bolniku z znanim rakavim obolenjem moramo ob novonastali bolečini v hrbtenici izključiti MUH (1, 2, 9). Poslabšanje je izrazitejše in vztrajnejše pri okvarah v hrbtenjači. Bolečina je posledica več dejavnikov, in sicer raztezanja pokostnice, sproščanja vnetnih posrednikov, nestabilnosti hrbtenice in pritiska na izstopajoče korenine živcev (2, 3, 6).

Pomemben znak MUH je okvara oz. prizadetost motoričnega delovanja (9). Motorični izpadi se pojavijo pri do 91 % bolnikov (tabela 1) (6). Zaradi najpogosteje prizadete prsne hrbtenice motorični izpad večinoma zajame spodnje okončine in povzroča težave pri hoji (2). Pojavijo se lahko motorični izpadi po tipu zgornje, spodnje ali kombinacije obeh motoričnih živčnih celic glede na mesto poškodbe hrbtenjače (3, 10). Motorični izpadi lahko preidejo v paraparezo ali paraplegijo (2). Nevrološki status pred zdravljenjem je najpomembnejši napovednik in kazalnik za izboljšanje nevrološkega statusa po zdravljenju (6).

Senzorični izpadi so redkejši od motoričnih (tabela 1). Območje senzoričnega izpada sovpada z dermatomom prizadete delu hrbtenjače, pri čemer je izpad značilno eno do pet ravni nižje od anatomskega mesta poškodbe (3, 6). Čeprav so parestezije zaradi značilnega pritiska na sprednji del hrbtenjače redke, se ob morebitni poškodbi spinotalamične proge občutek za bolečino in občutek za temperaturo na nasprotni strani telesa zmanjšata (3).

Če spodnji del hrbtenjače (medularni konus) zaradi MUH ni neposredno prizadet, se pozno v poteku MUH pri polovici bolnikov pojavi še izpad avtonomnega živčevja, ki se ujema s stopnjo mišične oslabelosti (tabela 1) (2, 6). Izpad aktivnosti simpatika se odraža z motnjami delovanja črevesja in mehurja v obliki uhajanja blata oz. urina, impotence ali zastajanja blata oz. urina, z odsotnostjo potenja pod ravnjo okvare ter ortostatsko hipotenzijo (2, 3). Če se izpadi avtonomnega živčevja v napredujejo stopnji pojavijo, so povezani z manjšo verjetnostjo izboljšanja nevrološkega stanja (9).

Ob kliničnem pregledu je značilen znak bolečina ob potrkavanju vretenc, lahko tudi pri gibanju ali Valsalvinem manevru (2, 9). Ob poškodbi na ravni vratne ali prsne hrbtenice je lahko prisoten Lhermittov znak, ki pa ni značilen, saj se pojavlja tudi pri mielopatijah brez zunanega pritiska, npr. po kemoterapiji (KT) ali radioterapiji (RT) (2, 6).

DIAGNOSTIKA

V sklopu kliničnega pregleda je pomembna ocena stanja zmogljivosti (angl. *performance status*, PS) bolnika, nujen je tudi temeljit nevrološki pregled za določitev ravni okvare, ki vključuje oceno grobe mišične moči, občutka za dotik, preizkus refleksov in oceno delovanja mišic zapiralk (3).

Sum na MUH je treba potrditi s standardnim naborom slikovnih preiskav, ne le zaradi potrditve diagnoze, temveč tudi za pomoč pri odločitvi o ukrepanju oz. zdrav-

Tabela 1. Pogostost simptomov in znakov pri bolnikih z maligno utesnitvijo hrbtenjače (MUH) (6). MUH – maligna utesnitev hrbtenjače.

Simptom oz. znak MUH	Pogostost pojavljanja (%)
Bolečina	70–96
Mišična šibkost oz. motorični izpadi	61–91
Senzorični izpadi	46–90
Avtonomna disfunkcija	40–57

ljenju. Najpomembnejša v postopku diagnoze sta slikanje s CT in MR, saj izvid MR spremeni potek zdravljenja pri 40 % bolnikov (6). Ob slikanju je potrebno zajetje celotne hrbtenice, saj je pri 20 do 35 % bolnikov prisotna MUH na več ravneh (7).

V preteklosti so za hitro diagnostiko pogosto uporabljali klasično RTG-slikanje, scintigrafsko slikanje okostja in mielografijo. Te metode so z uvedbo sodobnejših CT- in MR-preiskav izgubile svoje mesto v diagnostiki MUH (3, 6).

Občutljivost CT-preiskave je okrog 65 %, specifičnost pa 99 %. Preglednost mehkih tkiv je na CT sicer slabša, njegova izvedba pa je hitra in pomembna za načrtovanje zdravljenja MUH. Metoda izbire za diagnostiko MUH je MR, ki mora biti opravljena najkasneje v okviru 24 ur po postavljenem sumu na MUH. Preiskava je neinvazivna, omogoča odličen prikaz mehkih tkiv ter slikanje v več ravninah (3, 6, 11). Po priporočilih je treba opraviti T1- in T2-obtežene MR-sekvence s kontrastnim sredstvom in brez (7). Občutljivost MR z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je 93 %, specifičnost pa 97 % (3, 6). Z MR lahko razlikujemo med benignimi vzroki in malignimi vzroki utesnitve hrbtenjače s 97,6-% občutljivostjo in 100-% specifičnostjo (6). MR je ključnega pomena za nadaljnjo obravnavo bolnika in načrtovanje njegovega zdravljenja. Za bolnike s kontraindikacijami za MR, kot npr. srčni spodbujevalnik, ki ni združljiv z MR, kovinski tujki, polžev vsadek itd., je indicirano CT-slikanje celotne hrbtenice s kontrastnim sredstvom (2, 12). Na podlagi T2-obtežene MR-sekvence ocenimo po razvrstitvi Bilsky stopnjo MUH od 0 do 3, od bolezni, omejene na kostne strukture vretenca, do utesnitve brez vidne hrbtenjačne tekočine (2, 7).

Pri bolnikih brez znane rakave bolezni je poleg kliničnega pregleda ter opisanih slikovnih preiskav treba opraviti še meritve za prostato specifičnega antigena (PSA), teste za izključitev plazmocitoma ter po

potrebi drugo diagnostiko glede na klinično sliko. Od slikovnih preiskav ob iskanju izvora bolezni opravimo CT-slikanje glave, prsnega koša in trebuha ali pozitronsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography with computed tomography*, PET-CT) (7). Skozikožna biopsija je prav tako potrebna pri bolnikih, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni, in jo opravimo, kadar ni načrtovano operativno zdravljenje MUH. Zaradi izjemnega pomena pravočasnega začetka zdravljenja ob jasnih slikovnih preiskavah pogosto zdravljenje pričnemo pred pridobitvijo histopatološkega izvida biopsije (3).

