

- 425** Uvodnik – *Gasper Tonin*
- 427** Vpliv koncentracije vedolizumaba v serumu na uspešnost zdravljenja pri bionavnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo – *Izabela Milanez, David Drobne*
- 439** Krvavitev v nadledvično žlezo pri novorojenčku: analiza podatkov obdobja 2002–2021 – *Laura Sušnik, Štefan Grosek*
- 451** Sistematično spremljanje hude maternalne obolevnosti po porodu – *Neža Pezdirc, Tatjana Stopar Pintarič, Miha Lučovnik*
- 467** Zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov demence z metodami neinvazivne možganske stimulacije – *Blaž Plaznik Šporin, Jurij Bon, Polona Rus Prelog*
- 477** Kirurški pristopi do kolčnega sklepa pri vstavitvi totalne endoproteze kolka – *Nejc Kastelic, Gregor Kavčič, Matevž Bajuk*
- 491** Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo – *Mark Jovanovič, Gregor Poglajen*
- 503** Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev – možnosti zmanjšanja njegove incidence v prihodnosti – *Valentina Vošner, Larisa Tratnjek, Renata Košir Pogačnik, Mateja Erdani Kreft, Andreja Trojner Bregar*
- 513** Odpornost na ščitnične hormone β – *Miha Jesenko, Tomaž Kocjan, Blaž Krhin, Simona Gaberšček*
- 523** Podvojitve sečnice – prikaz kliničnega primera – *Lučka Marija Neudauer, Luka Pušnik, Peter Slak, Domen Plut*
- 531** Spremljanje učinkovitosti pregabalina pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino – *Aleksander Stepanovič, Breda Barbič Žagar*
- 539** Diagnostični izziv
- 547** Popravek
- 549** Zahvala recenzentom
- 551** Seznam diplomantov
- 553** Navodila avtorjem
- 559** 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

GLAVNA UREDNICA

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

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

UREDNIŠKI ODBOR

Rok Erzar, Anja Horvat, Tamara Jarm,
Matija Kiker, Lucija Kobal, Gaja
Markovič, Nastja Medle, Eva Pušnik,
Zala Roš, Gašper Tonin, 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.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Marko Šubic

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

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.

- 425** Uvodnik – *Gašper Tonin*
- 427** Vpliv koncentracije vedolizumaba v serumu na uspešnost zdravljenja pri bionaiivnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo – *Izabela Milanez, David Drobne*
- 439** Krvavitev v nadledvično žlezo pri novorojenčku: analiza podatkov obdobja 2002–2021 – *Laura Sušnik, Štefan Grosek*
- 451** Sistematično spremljanje hude maternalne obolevnosti po porodu – *Neža Pezdirc, Tatjana Stopar Pintarič, Miha Lučovnik*
- 467** Zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov demence z metodami neinvazivne možganske stimulacije – *Blaž Plaznik Šporin, Jurij Bon, Polona Rus Prelog*
- 477** Kirurški pristopi do kolčnega sklepa pri vstavitvi totalne endoproteze kolka – *Nejc Kastelic, Gregor Kavčič, Matevž Bajuk*
- 491** Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo – *Mark Jovanovič, Gregor Poglajen*
- 503** Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev – možnosti zmanjšanja njegove incidence v prihodnosti – *Valentina Vošner, Larisa Tratnjek, Renata Košir Pogačnik, Mateja Erdani Kreft, Andreja Trojner Bregar*
- 513** Odpornost na ščitnične hormone β – *Miha Jesenko, Tomaž Kocjan, Blaž Krhin, Simona Gaberšček*
- 523** Podvojitve sečnice – prikaz kliničnega primera – *Lučka Marija Neudauer, Luka Pušnik, Peter Slak, Domen Plut*
- 531** Spremljanje učinkovitosti pregabalina pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino – *Aleksander Stepanovič, Breda Barbič Žagar*
- 539** Diagnostični izziv
- 547** Popravek
- 549** Zahvala recenzentom
- 551** Seznam diplomantov
- 553** Navodila avtorjem
- 559** Guidelines for Authors

UVODNIK

Drage bralke, dragi bralci!

Ker naša revija že nekaj časa ni dobila urednikove »spremne besede«, se spodobi, da bo ta uvodnik malce bogatejši. Čeprav je uredništvo pretresla epidemija koronavirusne bolezni 2019, ki ni povzročila le tega, da so se sestanki preselili za domače računalnike, ampak je poleg marsikaterega projekta »odnesla« tudi našo dolgoletno tiskarno, obenem pa cena tiska dvignila v nebo, ste lahko opazili, da je izhajanje revije potekalo nemoteno. Za to se lahko zahvalimo neutrudnemu delu Razgledovcev, volji in pripravljenosti recenzentov ter finančni pomoči Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Kljub izzivom nam je v zadnjih dveh letih uspelo izvesti kar nekaj različnih projektov, ndr. tudi zdaj že tradicionalni Študentski medicinski raziskovalni kongres (ŠMRK), na katerega smo prejeli zelo pozitivne odzive. Ponosni smo tudi na sodelovanje z različnimi katedrami Medicinske fakultete in strokovnimi združenji, s katerimi smo izdali zbornike in učbeniško gradivo. Oblika in duh Medicinskih razgledov sta tako opremila sedmi zbornik o potovalni medicini, zbornik ob 24. Schrottovih dnevih, zbornik ob 6. srečanju z multiplo sklerozo in zbornik ob 8. kongresu otorinolaringologov Slovenije z mednarodno udeležbo.

V reviji Medicinski razgledi cenimo podporo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, s katero z uspešnim sodelovanjem še naprej povezujemo raziskovalno dejavnost in izobraževanje. Vključili smo se tudi v Komisijo za založništvo MF UL, kar nam omogoča še tesnejše in kakovostnejše sodelovanje pri oblikovanju znanstvene ter učne medicinske literature.

Poleg naštetega smo letos izdali tudi posebno številko izbranih tem iz onkologije in učbeniško gradivo Mišica v zdravju in bolezni, ki že čaka na ponatis. V prizadevanju za izboljšanje sledljivosti, mednarodne prepoznavnosti in dostopnosti vseh prispevkov, objavljenih pri Medicinskih razgledih, smo v omenjenih publikacijah prvič uvedli označevalce digitalnih vsebin (angl. *digital object identifier*, DOI). Poleg tega smo uspeli pridobiti indeksiranje Medicinskih razgledov v mednarodni zbirki CrossRef, še naprej pa si bomo prizadevali, da bi bila revija indeksirana tudi v drugih pomembnih zbirkah (npr. DOAJ), kar bo dodatno povečalo prepoznavnost naših vsebin.

Izvedli smo tudi projekt, ki smo si ga v uredništvu že dolgo želeli – digitalizacijo celotnega arhiva Medicinskih razgledov. Od ustanovitve revije je pri Medicinskih razgledih tako v približno 400 različnih gradivih izšlo že več kot 6500 prispevkov različnih avtorjev. Poleg projekta digitalizacije arhiva, ki je zdaj končan, poteka tudi izdelava spletne strani na osnovi OJS (angl. *open journal system*), modernega sistema založništva, ki ga uporablja večina današnjih slovenskih znanstvenih revij. Spletna stran bo namenjena le potrebam revije, na njej pa bo javno objavljen tudi digitaliziran arhiv, kar bo izjemna pridobitev za celotno slovensko medicino. Ker smo v uredništvu želeli, da bi med zdajšnjimi in preteklimi uredniki lahko potekala tudi bolj učinkovita izmenjava izkušenj (tako uredniških kot raziskovalnih), smo ustanovili tudi odsek alumnov Medicinskih razgledov, v katerega bomo v kratkem povabili naše bivše urednike.

Uvedba DOI, indeksiranje v CrossRef, postavitev strani OJS in ustanovitev dela uredništva z alumni predstavljajo pomemben mejnik v prizadevanju uredništva za dvig kakovosti in dostopnosti znanstvenih vsebin na področju medicine. Kljub temu pa uredniki že delujemo tudi z mislijo na nove zastavljene cilje. V začetku naslednjega leta načrtujemo

izvedbo Študentskega medicinskega raziskovalnega kongresa, poleg tega pa bomo za študente medicine in širšo javnost pripravili delavnice s področja pisanja znanstvenih prispevkov in raziskovalne metodologije (za prijavo spremljajte našo spletno stran ali pa profil na omrežju Facebook).

Nazadnje se želim zahvaliti vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem, bralcem in podpornikom revije *Medicinski razgledi*. Hvala tudi vsem mojim urednikom, s katerimi smo soustvarjali prostor za izmenjavo znanja, izkušenj in idej ter prispevali k nadaljnjemu razvoju slovenske medicinske besede.

Želim vam prijetno branje zadnje letošnje številke,

Gašper Tonin,
glavni urednik v odhodu

Izabela Milanez¹, David Drobne²

Vpliv koncentracije vedolizumaba v serumu na uspešnost zdravljenja pri bionavnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo

Vedolizumab Serum Concentration and Treatment Success in Bio-naïve Patients with Inflammatory Bowel Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zaviralci TNF- α , biološka zdravila, farmakokinetika, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

IZHODIŠČA. Vedolizumab je biološko zdravilo, antiintegrinsko monoklonsko protitelo, s katerim zdravimo bolnike s kronično vnetno črevesno boleznijo. Raziskave so pokazale, da koncentracija vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja napove dolgotrajno uspešnost zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z vedolizumabom pri bolnikih s predhodno neuspešnim izidom zdravljenja z zaviralci dejavnika tumorske nekroze α . Ni pa objavljenih raziskav z bolniki, ki predhodno niso prejeli zaviralcev dejavnika tumorske nekroze α ali drugih bioloških zdravil (bionavni bolniki). **METODE.** V prospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 36 bionavnih bolnikov, ki so začeli zdravljenje z vedolizumabom. Ocenili smo povezanost med koncentracijo vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja in uspešnostjo zdravljenja. Koncentracijo vedolizumaba smo določili z metodo encimske imunoabsorpcijske preiskave, uspešnost zdravljenja (endoskopski, biokemični in klinični odziv) pa 6., 14. in 30. teden po uvedbi vedolizumaba z Mann-Whitneyjevim testom. Vrednost p smo popravili glede na število treh testiranih spremenljivk, zato smo kot statistično značilno priznali vrednost $p < 0,0167$. **REZULTATI.** Mediane koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja niso bile statistično značilno različne pri bolnikih z doseženo klinično (29,0 $\mu\text{g/ml}$; 21,7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,107$), biokemično (37,9 $\mu\text{g/ml}$; 22,7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,017$) in endoskopsko remisijo (24,4 $\mu\text{g/ml}$; 26,6 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,454$) ali brez doseženih remisij 30. teden zdravljenja. **RAZPRAVA.** Koncentracija vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja ni napovedala uspešnosti zdravljenja pri bionavnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Omenjene ugotovitve nasprotujejo rutinski uporabi te preiskave pri bionavnih bolnikih.

¹ Izabela Milanez, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; izabelamilanez99@gmail.com

² Doc. dr. David Drobne, dr. med, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: TNF- α inhibitors, biologic drugs, pharmacokinetics, ulcerative colitis, Crohn's disease

BACKGROUND. Vedolizumab is a biologic drug, an anti-integrin monoclonal antibody, used for the treatment of patients with inflammatory bowel disease. Vedolizumab concentrations at treatment week six predicted the efficiency of treatment in some studies, which included patients who previously failed tumor necrosis factor α inhibitors. However, it is not clear if week six vedolizumab concentrations also predict drug success in patients that have previously not been treated with tumor necrosis factor α inhibitors (bio-naïve patients) as such studies have not been performed. **METHODS.** In this prospective observational study, we included 36 bio-naïve patients, who started treatment with vedolizumab. We correlated serum vedolizumab concentrations, which were determined with an enzyme-linked immunosorbent assay at week 6, to treatment efficiency (clinical, biochemical and endoscopic response) at week 6, 14 and 30 after the introduction of vedolizumab (using the Mann-Whitney test). $P < 0.0167$ was considered significant as this was corrected for multiple testing (three outcome variables). **RESULTS.** Median serum vedolizumab concentrations were not statistically significantly different between patients who achieved and those who did not achieve clinical (29.0 $\mu\text{g/ml}$; 21.7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.107$), biochemical (37.9 $\mu\text{g/ml}$; 22.7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.017$) and endoscopic (24.4 $\mu\text{g/ml}$; 26.6 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.454$) remission at treatment week 30. **DISCUSSION.** Serum vedolizumab concentration at treatment week six did not predict treatment success in bio-naïve patients with inflammatory bowel disease. Our findings do not support routine determination of week six vedolizumab concentrations in bio-naïve patients.

IZHODIŠČA

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protitelesko; imunoglobulin G1 (IgG1), usmerjeno proti integrinu $\alpha 4\beta 7$, ki selektivno zavira migracijo levkocitov skozi endotelij črevesne sluznice in posledično zavira vnetje prebavil (1–7). Z njim zdravimo zmerno do močno aktivno obliko kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) bodisi ulceroznega kolitisa bodisi Crohnove bolezni (2). Zdravilo se vnaša v obliki intravenskih infuzij v odmerku 300 mg s tremi indukcijskimi odmerki (začetni odmerek, odmerek čez dva tedna in odmerek čez štiri tedne). Temu sledi vzdrževalna faza, ko bolniki trajno prejemajo zdravilo v obliki intravenskih infuzij vsakih osem tednov (6, 7).

V zadnjih letih je bilo objavljenih več raziskav, v katerih so koncentracije vedolizumaba v serumu povezali z uspešnost-

jo zdravljenja. Uspešnost zdravljenja so opredelili glede na endoskopsko, biokemično in klinično remisijo. Pomembno napovedno vlogo so pripisali koncentraciji vedolizumaba v serumu po šestih tednih zdravljenja, saj je napovedala izhod zdravljenja z vedolizumabom po 6–12 mesecih (8–13). Na podlagi odkritij je postalo določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja klinična praksa, saj je bilo možno napovedati, kateri bolniki bodo dosegli remisijo bolezni po 6–12 mesecih zdravljenja. Raziskava Hanžela je pokazala, da bolniki s koncentracijo vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pod 17 $\mu\text{g/mL}$ niso dosegli združene (endoskopske in klinične) remisije po prvem letu zdravljenja. Prav tako je pokazala, da sta dosežena praga koncentracije vedolizumaba v serumu 22 $\mu\text{g/ml}$ šesti teden in 8 $\mu\text{g/ml}$ 22. teden zdravljenja pri bolnikih

napovedala združeno remisijo po enem letu zdravljenja (10).