ZDRAVLJENJE

MUH je nujno stanje, zato je za zmanjšanje verjetnosti za napredovanje nevroloških izpadov in izboljšanje možnosti okrevanja treba z zdravljenjem pričeti takoj. Način zdravljenja je odvisen od številnih z bolnikom povezanih dejavnikov, izid zdravljenja pa od funkcionalnega stanja bolnika pred zdravljenjem (13). Primarno zdravljenje še vedno predstavljajo zdravila za zmanjševanje oteklina ter različne možnosti RT z operativnim zdravljenjem ali brez. V primeru slabega PS bolnika in zelo slabe napovedi izida bolezni se lahko odločimo tudi le za blaženje simptomov MUH oz. paliativno oskrbo (2, 3, 6, 7, 14).

Prvi ukrep v sklopu zdravljenja MUH je uvedba kortikosteroidov. Ti z zmanjšanjem vnetnega odgovora zmanjšujejo oteklino, stabilizirajo membrano žilne stene in zakasnijo nastop nevroloških izpadov pri utesnitvi hrbtenjače (6, 15, 16). V kombinaciji z RT statistično značilno pripomorejo k boljšemu izidu in okrevanju (6, 17). Bolnikom, ki prejemajo kortikosteroide, je zaradi njihovega vpliva na telesno presnovo treba redno preverjati raven krvnega sladkorja. Skladno s priporočili morajo vsi bolniki, ki se zdravijo s kortikosteroidi, prejeti tudi zaviralce protonske črpalke za zaščito želodčne sluznice (2).

V randomizirani raziskavi Patchella in sodelavcev se je za uspešno zdravljenje izkazala kombinacija operativnega zdravljenja in RT, saj je značilno več bolnikov, zdravljenih s kombinacijo operacije in RT, pridobilo zmožnost hoje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z RT. Bolniki, zdravljeni z operativnim posegom in RT, so ohranili sposobnost hoje bistveno dlje od bolnikov, zdravljenih samo z RT. Prav tako so operativno obravnavani bolniki potrebovali manj kortikosteroidov in opioidnih analgetikov (18). Podobni so bili tudi zaključki metaanalize, ki je primerjala rezultate bolnikov, zdravljenih z operacijo in RT, s tistimi, ki so bili zdravljeni samo z RT (19).

Za pomoč pri izbiri najboljšega možnega zdravljenja imamo na voljo več orodij, med njimi metodo za ugotavljanje nevroloških, onkoloških, bolezni mehanske nestabilnosti in sistemskih bolezni (neurologic, oncologic, mechanical instability, and systemic disease, NOMS), razvito v Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ki upošteva (2, 12):

- nevrološka opažanja (stopnja poškodbe hrbtenjače, stopnja poškodb živčnih korenin, radiološka ocena stopnje MUH),
- onkološka opažanja (pričakovan odgovor na onkološko zdravljenje),
- mehansko nestabilnost in
- sistemske bolezni (razširjenost bolezni, napoved izida bolezni, morebitne pridružene bolezni in PS bolnika).

Vsako kategorijo ocenimo na podlagi točkovnika, nato pa se skladno z dobljenim rezultatom odločimo za način zdravljenja (2, 12).

Operativni poseg je zdravljenje izbora za bolnike z dobrim PS in z dobro napovedjo izida bolezni (pričakovano preživetje bolnika vsaj tri mesece), z eno ravnjo MUH ter v primeru paraplegije, ki traja manj kot 48 ur. Operativno zdravljenje je indicirano tudi v primeru napredovanja novotvorbe med RT, pri predhodnem obsevanju prizadetega področja, pritisku kostnih odlomkov

na hrbtenjačo ter pri nestabilnosti hrbtenice. Za oceno nestabilnosti hrbtenice uporabljamo točkovnik hrbtenične nestabilnosti zaradi novotvorbe (Spine Instability Neoplastic Score, SINS), ki bolnike razdeli v tri kategorije, in sicer na bolnike s stabilno hrbtenico, morebitno nestabilno in nestabilno hrbtenico (7, 20). V preteklosti pogosto izvajana laminektomija, pri kateri odstranijo zadnje predele hrbtenice, dosega podobne rezultate pri obvladovanju bolečine in ohranitvi gibljivosti kot RT, poleg tega odstranitev zdravih delov vretenc privede do dodatne nestabilnosti hrbtenice. Sodobnejše operativno ukrepanje upošteva dejstvo, da večina zasevkov povzroča pritisk na hrbtenjačo s sprednje strani, in vključuje cirkumferentno sprostitev pritiska na hrbtenjačo s sočasno stabilizacijo hrbtenice s sprednjim pristopom (2, 21). Operativnemu zdravljenju praviloma sledi pooperativno obsevanje (7).

Veliko bolnikov zaradi slabega splošnega stanja in/ali slabe napovedi izida bolezni ob nastopu MUH ni kandidatov za operativno zdravljenje. Take bolnike mora po opravljeni diagnostiki obravnavati multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi radioterapevta onkologa in hrbteničnega kirurga (2, 7). V obsevalno polje vključimo prizadeto vretence z varnostnim robom ter uporabljamo sodobne obsevalne tehnike, kot je ločna radioterapija (angl. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT). V praksi so v uporabi zelo različni obsevalni režimi, od 8 Gy v 1 odmerku do 40 Gy v 20 odmerkih. Za standardno odmerjanje RT je dolgo veljal skupni odmerek 30 Gy v desetih odmerkih v dveh tednih (2). V evropskih priporočilih, objavljenih v 2022, pa kot standardni odmerek priporočajo enkratno obsevanje z 8 Gy, saj štiri objavljene randomizirane raziskave niso pokazale dobrobiti daljših obsevalnih režimov pri trajanju odgovora na zdravljenje, preživetju in funkcionalnem izidu zdravljenja (7). Zdravljenje z obsevanjem je uspešno predvsem pri radiosens-

zitivnih tumorjih, kot sta npr. plazmocitom ali rak dojke, saj pri njih hitro pride do apoptoze tumorskih celic in posledične popustitve pritiska na hrbtenjačo (2).

Za zdaj kakovostnih dokazov o smiselnosti uporabe tehnike stereotaktičnega obsevanja pri MUH ni, zaradi zapletenosti postopka je njegova uporaba v luči nujnega zdravljenja otežena. Objavljeni so rezultati raziskave stopnje II, v kateri so bolniki z MUH obsevali z dozo 25 Gy v dnevni odmerkih po 5 Gy z VMAT-tehniko ob sprejemljivi toksičnosti. V primerjavi s historično skupino, obsevano z dozo 20 Gy v dnevni odmerkih po 4 Gy, je bilo doseženo boljše preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni, vendar v funkcionalnem izidu ni bilo razlik (22).

PREDVIDEN IZID BOLEZNI

Enoletno preživetje bolnikov z MUH se glede na različne raziskave giblje med 26 in 75%, pri čemer večina bolnikov po postavitvi diagnoze MUH živi le še nekaj tednov, zaradi česar MUH uvrščamo med stanja s slabo napovedjo izida bolezni. Boljše preživetje napoveduje manj razširjena oblika bolezni, možnost ambulantne obravnave bolnika in počasnejši razvoj MUH. Pričakovano preživetje je odvisno tudi od vrste primarnega rakavega obolenja (najslabše je preživetje pri pljučnem raku, sledita rak dojke in rak prostate) in funkcionalnega stanja bolnika po obravnavi, pri čemer večja gibljivost bolnika zmanjša verjetnost ostalih zapletov in izboljša preživetje (2, 23–25).

Verjetnost lokalne ponovitve bolezni se viša z daljšim preživetjem bolnika po MUH. Do ponovitve bolezni v prvem letu po MUH pride pri 69% bolnikov, v roku štirih let pa pri 94% bolnikov. Prvi simptom ponovitve je bolečina, zato moramo vsak nov nastanek bolečine v hrbtu skrbno obravnavati, hkrati pa o simptomih osveščati tudi bolnike. Ponovitve lahko zdravimo s ponovno operacijo oz. RT, če je to mogoče (2, 26).

POSEBNE OBLIKE

Zasevki v hrbtenjači (intramedularni) so zelo redko stanje in so prisotni pri 0,1 do 0,4% vseh bolnikov z rakom in vzrok za 1% vseh MUH. V več kot 50% jih povzroča rak pljuč, sledi mu rak dojke (11% primerov). Do razvoja rakavih celic lahko pride na tri različne načine, in sicer hematogeno prek arterij oz. Batsonovega venskega pleteža, prek možgansko-hrbtenjačne tekočine iz možganskih ovojnic ali prek neposrednega širjenja iz okolnih struktur. V klinični sliki je bolečina prisotna le pri 38% bolnikov, pogosteje so prisotne senzorične motnje (79% bolnikov), motnje delovanja mišic zapiralk (60% bolnikov) in motorični izpadi (91% bolnikov). Možna je prisotnost Brown-Sequardovega sindroma z enostransko hemiparezo in izgubo občutka za bolečino in temperaturo na nasprotni strani telesa. V primerjavi z drugimi vzroki MUH so pri zasevkih v hrbtenjači pogostejši možganski zasevki, ki so sočasno prisotni pri okrog 40% bolnikov. Njihova prisotnost je slab napovedni dejavnik, saj je pričakovana življenjska doba bolnika z možganskimi zasevki po njihovem odkritju med tremi in štirimi meseci. V klinični praksi zasevke v hrbtenjači diagnosticiramo z MR ter zdravimo s KT ali s kortikosteroidi v kombinaciji z obsevanjem z operativnim posegom ali brez (2, 16).

PRIKAZ PRIMERA

60-letni bolnik z znanim visokorizičnim rakom prostate (izhodiščni PSA 15, seštevke po Gleasonu 4 + 3 = 7, patološki stadij pT3b, pNx, R1-resekcija) je bil primarno zdravljen z radikalno prostatektomijo ter reševalnim obsevanjem ležišča prostate in medeničnih bezgavčnih lož ob biokemični ponovitvi ob sočasnem in naknadnem hormonskem zdravljenju.

Leto in pol po obsevanju je prišlo do ponovnega porasta PSA. V načrt zdravljenja so bili uvedeni analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (angl. *gonadotropin-*

-releasing hormone, GnRH). Dva meseca kasneje je bil narejen PET-CT s holinom (slika 2), ki je prikazal patološko infiltracijo celotnega kostnega mozga brez znakov za lokoregionalno ponovitev bolezni. Ob uvedenem zdravljenju z analogi GnRH je PSA naraščal, testosteron pa je bil v kastracijskem območju (vrednosti testosterona kot po operativni odstranitvi mod). V zdravljenju je bil uveden zaviralec antiandrogenskih receptorjev druge generacije (enzalutamid), ki pa ga je bolnik samovoljno prenehal jemati.

Bolnik je bil sprejet na nevrološki oddelek regionalne bolnišnice zaradi subakutno nastale parapareze. Ob sprejemu je navajal približno tri tedne prisotno mravljinčenje v desni nogi, ki se je stopnjevalo, nato je postopoma izgubil moč v nogah, zadnjih 13 dni ga noge niso več držale. Pred pojavom akutnih nevroloških težav je bil zaprt, težav z odvajanjem vode ni imel. Ob sprejemu je bila ugotovljena ohlapna parapareza s senzibilitetno ravno prsne hrbtenjače (angl. *thoracic*, Th) 8 do 10. Z UZ-preiskavo je bil ugotovljen zastoj urina s prostornino sečnega mehurja 600 ml. Vstavili so stalni urinski kateter. V osnovnih laboratorijskih izvidih so beležili visoke vrednosti sečnine. Na dan sprejema je bil opravljen MR prsne in ledvenokrižnične hrbtenice (slika 3), kjer so bili vidni številni zasevki in znaki utesnitve hrbtenjače, najizrazitejše v ravneh Th6 in Th10. Bolnik je bil predstavljen nevrokirurgu, ki je menil, da ni kandidat za operativno zdravljenje. Dokumentacija je bila iz regionalne bolnišnice poslana v obravnavo na urološkem konziliju, ki je predlagal urgentno obsevanje in ponovno uvedbo hormonskega zdravljenja.

Naslednji dan je bil bolnik premeščen. Ob sprejemu je bil PS po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) ocenjen s 3, bolnik je bil pripeljan na ležečem vozičku, levo nogo je kar se da malo dvignil od podlage, desne

noge ni mogel dvigniti. Mišična moč v prstih stopal je bila izrazito zmanjšana. Ostalih posebnosti v statusu ni bilo. PSA je znašal 4 ng/ml. Izvedeno je bilo CT-slikanje trebuha in prsnega koša za zamejitev bolezni.

Bolnik je bil obsevan na področje Th6, Th9 in senzibilitetne ravni ledvene hrbtenjače (L) 3 s skupnim odmerkom 39, 50 Gy v 15 odmerkih v sklopu klinične raziskave. Uvedeno je bilo tudi zdravljenje s kortikosteroidi.

Med bolnišnično obravnavo je bilo ponovno uvedeno antiandrogeno zdravljenje. Kljub obsevanju, razgibavanju in uvedenem zdravljenju proti otekanju se bolnikovo splošno stanje do konca bolnišnične obravnave ni izboljšalo. Ob



Slika 2. Na sliki, posneti s pozitronsko izsevnno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography with computed tomography*, PET-CT) s holinom so vidni številni kostni zasevki, predvsem v lobanji, vretencih, lopaticah, rebrih, medenici in stegenicah. Znaki za morebitno lokalno ali regionalno ponovitev bolezni niso vidni.

puštu je bil še vedno nepokreten, levo nogo je lahko malo premaknil, desna noga je bila negibna. Vstavljen je imel stalni urinski kateter. Po obsevanju je zavrnil bolnišnično zdravljenje oz. rehabilitacijo, saj si je želel vrnitve v domače okolje. Mesec po odpustu iz bolnišnice je bil pregledan na internistični prvi pomoči področne bolnišnice zaradi s prostim očesom vidne krvi v urinu in mikrocitne anemije. Ob pregledu je bil bolnik še vedno nepokreten na ležečem vozičku. Imel je parezo leve in plegijo desne gobe.

Bolnikovo nevrološko stanje se tudi ob nadaljnjih nadzornih pregledih ni bistveno spremenilo.