Večina navedenih raziskav je bila izvedena z bolniki, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) (8–13). Skoraj nobena od teh raziskav ni bila osredotočena na t. i. biološko naivne bolnike, ki vedolizumab prejmejo kot zdravilo prve izbire. Vedolizumab je v vmesnem času postal cenovno dostopnejši, zato se ga pogosto uporablja kot biološko zdravilo prve izbire (pri bionaivnih bolnikih).

Bionaiwni bolniki se fenotipsko razlikujejo od bolnikov, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Bolezen pri bionaivnih bolnikih traja krajši čas, bolniki pa imajo manjše vnetno breme in manj strukturnih sprememb črevesa. Posledično je verjetno, da je tudi farmakokinetika vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih drugačna kot pri bolnikih, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili. Menimo torej, da rezultatov omenjenih raziskav, izvedenih pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli po neuspešnem zdravljenju z drugimi biološkimi zdravili (predvsem zaviralci TNF- α), ne moremo enostavno prenesti na bionaiвне bolnike, ki vedolizumab prejmejo kot biološko zdravilo prve izbire (8–13).

Ker trenutno ni jasno, ali je rutinsko določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja uporabno za napovedovanje uspešnosti zdravljenja z vedolizumabom tudi pri bionaivnih bolnikih s KVČB, smo v raziskavi proučevali povezanost med koncentracijo vedolizumaba v serumu šest tednov po začetku zdravljenja z endoskopsko, biokemično in klinično remisijo pri bionaivnih bolnikih.

METODE

Zasnova raziskave in lastnosti preiskovancev

V prospektivno opazovalno raziskavo, ki je trajala od avgusta 2018 do decembra 2019

in je potekala na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, smo vključili 36 bionaivnih bolnikov s KVČB. Bolniki so prejeli 300 mg zdravila vedolizumab v obliki intravenske infuzije po ustaljeni shemi, in sicer 0., 2. in 6. teden indukcijskega zdravljenja, nato pa vsakih 8 tednov vzdrževalnega zdravljenja. Bolniki so morebitno predhodno terapijo, ki je vključevala bodisi glukokortikoide bodisi mesalazin, z uvedbo vedolizumaba ukinili. Učinkovitost zdravljenja smo ocenili endoskopsko (endoskopski točkovnik Mayo (tabela 1), endoskopski točkovnik za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD) (tabela 2)), klinično (vprašalnik za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI) (tabela 3), vprašalnik o bolnikovih simptomih za bolnike z ulcerozno kolitisom (Patient reported outcome-2, PRO-2) (tabela 4)) in biokemično (C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP), fekalni kalprotektin).

Med sodelujočimi bolniki je bilo 17 moških in 19 žensk. Razpon starosti bolnikov je bil med 21 in 81 let s povprečno starostjo 56 let. Pri bolnikih je od datuma diagnoze do prve aplikacije vedolizumaba minilo različno let, najmanj 1 leto in največ 33 let, s povprečjem 9 let in 8 mesecev. Med raziskavo so nekateri bolniki zaradi neučinkovitosti zdravila prekinili zdravljenje. Pri teh bolnikih smo pri endoskopski, biokemični in klinični oceni v tednih po prekinitvi zdravljenja upoštevali, da niso dosegli remisije. Po 14. tednu je zdravljenje prekinila ena bolnica. Po 30. tednu je zdravljenje prekinilo sedem bolnikov (štirje moški in tri ženske).

Opredelitve

Endoskopsko remisijo smo pri ulceroznem kolitisu opredelili s stopnjo endoskopske aktivnosti Mayo 0 ali 1 (tabela 1), pri Crohnovi bolezni pa s seštevkom točk po točkovniku SES-CD < 4 točke in istočasno odsotnostjo razjed (tabela 2).

Tabela 1. Endoskopski točkovnik Mayo za oceno stopnje ulceroznega kolitisa (14).

Endoskopski točkovnik Mayo za oceno ulceroznega kolitisa		
	Stopnja Mayo	Sluznica
Remisija	0	zaceljena sluznica, jasno prosevajoča submukozna žilna risba
	1	pordeła sluznica, zabrisana žilna risba, blago občutljiva sluznica
Aktivna bolezen	2	močno pordeła sluznica, odsotna žilna risba, erozije
	3	spontane krvavitve sluznice, razjede

Tabela 2. Endoskopski točkovnik za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD) (14).

Endoskopski točkovnik za Crohnovo bolezen				
	0	1	2	3
Velikost premera razjed (cm)	ni razjed	aftozna razjeda 0,1–0,5	velika razjeda 0,5–2	zelo velika razjeda > 2
Delež prizadete sluznice, zajete z razjedami (%)	0	< 10	10–30	> 30
Delež prizadete sluznice (%)	neprizadet odsek	< 50	50–75	> 70
Prisotnost stenoz	ni stenoz	ena, prehodna	številne, prehodne	neprehodne stenoz

Tabela 3. Vprašalnik za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI) za bolnike s Crohnovo boleznijo (15).

Izpolni bolnik	Izpolni zdravnik
Ocenite svoje včerajšnje splošno počutje:	Tipna masa v trebuhu:
a) zelo dobro (0 točk)	a) ne (0 točk)
b) dobro (1 točka)	b) morda (1 točka)
c) slabo (2 točki)	c) zagotovo (2 točki)
d) zelo slabo (3 točki)	d) zagotovo; boleča (3 točke)
e) grozno (4 točke)	Zapleti:
Ocenite včerajšnjo bolečino v trebuhu:	a) jih ni (0 točk)
a) brez (0 točk)	b) artralgija (1 točka)
b) blaga (1 točka)	c) uveitis (1 točka)
c) zmerna (2 točki)	d) nodozni eritem (1 točka)
d) huda (3 točke)	e) aftozne razjede (1 točka)
Kolikokrat ste včeraj odvajali tekoče blato: _____	f) pyoderma gangrenosum (1 točka)
(število odvajanj je enako številu točk)	g) analne fisure (1 točka)
	h) pojav nove fistule (1 točka)
	i) absces (1 točka)
	Klinična remisija < 4 točke

Tabela 4. Vprašalnik o bolnikovih simptomih za bolnike z ulceroznim kolitisom (Patient reported outcome-2, PRO-2) (16).**Izpolni bolnik**

Dnevna pogostost odvajanja blata:

- a) Tolikokrat, kot preden sem zbolel/a za kronično vnetno črevesno boleznijo (0 točk).
- b) 1–2 odvajanja več kot običajno (1 točka).
- c) 3–4 odvajanja več kot običajno (2 točki).
- d) 5 ali več odvajanj več kot običajno (3 točke).

Kri v blatu

- a) V blatu ni krvi (0 točk).
- b) Srage krvi ob manj kot polovici odvajanj (1 točka).
- c) Primesi krvi ob večini odvajanj (2 točki).
- d) Odvajanje samo krvi brez blata (3 točke).

Klinična remisija < 2 točki

Biokemično remisijo smo opredelili s koncentracijo CRP v serumu < 5 mg/l. Klinično remisijo smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo opredelili s seštevkom točk po vprašalniku za oceno HBI < 4 točke (tabela 3), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa s seštevkom točk po vprašalniku PRO-2 < 2 točki (tabela 4).