RAZPRAVA

Maligna utesnitev hrbtenjače je eden najhujših zapletov rakave bolezni in sodi med nujna stanja v onkologiji. Ker začetek zdravljenja več kot 48 ur po nastopu nevroloških izpadov bistveno zmanjša možnost izboljšanja stanja, je takojšnja prepoznava, diagnostika in napotitev v ustrezno zdravstveno ustanovo izrednega pomena. Na izboljšanje oskrbe bolnikov z MUH vpliva izdelava priporočil za obravnavo bolnikov ter ozaveščanje bolnikov in zdravstvenega osebja na primarni ter sekundarni ravni o pomenu pravočasne oz. hitre prve obravnave na mestu, kjer sta možna tako RT kot operativna oskrba bolnika. Savage in sodelavci



Slika 3. T2-poudarjene sekvence MR pred obsevanjem. A) Prsna in ledvena hrbtenica do senzibilitetne ravni ledvene hrbtenjače (L) 2 v sagitalni ravnini. Vidne so številne mehko tkivne osteolitične spremembe v telesih in zadnjih elementih prsne in ledvene hrbtenice. Na višini senzibilitetne ravni prsne hrbtenjače (angl. *thoracic*, Th) 6 je prisotna obsežna infiltracija celotnega vretenca z večjo mehko tkivno osteolitično spremembo. Hrbtenjača je utesnjena za več kot dve tretjini širine (puščica) z znaki poškodb zaradi pritiska. Pomembno so znižana telesa vretenc Th5, Th6, Th9 in Th11 (označena z zvezdicami). B) Ledvena hrbtenica v sagitalni ravnini. Osteolitična sprememba je vidna tudi v zadnjem delu telesa L3 (puščica). Heterogena infiltrirana struktura je skoraj v vseh telesih vretenc. C) Transverzalni prerez na ravni Th6, kjer tumorska masa (obrobljena z belo) zajema celotno telo in zadajšnje elemente vretenca, mesto prerasčanja hrbteničnega kanala je označeno s puščico. Vidna je utesnitev hrbtenjače, brez vidne hrbtenjačne tekočine (3. stopnja po razvrstitvi Bilsky). D) Transverzalni prerez na ravni L3 z vidno utesnitvijo stopnje 1c po razvrstitvi Bilsky. Tumorska masa v vretencu je obrobljena z belo, mesto pritiska na duralno vrečo je označeno s puščico.

so ugotovili, da se je obravnava bolnikov po uvedbi priporočil angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) bistveno izboljšala, saj so bili hudi motorični izpadi ob postavljeni diagnozi prisotni pri 62 % bolnikov z MUH v letu 2012, v primerjavi s podatki iz leta 1999, ko je bilo tovrstnih bolnikov 80 % (27).

Vzroke za zakasnitev obravnave bolnikov z MUH je raziskoval že Husband leta 1998. V raziskavi je sistematično navedel zamudo pri prepoznavi MUH, ki v povprečju traja 14 dni, trajanje pa je odvisno predvsem od mesta prve obravnave bolnika ob pojavu težav. Čas od prvega pregleda v zdravstveni ustanovi do začetka zdravljenja je bil povprečno devet dni, šest dni in en dan, če je bil bolnik ob pojavu simptomov in znakov MUH najprej pregledan pri izbranem zdravniku, v regionalni bolnišnici ali v terciarni ustanovi. Zamude več kot sedem dni do začetka zdravljenja so bile prisotne pri eni tretjini bolnikov, obravnavanih na primarni ali sekundarni ravni, in le pri 6 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni. Do dodatne zakasnitve obravnave pride, ker bolniki v povprečju poiščejo pomoč tri dni po pojavu motoričnih izpadov. Skladno z zakasnitvijo začetka zdravljenja je bil slabši tudi funkcionalni izid zdravljenja, motorično delovanje in/ali zastoj urina sta se poslabšala pri 28 % oz. 18 % bolnikov, najprej obravnavanih na primarni ravni, 36 % oz. 29 % pri bolnikih, najprej obravnavanih na sekundarni ravni, in le pri 6 % oz. 5 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni (28).

Poseben diagnostični izziv so bolniki, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in predstavljajo do 25 % vseh bolnikov z MUH. Pri njih je potrebna obsežnejša, a ravno tako hitra diagnostika. Ti bolniki so skoraj brez izjeme obravnavani na primarni in sekundarni ravni, zato je seznanjanje družinskih zdravnikov ter zdravnikov v regionalnih bolnišnicah z ravnanjem

v primeru pojava MUH še pomembnejše (3, 27, 29).

V prikazanem kliničnem primeru zaradi poznega začetka zdravljenja ni prišlo do izboljšanja nevroloških izpadov. Kljub temu da je bila obravnava bolnika hitra, je MUH za morebitno ugoden izid pri njem zaradi poznega prihoda trajala predolgo, saj je zdravljenje najuspešnejše v 24 urah po nastopu simptomov in znakov. Ker je hiter začetek zdravljenja pri MUH nujen, lahko zdravljenje z obsevanjem pričnemo tudi brez predstavitve na multidisciplinarnem konziliju, če so opravljene vse potrebne preiskave (nevrološki pregled, MR hrbtenice, posvet s kirurgom), saj začetka zdravljenja zaradi predstavitve na konziliju ne smemo odlagati.

Parestezije in slabša mišična moč v spodnjih okončinah ob bolečinah v področju hrbtenice morajo biti za bolnika z rakom alarmanten znak, saj je bolečina najpogostejši prvi simptom pri bolnikih z nastajajočo MUH. Nastop motoričnih izpadov in mišične oslabelosti nakazuje na napredovalo stopnjo MUH, ki je redkeje popravljiva (3, 6). Bolnike z rakom, predvsem pa z znanim razsejanim rakom pljuč, prostate ali dojke, ki predstavljajo glavnino bolnikov z MUH, bi bilo treba z možnostjo MUH seznaniti ter jih izobraziti za zgodnje opazovanje in prepoznavanje nujnih nevroloških stanj, ki se kažejo z različnimi simptomi. Tako na možnost MUH kažejo bolečina v hrbtenici in nevrološki izpadi posameznih področij, navadno spodnjih okončin oz. motnje mišic zapiralk. Prav tako je potrebno ozaveščanje zdravnikov na primarni ravni in zdravnikov različnih kliničnih strok na sekundarni ravni, da so pri bolnikih z znanim razsejanim rakom pozorni na morebitna nujna stanja v onkologiji.

V literaturi je opisanih nekaj primerov bolnikov z MUH, ki so bili zdravljeni z različnimi pristopi, večinoma z ugodnim izidom. Redko je prikazan primer neuspešnega zdravljenja, predvsem v primeru raka s slabo

napovedjo izida bolezni, npr. rakom želodca (30). Opisani so posamezni primeri MUH pri nekaterih redkejših vrstah raka ali takih, ki so redko vzrok MUH, kot npr. fibrozni histiocitom, Hodgkinov limfom, jetrno-celični karcinom itd. (31–34). Prikaz primera neuspešnega zdravljenja služi poudarjanju pomena pravočasnega prihoda bolnika, hitre diagnostike in začetka zdravljenja. V angleških priporočilih NICE, objavljenih v letu 2008, je časovno okno za MR ob sumu na kostne zasevke v hrbtenici en teden, v nizozemskih priporočilih iz 2018 pa dva tedna. V Sloveniji zaradi čakalnih dob na slikovne preiskave MR v tako kratkem času pogosto ni mogoče opraviti. Po angleških priporočilih je ob sumu na MUH MR treba opraviti najkasneje v 24, po nizozemskih priporočilih pa v 12 urah (27, 35, 36).