Laboratorijske meritve

Koncentracijo CRP v serumu in koncentracijo vedolizumaba v serumu smo določili šesti teden zdravljenja pred vnosom vedolizumaba. CRP smo določili z avtomatizirano imunoturbidimetrično metodo z uporabo monoklonskih protiteles proti CRP z dodatkom polietilen glikola na analizatoriju Advia 1800/Advia 2400 (Siemens Healthineers AG, Nemčija) z uporabo reagenta Advia® Chemistry CRP 2 Reagents (Siemens Healthineers AG, Nemčija).

Koncentracijo vedolizumaba smo določili z metodo encimske imunoabsorpcijske preiskave (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) z reagentom apDia Vedolizumab ELISA, Belgija. Vedolizumab se je vezal na monoklonska protitelesa, vezana na mikrotitrne plošče. Po odstranitvi nevezanih beljakovin smo dodali druga protitelesa, označena s peroksidazo. Po dodatku substrata je nastal barvni produkt, katerega intenziteta je bila premo

sorazmerna količini zdravila v serumu. Koncentracijo zdravila (v µg/l) smo določili z uporabo kalibratorjev v vsaki seriji meritve.

Statistične metode

Izračunali smo mediane in interkvartilne razpone (25–75 %) koncentracij vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja. Nato smo vrednosti bolnikov, ki so dosegli remisijo glede na različne opredelitve, primerjali z vrednostmi bolnikov, ki remisije niso dosegli, in razlike statistično ovrednotili z neparametričnim Mann-Whitneyjevim U-testom. Izračunane p-vrednosti smo popravili glede na število testiranih spremenljivk. Ker smo testirali tri spremenljivke (endoskopsko, biokemično, klinično remisijo), smo kot statistično značilno privzeli vrednost $p < 0,0167$ ($= \frac{0,5}{3}$). Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je raziskavo odobrila 4. februarja 2016 (št. vloge 0120-013/2016-2). Za statistične analize smo uporabili program IBM® SPSS Statistics®, 27.0.

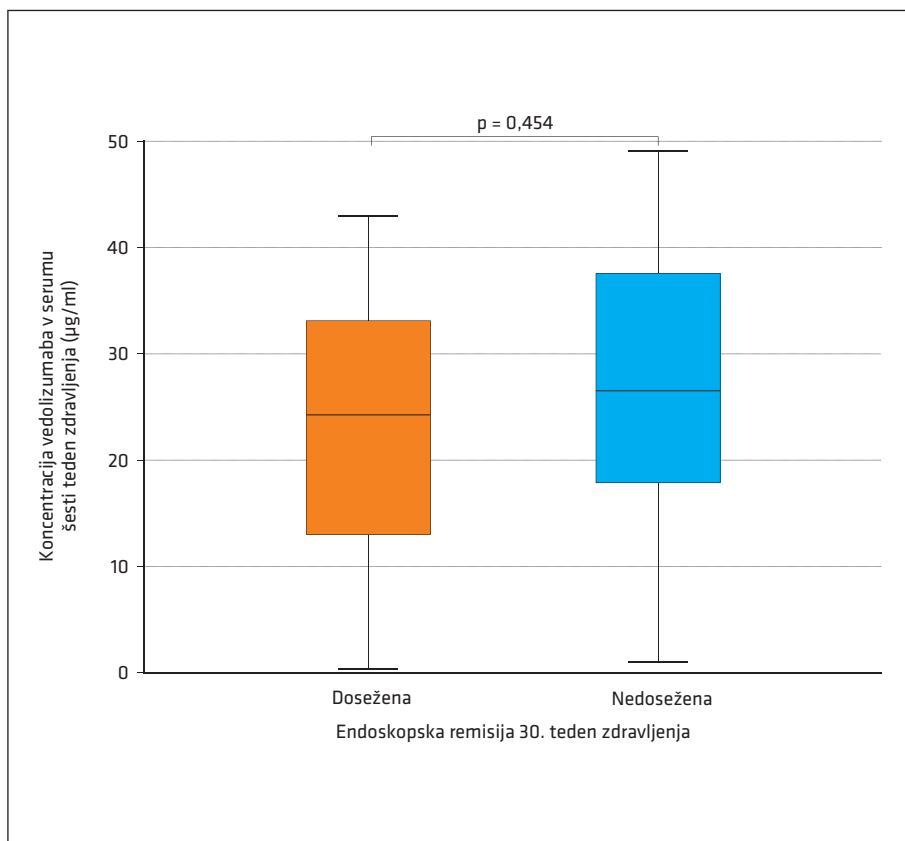
REZULTATI
Povezanost endoskopske remisije s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Endoskopsko remisijo je doseglo 14 od 36 (38,9 %) bolnikov. Bolniki z doseženo

endoskopsko remisijo so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 24,4 µg/ml, bolniki brez dosežene endoskopske remisije pa 26,6 µg/ml. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo ali brez nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) z vrednostjo $p = 0,454$. Endoskopski odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili s SES-CD, pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z endoskopskim točkovnikom Mayo. Rezultati so povzeti na sliki 1.

Povezanost biokemične remisije C-reaktivne beljakovine s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Biokemično remisijo z normalizacijo koncentracije CRP v serumu je doseglo 11 od 36 (30,6 %) bolnikov. Bolniki z doseženo biokemično remisijo 14. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 29,0 µg/ml, bolniki brez dosežene biokemične remisije pa 21,7 µg/ml. Bolniki z doseženo biokemično remisijo 30.



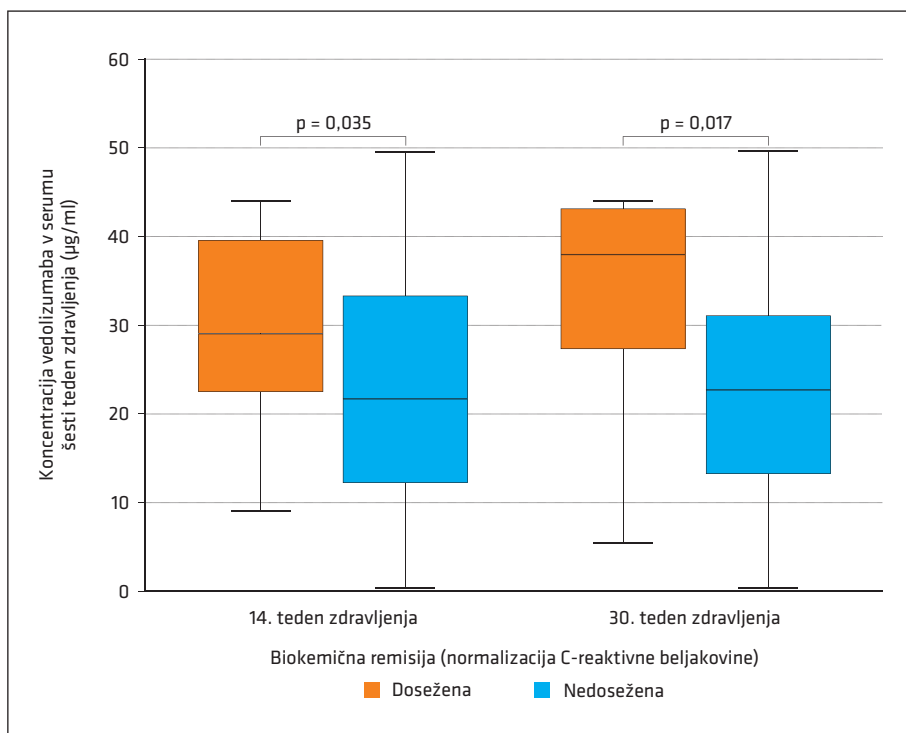
Slika 1. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje endoskopske remisije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo ali brez 30. teden zdravljenja (24,4 µg/ml; 26,6 µg/ml, $p = 0,454$). Endoskopski odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z endoskopskim točkovnikom za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z endoskopskim točkovnikom Mayo za oceno stopnje ulceroznega kolitisa.

teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 37,9 µg/ml, bolniki brez dosežene biokemične remisije pa 22,7 µg/ml. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo biokemično remisijo ali brez 14. in 30. teden nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) od vrednosti $p = 0,035$ 14. teden in vrednosti $p = 0,017$ 30. teden zdravljenja. Rezultati so povzeti na sliki 2.