Raziskave so dokazale prednost operativnega zdravljenja v kombinaciji z RT v primerjavi s samostojno RT, vendar zaradi slabega splošnega stanja veliko bolnikov ni kandidatov za operativno zdravljenje (2, 18, 21, 27). V raziskavi, ki so jo opravili Savage in sodelavci, je bilo z RT zdravljenih 62 % bolnikov, operativno 24 %, s KT 2 % in simptomatsko 7 % bolnikov. Pri tem je bilo v skupini bolnikov, ki je najbolje okrevala (skupaj pet bolnikov), torej so imeli po zaključenem zdravljenju popolno motorično funkcijo, 80 % zdravljenih operativno v kombinaciji z RT in 20 % s samostojno RT. Tako je pomembno poudariti, da je bolnikom z MUH z dobrim PS in dobro napovedjo izida bolezni treba nuditi operativno zdravljenje, saj posebno v kombinaciji s pooperativno

RT pomembno pripomore k izboljšanju napovedi izida bolezni in nadaljnje kakovosti življenja (6, 27). RT kot samostojno zdravljenje pride v poštev, če bolnik ni kandidat za operativno zdravljenje, pri čemer pri bolnikih izberemo obsevalni režim glede na napoved izida bolezni v skladu z veljavnimi priporočili.

ZAKLJUČEK

MUH je eden najresnejših zapletov rakave bolezni z morebitno hudimi trajnimi posledicami, ki močno poslabšajo kakovost življenja. Čeprav se v mednarodnih raziskavah čas do začetka zdravljenja in stopnja nevroloških izpadov ob diagnozi izboljšujeta, mnogo bolnikov še vedno na začetek zdravljenja MUH čaka predolgo. Na to lahko vplivamo z obveščanjem in ozaveščanjem onkoloških bolnikov, predvsem tistih z razsejanimi raki, ki so najpogosteje vzrok za nastanek MUH, že v sklopu začetne obravnave za pravočasno prepoznavo simptomov in znakov, kot so novonastala bolečina, mravljinčenje, izguba mišične moči in motnje mišic zapiralk. O MUH in drugih nujnih stanjih v onkologiji moramo učiti že študente medicine ter ozavestiti zdravnike na primarni in sekundarni ravni, ki se s temi bolniki večinoma najprej srečajo, saj ima neustrezno ali zakasnelo ukrepanje za posledico razvoj nepopravljive poškodbe hrbtenjače s trajnimi posledicami in slabšo kakovostjo življenja. Pomemben korak v izboljšanju kakovosti obravnave bolnikov z MUH je tudi izdelava priporočil za diagnostiko in zdravljenje.

LITERATURA

1. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (6): 570-593.
2. Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol*. 2008; 42 (1): 23-31.
3. Boussios S, Cooke D, Hayward C, et al. Metastatic spinal cord compression: Unraveling the diagnostic and therapeutic challenges. *Anticancer Res*. 2018; 38 (9): 4987-97.
4. Robson P. Metastatic spinal cord compression: A rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond)* [internet]. 2014; 14 (5): 542-5. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301920/>
5. Brande R van den, Cornips EM, Peeters M, et al. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol* [internet]. 2022 [citirano 2022 Sep 3]; 35: 100446. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100446/>
6. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* [internet]. 2005; 6 (1): 15-24. Dosegljivo na: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204504017097>
7. Oldenburger E, Brown S, Willmann J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022; 173: 240-53.
8. White BD, Stirling AJ, Paterson E, et al. Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* [internet]. 2008 [citirano 2022 Sep 2]; 337 (7682): 1349-51. Dosegljivo na: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a2538>
9. Higdon ML, Atkins on C, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician* [internet]. 2018 [citirano 2022 Sep 2]; 97 (11): 741-8. Dosegljivo na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0601/p741.html>
10. Sciubba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 3]; 15 (3): 141-51. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17184989/>
11. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* [internet]. 2004 [citirano 2022 Sep 4]; 15 (4): 365-73. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450871/>
12. Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS framework: Approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* [internet]. 2013 [citirano 2022 Sep 5]; 18 (6): 744-51. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709750/>
13. Hiul Suppli M. Approaches to radiotherapy in metastatic spinal cord compression. *Dan Med J* [internet]. 2018 [citirano 2022 Sep 2]; 65 (4): B5451. Dosegljivo na: https://ugeskriptet.dk/files/scientific_article_files/2018-08/b5451.pdf
14. Rades D, Cacicado J, Lomidze D, et al. A new and easy-to-use survival score for patients irradiated for metastatic epidural spinal cord compression. *Pract Radiat Oncol*. 2022; 12 (4): 354-62.
15. Siegal T. Spinal cord compression: From laboratory to clinic. *Eur J Cancer* [internet]. 1995 [citirano 2022 Sep 5]; 31A (11): 1748-53. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8541093/>
16. Hrabalek L. Intramedullary spinal cord metastases: Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [internet]. 2010 [citirano 2022 Sep 4]; 154 (2): 117-22. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668492/>
17. Sørensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* [internet]. 1994 [citirano 2022 Sep 5]; 30A (1): 22-7. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142159/>
18. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* [internet]. 2005 [citirano 2022 Sep 5]; 366 (9486): 643-8. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112300/>
19. Lee CH, Kwon JW, Lee J, et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: A meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* [internet]. 2014 [citirano 2023 Mar 4]; 39 (9). Dosegljivo na: https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2014/04200/Direct_Decompressive_Surgery_Followed_by.19.aspx
20. OME: Scoring systems in MSCC – SINS score [internet] Oxford: Oxford Medical Education; c2013-2023 [citirano 2023 Jan 21]. Dosegljivo na: <https://oxfordmedicaleducation.com/oncology/scoring-systems-in-mscc-sins-score/>
21. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B*. 2010; 92 (8): 1054-60.

22. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, et al. Precision Radiation Therapy for metastatic spinal cord compression: Final results of the PRE-MODE trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 106 (4): 780–9.
23. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* [internet]. 2005 [citirano 2022 Sep 5]; 103 (2): 320–8. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15593360/>
24. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 5]; 24 (21): 3388–93. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849752/>
25. Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [internet]. 2007 [citirano 2022 Sep 5]; 67 (5): 1506–9. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275201/>
26. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 5]; 20 (6): 1307–17. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113465/>
27. Savage P, Sharkey R, Kua T, et al. Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*. 2014; 107 (4): 277–82.
28. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: Prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998; 317 (7150): 18–21.
29. Wänman J, Grabowski P, Nyström H, et al. Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy. *Acta Orthop* [internet]. 2017 [citirano 2022 Nov 24]; 88 (4): 457–62. Dosegljivo na: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ior20>
30. Kawahigashi T, Kawabe T, Iijima H, et al. Metastatic spinal cord compression by gastric cancer: A case report. *Oxf Med Case Reports* [internet]. 2019 [citirano 2022 Nov 24]; 9: 405–7. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1613>.
31. Itoyama Y, Fukumura A, Itoh Y, et al. Spinal malignant fibrous histiocytoma producing cord compression – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [internet]. 1987 [citirano 2022 Nov 24]; 27 (1): 51–5. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2441288/>
32. Axenhus M, Bogdanovic N. Confusion, cognitive impairment, and spinal cord compression caused by plasmacytoma: A case report. *BMC Neurol* [internet]. 2021 [citirano 2022 Nov 24]; 21 (1). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362322/>
33. Salomone G, la Spina M, Belfiore G, et al. Spinal cord compression as tumor onset: An unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager. *BMC Pediatr* [internet]. 2021 [citirano 2022 Nov 24]; 21 (1). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429086/>
34. Doval DC, Bhatia K, Vaid AK, et al. Spinal cord compression secondary to bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Nov 24]; 12 (32): 5247–52. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937544/>
35. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Metastatic Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK) [internet]. 2008 [citirano 2023 Mar 4]; Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171401/>
36. Groenen KHJ, van der Linden YM, Brouwer T, et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; A multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. *Cancer Treat Rev*. 2018; 69: 29–38.

Prispelo 17. 3. 2023

Živa Šubic¹

Krvave driske

27-letna ženska je obiskala osebno zdravnico, saj je zadnji mesec do petkrat dnevno odvajala tekoče krvavo blato. Pozivi na blato so bili nujni in so se pojavljali tudi ponoči, zaradi česar se je počutila utrujena. Občasno je imela težave s trebušnimi krči, ki so se prav tako začeli pred približno enim mesecem. Povedala je, da ima njen oče kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB). V zadnjih šestih mesecih ni potovala v tujino, nihče v družini ni imel podobnih simptomov. Vročino in mrzlico je zanikala.

Osebna zdravnica je pri splošnem pregledu opazila blede veznice, drugih posebnosti ni bilo. Opravila je tudi rektalni pregled, pri čemer je na orokavičenem prstu opazila sledove sveže krvi.

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere so možne diferencialne diagnoze?
3. Katere nadaljnje preiskave bi bile potrebne pri bolnici?

Osebna zdravnica je naročila laboratorijske preiskave krvi in pregled blata za fekalni kalprotektin (FK). Preiskava krvi je pokazala blago mikrocitno anemijo (vrednost hemoglobina je znašala 110 g/l, povprečna prostornina eritrocita (angl. mean corpuscular volume, MCV) pa 75 fl), v diferencialni krvni sliki ni bilo posebnosti, koncentracija C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP) je bila v mejah normale. Vrednosti FK so bile povišane (86 mg/kg).

Postavljen je bil sum na KVČB. Da bi diagnozo dokončno potrdili, je bila bolnica napotena na ileokolonoskopijo. Pregled je pokazal zvezno vnetje sluznice descendente in sigmoidnega debelega črevesa ter rektuma. Sluznica je bila izrazito pordela, žilna risba je bila odsotna in v predelu sigmoidnega debelega črevesa so bile vidne plitve ulceracije. Biopsije, odvzete v rektumu in descendentnem ter sigmoidnem debelem črevesu, so pokazale kriptne mikroabscese. Arhitektura kript je bila spremenjena, kripe so se cepile, bile so neurejene in razredčene. Vidna je bila infiltracija tkiva z vnetnimi celicami, med katerimi so prevladovali nevtrofilci in limfociti. Spremembe so bile omejene na sluznico in povrhnji del podsluznice. Granulomov ni bilo.

4. Za kateri podtip KVČB gre? Katere točkovnike uporabljamo za opredelitev anatomskega mesta in stopnje prizadetosti prebavil pri tem podtipu?
5. Kako bi zdravili in spremljali bolnico?

Gastroenterolog je bolnici predpisal 5-aminosalicilno kislino (angl. 5-aminosalicylic acid, 5-ASA) v obliki zrnec za peroralno suspenzijo v odmerku trikrat 1 g dnevno in v obliki lokalno delujočega zdravila – klizem. Stanje bolnice se je po enem tednu nekoliko izboljšalo, odvajala je tekoče blato trikrat dnevno, a brez primesi krvi. Še vedno je imela težave s trebušnimi krči.

Čez tri mesece je prišla na nadzorni pregled h gastroenterologu, kjer je povedala, da je pred nekaj dnevi v blatu spet opazila svežo kri. Gastroenterolog ji je predstavil možnost zdravljenja z biološkimi zdravili, s čimer se je strinjala. Primer so obravnavali na KVČB-konziliju, kjer so sklenili, da bolnica prične z zdravljenjem z biološkim zdravilom ustekinumabom (zaviralac interleukina (IL) 12 in 23).

¹ Živa Šubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

6. Katere preiskave je pred uvedbo bioloških zdravil treba opraviti?

Gastroenterolog je pred uvedbo ustekinumaba bolnico poslal v laboratorij, kjer so ji odvzeli kri za določitev označevalca virusnega hepatitisa B in C, HIV in za tuberkulozni kvantiferonski test. Napotena je bila tudi k pulmologu, ki je glede na anamnezo, klinični pregled, negativne laboratorijske izvide in RTG pljuč zaključil, da je uvedba bioloških zdravil možna.

Na nadzornem pregledu mesec dni po uvedbi biološkega zdravila je bolnica povedala, da je opazila občutno izboljšanje stanja – enkrat dnevno je odvajala formirano blato brez primesi krvi, ni več imela trebušnih krčev in ni se počutila utrujeno. Laboratorijski izvidi krvi niso pokazali znakov vnetja, vrednosti FK niso bile povišane.

Gastroenterolog je ocenil, da je bolnica v klinični remisiji in glede na normalne vrednosti FK tudi v biokemični remisiji. Da bi potrdil endoskopsko remisijo, je bolnico poslal na ileokolonoskopijo, ki je pokazala makroskopsko in mikroskopsko normalno sluznico črevesa.

Bolnici je svetoval nadaljevanje zdravljenja z ustekinumabom in redne nadzorne preglede.

7. Kakšen je cilj zdravljenja? Kaj pomeni klinična in kaj endoskopska remisija?

8. Zakaj so pri bolnikih z UK potrebne nadzorne ileokolonoskopije in kdaj moramo z njimi začeti?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Pri bolnici z dlje časa trajajočo krvavo drisko, nujnimi pozivi na blato (urgencami) in bolečinami v trebuhu posumimo na KVČB. KVČB je imunsko pogojena bolezen prebavil s kroničnim potekom. Ločimo dve glavni obliki bolezni, in sicer ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), 10 % vseh primerov pa predstavlja t. i. neklasificirani kolitis, pri katerem na osnovi klinične slike, endoskopske slike in patohistološkega pregleda biopsij črevesa ne moremo opredeliti podtipa KVČB (1). V tabeli 1 je prikazana primerjava med značilnostmi UK in CB.