Povezanost klinične remisije s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Klinično remisijo je doseglo 19 od 36 (52,8%) bolnikov. Bolniki z doseženo klinično remisijo šesti teden zdravljenja so imeli šest ted-

nov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 28,6 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 20,2 µg/ml. Bolniki z doseženo klinično remisijo 14. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 28,6 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 19,7 µg/ml. Bolniki z doseženo klinično remisijo 30. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 29,0 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 21,7 µg/ml. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo klinično remisijo ali brez 6., 14. in 30. teden nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) z vrednostjo $p = 0,055$



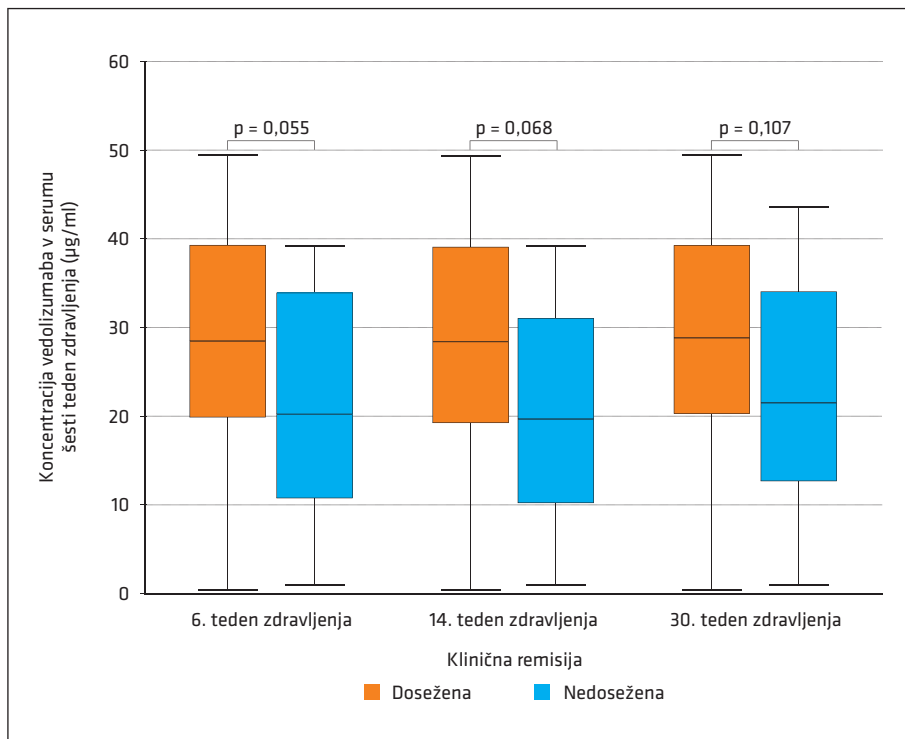
Slika 2. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje normalne koncentracije C-reaktivne beljakovine v serumu pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo biokemično remisijo ali brez 14. (29,0 µg/ml; 21,7 µg/ml, $p = 0,035$) in 30. teden zdravljenja (37,9 µg/ml; 22,7 µg/ml, $p = 0,017$).

šesti teden, vrednostjo $p = 0,068$ 14. teden in vrednostjo $p = 0,107$ 30. teden zdravljenja. Klinični odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z vprašalnikom HBI, pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z vprašalnikom PRO-2. Rezultati so povzeti na sliki 3.

RAZPRAVA

V izvedeni prospektivni opazovalni raziskavi se določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po uvedbi zdravljenja ni izkazalo za klinično uporabno pri bionavnih bolnikih s KVČB. Koncentracije vedolizumaba v serumu po šestih tednih niso bile povezane z endoskopsko, biokemično in kli-

nično remisijo. To dognanje se pomembno razlikuje od rezultatov objavljenih raziskav, izvedenih pri bolnikih, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev TNF- α , pri katerih so bile koncentracije vedolizumaba v serumu po šestih tednih zdravljenja povezane z uspešnostjo zdravljenja (8–13). Ta ugotovitev je pomembna za vsakodnevno klinično prakso, saj pomeni, da je določanje koncentracije vedolizumaba klinično uporabno le pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralce TNF- α , ne pa tudi pri bionavnih bolnikih. Te razlike so zelo verjetno posledica drugačnega fenotipa bolezni glede na to, ali gre za uporabo vedolizumaba



Slika 3. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje klinične remisije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo klinično remisijo ali brez šesti (28,6 µg/ml; 20,2 µg/ml, $p = 0,055$), 14. (28,6 µg/ml; 19,7 µg/ml, $p = 0,068$) in 30. teden zdravljenja (29,0 µg/ml; 21,7 µg/ml, $p = 0,107$). Klinični odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z vprašalnikom za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z vprašalnikom o bolnikovih simptomih za bolnike z ulceroznim kolitisom.

kot zdravila prve izbire (bionavni bolniki) ali za reševalno zdravljenje po predhodni neučinkovitosti zaviralcev TNF- α .

Prednost raziskave je prospektivna zasnova z oceno treh različnih izidov zdravljenja (endoskopskega, biokemičnega in kliničnega). Prav tako je prednost raziskave spremljanje bolnikov v dveh časovnih obdobjih zdravljenja pri biokemični remisiji (6. in 14. teden zdravljenja) in treh časovnih obdobjih zdravljenja pri klinični remisiji (6., 14. in 30. teden zdravljenja). Opravili smo tudi ločene analize za bolnike s Crohnovo boleznijo in bolnike z ulceroznim kolitisom, ki so imele podobne rezultate. Menimo, da je opravljena raziskava zato metodološko dovolj trdna, da lahko zaključimo, da določanje koncentracij vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pri bionavnih bolnikih v vsa- kodnevni praksi trenutno ni upravičeno.

Glavni omejitvi raziskave sta majhen vzorec in posledično manjša statistična moč. Prav tako koncentracij vedolizumaba v serumu nismo določali ob drugih časovnih točkah in pri bolnikih nismo merili koncentracije protiteles proti vedolizumabu, ki bi bila glede na podatke drugih raziskav lahko povezana s slabšim odzivom na zdravljenje (8–10, 12, 13). Menimo tudi, da je bila metodologija naše raziskave robustna, saj je bila raziskava prospektivna, poleg tega pa je vključevala več različnih načinov ocene učinka zdravila. Mogoče je, da bi raziskave z večjim številom preiskovancev pokazale statistično značilno povezanost, vendar je kljub temu malo verjetno, da bi bila napovedna vrednost koncentracije vedolizumaba v serumu klinično uporabna, saj so bile numerične razlike med obema skupinama bolnikov (tistih z remisijo v primerjavi s tistimi brez) minimalne.