Tabela 1. Primerjava med značilnostmi ulcerativnega kolitisa (UK) in Crohnove bolezni (CB) (2, 3). UK – ulcerativni kolitis, CB – Crohnova bolezen.

Značilnost	UK	CB
Mesto prizadetosti	debelo črevo in/ali rektum	kateri koli del prebavil
Zveznost bolezenskih sprememb	zvezne	nezvezne (področja zdrave sluznice se izmenjujejo z bolno)
Globina razjed	sluznica in podsluznica	celotna stena prebavil
Histološka slika	redko vidni granulomi	pogosto vidni granulomi
Najpogostejši črevesni simptomi in znaki	hematohezija, driska, trebušna bolečina	trebušna bolečina, driska, hematohezija, analna fistula
Najpogostejši zunajčrevesni simptomi in znaki	zvišana telesna temperatura, anemija, bolečine v sklepih	hujšanje, zvišana telesna temperatura, anemija

KVČB je posledica delovanja več dejavnikov, tj. genetske dovzetnosti, imunskega odziva, sestave črevesne flore in okoljskih dejavnikov (4). Težave se običajno prvič izrazijo v adolescenci ali pri mladih odraslih, lahko pa se pojavijo v katerem koli življenjskem obdobju. Prevalenca KVČB je največja v razvitih državah (v ZDA znaša 442/100.000 prebivalcev), a incidenca v zadnjih letih narašča predvsem v državah v razvoju (5).

2. Ker ima bolnica drisko, moramo izključiti okužbo. Krvavo drisko lahko povzročajo različni virusi, bakterije ali paraziti, najpogosteje *Salmonella* spp., enterohemoragična *Escherichia coli*, *Campylobacter pylori* in *Clostridium difficile* (5). Na okužbo s *Clostridium difficile* posumimo predvsem pri zgodovini jemanja antibiotikov, posebej fluorokinolona, in pri predhodnih bolnišničnih zdravljenjih. Kljub potrditvi okužbe z omenjeno bakterijo pa ne smemo izključiti diagnoze UK, predvsem pri simptomih, ki vztrajajo navkljub zdravljenju. Pri bolnikih z anamnezo potovanja posumimo na okužbo s *Campylobacter pylori* (6).

Ostali razlogi za pojav simptomov, ki spominjajo na UK, so še krvavitev iz hemoroidov, sindrom razdražljivega črevesa, vaskulitis, jemanje nesteroidnih antirevmatikov itd. (6).

3. Bolnici bi odvzeli vzorec blata za izključitev okužbe in določitev FK. Kalprotektin je protimikrobna beljakovina, ki jo večinoma izločajo nevtrofilci. Njegove povišane vrednosti v serumu lahko kažejo na bakterijsko okužbo srca ali ledvic ali zavrnitev presadka, v blatu pa na vnetje v prebavilih, saj odražajo prehajanje nevtrofilcev v prebavila.

Ker so si simptomi KVČB in sindroma razdražljivega črevesa pogosto zelo podobni, si lahko pri postavitvi diagnoze pomagamo s FK. Če so njegove vrednosti povišane (zgornja meja za zdrave odrasle znaša 50 mg/kg), gre za organski vzrok težav, najverjetneje za KVČB, zato diagnostiko nadaljujemo z ileokolonoskopijo (2).

Potreben bi bil tudi odvzem krvi za diferencialno krvno sliko in določitev označevalcev vnetja ter železa. Pri bolnici bi zaradi hematohezije in bledih veznic pričakovali anemijo, ki je pri KVČB pogost znak, predvsem zaradi izgube železa, kroničnega vnetja in motenega privzema vitamina B12 (6). CRP je označevalec vnetja, ki je pogosto povišan pri hudi obliki bolezni, pri zmerni ali blagi obliki pa so lahko njegove vrednosti normalne (7).

4. Zvezna prizadetost debelega črevesa in rektuma, ki je omejena le na sluznico in podsluznico, ter odsotnost granulomov govorita za diagnozo UK.

Obseg bolezni lahko po Montrealski razvrstitvi (Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease) delimo v tri skupine (8):

- E1 (ulcerozni proktitis): prizadeta sluznica je omejena na rektum,
- E2 (levostranski kolitis): prizadeta sluznica je omejena na debelo črevo distalno od lienalnega zavoja in
- E3 (razširjeni UK): prizadetost sluznice sega proksimalno od lienalnega zavoja.

Endoskopsko aktivnost UK ocenimo z endoskopskim točkovnikom Mayo (Mayo Endoscopic Subscore) (9):

- 0 točk: normalna sluznica ali neaktivna bolezen,
- 1 točka (blaga vnetna aktivnost): pordela sluznica, zabrisana žilna risba, blaga ranljivost,
- 2 točki (zmerna vnetna aktivnost): izrazito pordela sluznica, odsotnost žilne risbe, ranljivost, erozije in
- 3 točke (visoka vnetna aktivnost): spontane krvavitve, ulceracije.

Poznamo tudi točkovnik Mayo, ki združuje klinično in endoskopsko aktivnost UK, ter točkovnik Montreal za oceno aktivnosti UK na podlagi klinične slike in laboratorijskih rezultatov (9).

Glede na izvide ileokolonoskopije v opisanem kliničnem primeru bi spremembe uvrstili v skupino E2 (levostranski kolitis) po Montrealski razvrstitvi in jim po točkovniku Mayo dodelili 2 točki (zmerna vnetna aktivnost).

5. Ob novo diagnosticiranem blagem do zmernem UK je prva izbira zdravljenja 5-ASA oz. mesalazin v peroralni in/ali rektalni obliki (svečke, klizme, pena). Po trenutnih veljavnih smernicah je v primeru zdravljenja z le enim zdravilom peroralni dnevni odmerek 5-ASA enak ali večji od 2 g dnevno, še boljše rezultate pa dosežemo, če združimo peroralno in rektalno zdravljenje. Pri hujši obliki vnetja moramo razmisliti o takojšnji uvedbi kortikosteroidov in imunosupresivov, vendar se skušamo izogniti dolgotrajni uporabi kortikosteroidov (6-metilprednizolon, budezonid), saj ima slednja številne neželene učinke, npr. povečanje ješčnosti in telesne teže, nastanek oteklin, tanjšanje kože, mišično oslabelost, motnje vida in povečano verjetnost za okužbe (10).

Če zdravljenje s 5-ASA ni uspešno, so naslednja izbira imunomodulatorji (npr. azatioprin), zaviralci Janusovih kinaz (JAK) (npr. tofacitinib) ali biološka zdravila (10, 11):

- infliksimab (zaviralec dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α)),
- adalimumab (zaviralec TNF- α),
- golimumab (zaviralec TNF- α),
- vedolizumab (zaviralec integrina $\alpha_4\beta_7$) in
- ustekinumab (zaviralec IL-12 in IL-23).