Endoskopska remisija je pomemben cilj zdravljenja KVČB, zato so v več raziskavah proučevali morebitne zgodnje napovednike endoskopske remisije (8–10, 12, 13). V registracijski raziskavi so imeli bolniki,

ki so dosegli endoskopsko remisijo 52. teden zdravljenja, višjo mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu v 2., 6., 14., 22. in 30. tednu, a je bila ta statistično značilno višja le v drugem in šestem tednu. Koncentracije vedolizumaba v serumu, ki so bile šesti teden zdravljenja višje ali enake 19,8 $\mu\text{g/ml}$, so bile povezane z endoskopsko remisijo v 52. tednu (12).

V raziskavi Yacouba in sodelavcev je bila mediana koncentracija vedolizumaba v serumu v šestem tednu statistično značilno višja med bolniki z endoskopsko remisijo kot med bolniki brez endoskopske remisije znotraj enega leta od začetka zdravljenja. Dosežen prag koncentracije vedolizumaba v serumu 18 $\mu\text{g/ml}$ tik pred naslednjim vnosom zdravila šesti teden zdravljenja je napovedal endoskopsko remisijo znotraj enega leta od začetka zdravljenja (13). V podobni raziskavi so bile koncentracije vedolizumaba v serumu 2. in 14. teden statistično značilno višje pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo kot pri tistih, ki te niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu nad 10 mg/l 22. teden zdravljenja so bile povezane z endoskopsko remisijo 26. teden zdravljenja (9). Podobno raziskavo smo opravili tudi v našem centru. Proučevali smo hkratno klinično in endoskopsko remisijo pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Do 54. tedna je 31 % bolnikov s KVČB doseglo združeno remisijo (klinično in endoskopsko) brez statistično značilnih razlik med bolniki s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. V šestem tednu je bila mediana koncentracija vedolizumaba v serumu pri bolnikih, ki so dosegli združeno remisijo, višja kot pri bolnikih, ki združene remisije niso dosegli (10). Najdbe naše raziskave pa so drugačne, saj podobno kot za klinično remisijo tudi za endoskopsko remisijo koncentracije vedolizumaba v serumu niso bile napovedni dejavnik. Endoskopska remisija velja za najpomembnejši cilj zdravljenja KVČB, zato

so naše najdbe še pomembnejše za klinično prakso. V naši raziskavi je bila endoskopska remisija opredeljena podobno kot v drugih raziskavah, zato menimo, da je vzrok drugačnih rezultatov naše raziskave predvsem drugačen fenotip bionaivnih bolnikov (8–10, 12, 13). V omenjenih raziskavah so bile kohorte bolnikov namreč skoraj izključno sestavljene iz bolnikov, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z zaviralci TNF- α , v naši raziskavi pa so sodelovali bionaivni bolniki, ki so morebitno zdravljenje z glukokortikoidi ali mesalazinom ukinili ob uvedbi vedolizumaba.

V zadnjih letih je bilo opravljenih več raziskav pri bolnikih s KVČB, v katerih so ocenjevali povezanost med koncentracijami vedolizumaba v serumu in klinično remisijo (8, 10–12). V raziskavi, ki so jo objavili Yarur in sodelavci, so imeli bolniki z doseženo klinično remisijo 30. teden zdravljenja statistično značilno višje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja kot bolniki, ki remisije niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu, ki so bile šesti teden zdravljenja višje ali enake 19,8 $\mu\text{g/ml}$, so bile povezane s klinično remisijo v 14., 22. in 30. tednu (12). Prav tako so imeli bolniki z doseženo klinično remisijo 14. teden zdravljenja v raziskavi Ostermana in sodelavcev statistično značilno višje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja kot bolniki, ki klinične remisije niso dosegli. Delež bolnikov z doseženo klinično remisijo je v raziskavi padal z naraščanjem očistka vedolizumaba in naraščal z naraščanjem koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja. Ugotovili so, da so koncentracije vedolizumaba v serumu, višje od 37,1 $\mu\text{g/ml}$, šesti teden zdravljenja ugodno vplivale na kratkoročno in dolgoročno izboljšanje ulceroznega kolitisa. Koncentracije vedolizumaba v serumu v šestem tednu so bile namreč dosledno povezane s klinično remisijo 14. in 52. teden zdravljenja (11). V raziskavi, ki so jo

opravili Guidi in sodelavci, so bile koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja statistično značilno višje med bolniki z doseženo remisijo 14. teden zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki remisije niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja, ki so bile višje od 29,9 $\mu\text{g/ml}$, so napovedale remisijo v 14. tednu zdravljenja. Koncentracije vedolizumaba v serumu 14. teden zdravljenja so bile višje med bolniki, ki so dosegli klinično remisijo v 14., 22. in 54. tednu zdravljenja (8). Tudi v te raziskave so bili pretežno vključeni bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α , poleg tega pa je bila klinična remisija opredeljena nekoliko drugače kot v naši raziskavi (8, 11, 12). Slednje bi lahko pojasnilo, zakaj povezanosti med koncentracijo vedolizumaba in uspešnostjo zdravljenja nismo potrdili in se naši rezultati razlikujejo od rezultatov omenjenih raziskav. Kar našo raziskavo dodatno razlikuje od predhodnih, je tudi dejstvo, da smo v raziskavo praviloma vključili bolnike z manjšim vnetnim bremenom, kar nam narekuje naša klinična praksa, odkar ni omejitev za biološko zdravilo prve izbire. Objavljeni podatki namreč kažejo, da je višja koncentracija CRP pred začetkom zdravljenja povezana s slabšim izidom zdravljenja (12).

Naši rezultati potrjujejo, da je farmakokinetika vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih s KVČB drugačna kot pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Menimo, da je vzrok verjetno drugačen fenotip bolezni: bionaivni bolniki imajo praviloma krajše trajanje bolezni, manj strukturnih sprememb v črevesu in manjše vnetno breme. Ti dejavniki najverjetneje razložijo drugačno farmakokinetiko vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih glede na bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Kljub omejitvam naše raziskave menimo, da rutinsko določanje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pri bionaivnih bolnikih (za

razliko od bolnikov, ki so predhodno prejeli zaviralce TNF- α), ki začenjajo zdravljenje z vedolizumabom, ni upravičeno, saj povezanosti nismo potrdili pri nobenem od treh ciljev zdravljenja (endoskopski, biokemični in klinični remisiji) v več časovnih

točkah. Naše najdbe so pomembne za klinično prakso, saj nasprotujejo rutinskemu določanju koncentracije vedolizumaba šest tednov po uvedbi vedolizumaba pri bio-naivnih bolnikih s KVČB.

LITERATURA

1. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016; 10 (12): 1437–44.
2. EMA: povzetek glavnih značilnosti zdravila vedolizumab [internet]. Netherlands: European medicines agency; c1995–2022 [citirano 2022 Avg 23]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_sl.pdf
3. Levin J. FDA approves Entyvio to treat ulcerative colitis and Crohn's disease [internet]. Fierce Biotech. 2014 [citirano ?]. Dosegljivo na: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-approves-entyvio-to-treat-ulcerative-colitis-and-crohn-s-disease>
4. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (12): 1370–7.
5. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005; 352 (24): 2499–507.
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 699–710.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 711–21.
8. Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, et al. Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019; 7 (9): 1189–97.
9. Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019; 157 (4): 997–1006.
10. Hanžel J, Sever N, Ferkolj I, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019; 7 (6): 741–9.
11. Osterman MT, Rosario M, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: Determining the potential for dose optimisation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49 (4): 408–18.
12. Yarur AJ, Bruss A, Naik S, et al. Vedolizumab concentrations are associated with long-term endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2019; 64 (6): 1651–9.
13. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: A multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (7): 906–12.
14. Drobne D, Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6th ed., Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2022. p. 595–602.
15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980; 1 (8167): 514.
16. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14 (12): 1660–6.

Laura Sušnik¹, Štefan Grosek²

Krvavitev v nadledvično žlezo pri novorojenčku: analiza podatkov obdobja 2002–2021

Adrenal Gland Hemorrhage in Newborns: Data Analysis for the 2002–2021 Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krvavitev v nadledvično žlezo, novorojenček, obporodna hipoksija, obporodne poškodbe, ultrazvok, zlatenica, insuficienca nadledvične žleze

IZHODIŠČA. Nadledvični žlezi sta ob rojstvu relativno veliki in dobro prekravljeni parni žlezi, ki ležita na zgornjem polu obeh ledvic. Krvavitev v eno ali obe nadledvični žlezi je redek dogodek v obdobju novorojenčka. Pogosto je krvavitev v nadledvično žlezo neopazna, brez jasnih kliničnih znakov in simptomov, redko pa lahko vodi zaradi obsežnosti krvavitve v slabokrvnost, šok in celo v odpoved delovanja nadledvične žleze. Najpomembnejši dejavnik tveganja za krvavitev je obporodna hipoksija, sledijo sepsa, motnje koagulacije, travmatski porod in obporodne poškodbe. **METODE.** Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo novorojenčkov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za perinatologijo (Porodnišnica Ljubljana) med letoma 2002 in 2021, pri katerih smo odkrili krvavitev v nadledvično žlezo. **REZULTATI.** V 20-letnem obdobju smo našli 35 novorojenčkov, od tega je bilo 23 (65,7 %) dečkov. Povprečna porodna telesna teža je bila 3407,1 g, od tega jih je bilo deset (28,6 %) velikih za gestacijsko starost. Vaginalno je bilo rojenih 28 (80 %) novorojenčkov. V 26 (74,3 %) primerih smo odkrili krvavitev v desni nadledvični žlezi. Zlatenico smo beležili pri 23 (65,7 %) novorojenčkih. Poškodbe, povezane s travmatskim porodom, so bile ugotovljene pri 22 (52,5 %) novorojenčkih. Dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo sta razvila insuficienco nadledvične žleze. Eden od novorojenčkov je bil zdravljen zaradi nevroblastoma. **RAZPRAVA.** Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, ugotavljamo, da je krvavitev redka in je pri večini potekala z blagimi zapleti.

ABSTRACT

KEY WORDS: adrenal hemorrhage, newborn, perinatal hypoxia, perinatal injury, ultrasound, jaundice, adrenal insufficiency

BACKGROUND. At birth the adrenal glands are relatively large and well-supplied paired glands located at the upper pole of both kidneys. Adrenal gland hemorrhage in a newborn is a relatively rare event in the neonatal period. It is often unnoticeable, without

¹ Laura Sušnik, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; laura.susnik@kclj.si

² Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

clear clinical signs and symptoms, but rarely, due to the extent of the hemorrhage, it can lead to anemia, shock, and even adrenal gland failure. The most important risk factor for hemorrhage is perinatal hypoxia, followed by sepsis, coagulation disorders, traumatic birth, and perinatal trauma. **METHODS.** We reviewed the medical records of newborns treated at the Clinical Department of Perinatology (the Ljubljana Maternity Hospital) between 2002 and 2021 that were found to have adrenal gland hemorrhage. **RESULTS.** During the 20-year period, we found 35 newborns, 23 (65.7%) of which were boys. The mean birth weight was 3407.1 grams, 10 (28.6%) newborns were large for their gestational age. 28 (80%) newborns were delivered vaginally. In 26 (74.3%) cases, right adrenal hemorrhage was detected. Jaundice was reported in 23 (65.7%) newborns. Injuries related to traumatic delivery were found in 22 (52.5%) newborns. Two of the three newborns with bilateral hemorrhage developed adrenal insufficiency. One newborn was treated for neuroblastoma. **DISCUSSION.** Based on the data of newborns that have been treated at the Ljubljana Maternity Hospital over the last 20 years, we note that hemorrhage is rare, and in most cases it occurred with mild complications.

IZHODIŠČA

Krvavitev v nadledvično žlezo novorojenčka je relativno redek dogodek v obdobju novorojenčka. Tuje raziskave navajajo incidenco 1,7–5,5 na 1.000 živorojenih otrok. Nadledvična žleza je v obdobju novorojenčka velika in dobro prekrvavljena žleza, ki lahko zakrvavi zaradi različnih vzrokov. Pogosto je krvavitev v nadledvično žlezo neopazna, brez jasnih kliničnih znakov in simptomov, redko pa lahko vodi zaradi obsežnosti krvavitve v slabokrvnost, šok in celo v odpoved delovanja. Najpomembnejši dejavniki tveganja za krvavitev so obporodna hipoksija, sledijo sepsa, motnje koagulacije, travmatski porod in obporodne poškodbe (1–3).

Razvoj nadledvične žleze

Nadledvično žlezo sestavljata skorja in sredica, ki imata med embrionalnim razvojem različen izvor. Sredica izvira iz celic nevralnega grebena v bližini simpatičnega vozla, skorja pa izvira iz mezodermalnih celic zadnje trebušne stene (4).

V petem tednu embrionalnega razvoja mezoteljske celice pričnejo tvoriti fetalno skorjo nadledvične žleze. V osmem tednu skorji val mezoteljskih celic obkroži fetal-

no skorjo. Te celice kasneje tvorijo končno skorjo žleze. Iz celic fetalne skorje se v drugem tromesečju prične izločati dehidroepiandrosteron (DHEA), ki se v posteljici pretvarja v estrogen in je ključen za vzdrževanje posteljice in nosečnosti. Fetalna skorja nadledvične žleze, ki ob rojstvu predstavlja večino mase, se sedem do deset dni po rojstvu hitro zmanjša in do šestega meseca popolnoma izgine. Celice preostalega dela se kmalu po rojstvu razvijejo v tri plasti skorje (klobčičasta plast (*zona glomerulosa*), snopičasta plast (*zona fasciculata*), mrežasta plast (*zona reticularis*)), iz katerih se izločajo kortizol, aldosteron in androgeni. Skorja je dokončno razvita pri treh letih (4–6).

Ko se fetalna skorja dokončno oblikuje, celice iz nevralnega grebena potujejo proti medialnemu delu skorje in razporejene v posamezne skupke znotraj skorje oblikujejo sredico žleze. Ob razpadu fetalne skorje in ogrodja, ki ga ta daje, se celice sredice zberejo okrog centralnih ven nadledvične žleze. Celice sredice so prilagojene postganglijske simpatične živčne celice, ki ob stimulaciji proizvajajo adrenalin in noradrenalin. Pred rojstvom take celice najdemo po celotnem telesu, med drugim v Zuckerkandlovem organu in drugih para-

ganglijih, pri odraslih pa je edina vztrajajoča skupina takih celic v sredici nadledvične žleze (4).