V primeru neuspešnosti zdravljenja akutnega zagona UK z zdravili bolnika predstavimo na kirurško-internističnem konziliju in razmišljamo o kolektomiji z morebitno tvorbo rezervoarja iz tankega črevesa (angl. *pouch*). Indikacije za operativni poseg so tudi različni zapleti, kot so toksični megakolon, predrtje črevesa in huda krvavitev (12).

6. Pred pričetkom zdravljenja z biološkimi zdravili je pri bolnikih nujno treba izključiti okužbo z virusom hepatitisa B in C, HIV in *Mycobacterium tuberculosis* zaradi možne reaktivacije bolezni ob zdravljenju z biološkimi zdravili (3).
7. Cilj zdravljenja je globoka remisija, kar pomeni klinično in endoskopsko remisijo. Klinična remisija je opredeljena kot normalna pogostost odvajanja blata in odsotnost krvi v blatu, endoskopska remisija pa kot 0 ali 1 točka po endoskopskem točkovniku Mayo, torej odsotnost erozij in ulceracij (3).
8. Prvi razlog za ileokolonoskopijo je potrditev endoskopske remisije po uvedbi ali zamenjavi načina zdravljenja. Drugi razlog pa je izključevanje predrakavih sprememb v črevesni sluznici pri dolgotrajni bolezni. Bolniki s KVČB imajo namreč večjo nevarnost za razvoj kolorektalnega raka. Vzrok za to ni povsem znan, verjetno pa imajo pri povečani incidenci pomen ponavljajoča se in razširjena vnetja črevesne sluznice in pomanjkanje ali neučinkovitost popravljalnih mehanizmov v mutageno spremenjeni črevesni sluznici (3, 13). Dodatna dejavnika tveganja sta sočasna prisotnost primarnega sklerozirajočega holangitisa in dedna obremenjenost s kolorektalnim rakom (3). Prvo nadzorno ileokolonoskopijo opravimo po osmih do desetih letih po odkritju bolezni. Ponavljali naj bi jo redno, glede na število dejavnikov tveganja in predhodne najdbe na ileokolonoskopijah (3, 13).

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Gregorju Novaku s Kliničnega oddelka za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za pomoč in mentorstvo pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Smrekar N. Kronična vnetna črevesna bolezen. *Med Razgl.* 2010; 49 (4): 511–6.
2. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020; 510: 556–65.
3. Drnovšek J, Drobne D, Grosek J, et al. Ulcerativni kolitis – blag zagon bolezn. In: Koželj M, Drobne D, Novak G, eds. Kronična vnetna črevesna bolezen od A do Š. Ljubljana: Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020. p. 11–8.
4. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (1): 91–9.
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (1): 17–30.
6. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol.* 2017; 36 (5): 361–5.
7. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: Making the diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49 (4): 655–69.
8. Qiu Y, Chen B, Li Y, et al. Risk factors and long-term outcome of disease extent progression in Asian patients with ulcerative colitis: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 7.
9. Drnovšek J, Drobne D, Grosek J, et al. Definicije, razdelitve, točkovniki. In: Koželj M, Drobne D, Novak G, eds. Kronična vnetna črevesna bolezen od A do Š. Ljubljana: Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020. p. 97–112.
10. Vilč L. Ulcerozni kolitis – klinični primer. *Zdrav Vestn.* 2017; 68 (4): 283–7.
11. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20 (4): 399–406.
12. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: Outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44 (8): 807–16.
13. Novak G. Zgodnje odkrivanje displazije pri kronični vnetni črevesni bolezn. In: Zafošnik A, ed. 5. mariborski dan KVČB: Zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2022. p. 91–6.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 3. februarja 2023 do 12. maja 2023

Diplomanti medicine

Drglin Matej	14. 2. 2023	Jaki Nika	17. 3. 2023
Jovanović Marija	16. 2. 2023	Tomšič Julija	17. 3. 2023
Batič Anteja	21. 2. 2023	Mesesnel Sara	21. 3. 2023
Hrovat Ana	21. 2. 2023	Mikić Aleksandra	21. 3. 2023
Ačko Lucija	23. 2. 2023	Mlinarič Zala	27. 3. 2023
Demšar Lenart	23. 2. 2023	Travnšek Jan	29. 3. 2023
Penko Alenka	23. 2. 2023	Hribar Anamarija	4. 4. 2023
Žujić Žan Milan	27. 2. 2023	Alegro Teja	6. 4. 2023
Jezernik Benjamin	2. 3. 2023	But Špela	6. 4. 2023
Kozoderc Tina	2. 3. 2023	Arhar Neža	11. 4. 2023
Vidovič Eva	6. 3. 2023	Markovič Gaja	11. 4. 2023
Flander Melita	16. 3. 2023	Tušar Ingrid	21. 4. 2023
Guštin Tina	16. 3. 2023	Jakopič Tina	11. 5. 2023
Horvat David	16. 3. 2023		

Diplomanti dentalne medicine

Sedej Anja	20. 2. 2023	Knavs Neja	14. 3. 2023
Ibrahimpašić Amina	23. 2. 2023	Pretnar Tina	14. 3. 2023
Kobal Koren Katarina	23. 2. 2023	Ivetić Nataša	23. 3. 2023
Kocjančič Jerca	23. 2. 2023		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Rakuša Mateja	7. 2. 2023	Vaupotič Klara	11. 4. 2023
Gazvoda Jakob Jan	9. 2. 2023	Martinjak Špela	12. 4. 2023
Kolarić Rok	27. 2. 2023	Ivec Neža	24. 4. 2023
Troha Lea	14. 3. 2023	Košiček Tadeja	24. 4. 2023
Stanko Sara	6. 4. 2023		

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 pripravljene 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, MR, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj 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, MR, 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 uredništva]. *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

Taja Bedene, Niko Farič, Alen Hadžić,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Hana Rakuša,
Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Pina Držan, Anja
Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Naneta Legan Kokol, Nastja Medle,
Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines
Žabkar, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Marko Šubic

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.350 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

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.



- 111** Challenges with Overweight and Obesity among Children and Adolescents in the Gorenjska Region in the 2010–2019 Period – *Darja Zupan, Alenka Hafner, Marjetka Hovnik Keršmanc, Kristina Zdravec*
- 125** Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice – *Andrej Kravos, Breda Barbič-Žagar*
- 139** Differential Diagnosis of Red Eye in a Family Medicine Office – *Neža Sofija Pristov, Andrej Pangerc*
- 151** Adenomyosis – a Review Article – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik, Bojana Pinter*
- 171** Nonspecific Low Back Pain – *Tajda Doupona, Jasmina Markovič Božič, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel*
- 189** Porphyria Cutanea Tarda: An Analysis of Patients Treated at the Novo Mesto General Hospital in the Years 1992–2022 – *Patricija Tomše, Valerija Balkovec*
- 201** Oral Causes of Bad Breath – *Tomi Ujčič Samec*
- 209** Chronic Postoperative Pain – *Matija Krajnc, Ines Žabkar, Vita Stražišar, Kristjan Dekleva, Jasmina Markovič Božič*
- 217** Malignant Spinal Cord Compression: A Case Report – *Ana Šešek, Barbara Šegedin*
- 231** Diagnostic challenge
- 237** List of Graduated Students
- 245** Guidelines for Authors