Nadledvična žleza novorojenčkov je za razliko od odraslih enostavna za analizo zaradi svoje velikosti in manjše količine retroperitonealne maščobe okoli nje. V prvih štirih tednih življenja nadledvični žlezi izgubita tretjino svoje teže zaradi propada fetalne skorje. Ob rojstvu nadledvična žleza tehta 20 g, ob koncu prvega tedna 12 g, v drugem tednu življenja tehta samo še 5 g in tako ostane do drugega leta starosti. Nadledvična žleza po novorojenčkovem obdobju morfološko izgleda zelo podobna tisti v odraslem obdobju (7).

Etiologija krvavitve

Vzroka za krvavitev v nadledvično žlezo v večini primerov ne moremo ugotoviti. Krvavitev se pogosteje pojavlja pri donošenih novorojenčkih, največkrat moškega spola. Do masivne krvavitve v nadledvični žlezi lahko pride v nekaj dneh po rojstvu (8).

Nadledvična žleza je zaradi relativne velikosti in dobre prekrvavitve ranljiva za mehanske poškodbe in spremembe v krvnem tlaku med porodom. Med obporodno hipoksijo se kri v krvnem obtoku prerazporedi v osrednji živčni sistem, srce in nadledvični žlezi, kar vodi v zastoj krvi, povišan venski tlak in poškodbo celic nadledvične žleze. Ob hipoksiji se kot posledica stresa iz celic sprošča adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), ki dodatno prispeva k poškodbi endotelija žil in jih še dodatno podvrže hipoksiji in krvavitvi. Pogosteje je prizadeta desna nadledvična žleza (70%), obojestransko krvavitev najdemo zgolj v 10% primerov. Zaradi anatomske lege desne nadledvične žleze med jetri in hrbtenico pride pri njej hitreje do mehanske poškodbe ob stisu. Ker vene desne nadledvične žleze iztekajo neposredno v spodnjo votlo veno, je desna žleza ob stisku pod

večjim vplivom sprememb v osrednjem venskem tlaku (1, 3, 9, 10).

Drugi pogostejši dejavniki tveganja so še hipovolemični ali septični šok, sepsa, motnje koagulacije (trombocitopenija, hipotrombinemija, diseminirana intravaskularna koagulacija, pomanjkanje faktorja V (mutacija Leiden)), motnje prekrvavitve, travmatski porod, obporodne poškodbe, vaginalni porod in medenična vstava, makrosomija, nosečnostna sladkorna bolezen pri materi, fetalna acidemija, huda zlatenica in podaljšani porod. Zato je pri nestabilnem novorojenčku nujno treba pomisliti na poškodbo in krvavitev v nadledvično žlezo in jo ustrezno zdraviti (2, 11–14).

Klinična slika

Krvavitev v nadledvično žlezo je pogosto ugotovljena naključno, saj je običajno asimptomatska. V klinični sliki lahko zatipamo zatrdlino v trebuhu ter ugotavljamo slabo hranjenje, bruhanje, podaljšano zlatenico in anemijo. Zlatenica, povzročena s hemolizo, je najpogostejši pridružen simptom in je prisotna v do 50% primerov. Na krvavitev v nadledvično žlezo moramo pomisliti še posebej, kadar zlatenica nastopi zelo zgodaj ali je nepojasnjeno podaljšana in zelo visoka. Kri lahko prodira tudi v tkiva okrog žleze in peritonej vse do modnika (skrotuma), s klinično sliko akutnega skrotuma, ki ga je treba izključiti z UZ trebuha in testisov. Krvavitev lahko posnema razpok jeter z bolečino in anemijo. Redko zaradi pritiska hematoma na descendentno široko črevo opazimo tudi zaporo črevesja (8, 15–20).

Že pri enostranskih krvavitvah se lahko razvije hipovolemični šok. Ob hipovolemičnem šoku zaradi krvavitve se lahko sočasno razvije tudi akutno vnetje ledvic (pielonefritis) z anurijo ali oligurijo. Tromboza leve vene nadledvične žleze se lahko razširi tudi v levo ledvično veno. Ob trombozi ledvične vene ali perirenalnem hematomu, ki pritiska na vtočišče v ledvico, lahko pride tudi do sekundarne arterijske hipertenzije (15, 16).

Predvsem pri obojestranskih krvavitvah lahko v najhujših primerih pride do akutne odpovedi nadledvične žleze, zaradi katere lahko novorojenčki umrejo v nekaj urah od nastanka. Kljub temu celo ob masivnih krvavitvah posamezni otočki celic nadledvične skorje, predvsem klobčičaste plasti, preživijo. Zato tudi v primerih krvavitve v obe nadledvični žlezi ti običajno nista prizadeti enako in se prava Addisonova kriza s hiponatriemijo in hiperkaliemijo redko razvije (12, 15, 18).

Zaradi zmanjšanega nastajanja kortizola imajo novorojenčki, posebej otroci mater z nosečnostno sladkorno boleznijo, višje tveganje za neonatalno hipoglikemijo. Pomanjkanje kortizola lahko spremeni jetrno presnovo, kar vodi v neonatalno holestazo (12).

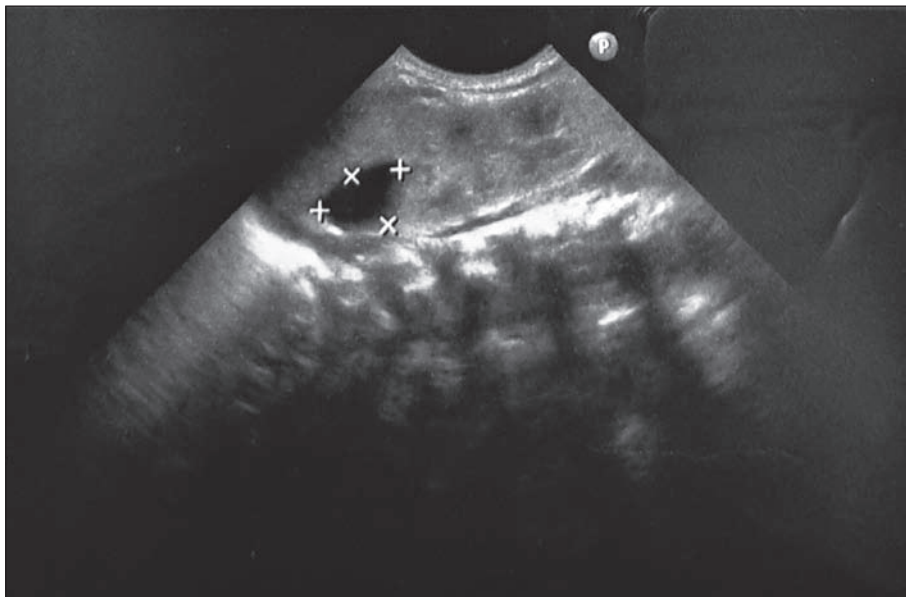
Diagnostika

UZ nadledvičnih žlez je preiskava izbora za presejanje in sledenje krvavitve v nad-

ledvično žlezo novorojenčkov, saj je ta prenosen, hiter, dobro občutljiv, neinvaziven in ne seva. Slikovni preiskavi CT in MR krvavitev potrđita, vendar praviloma ne podajata dodatnih podatkov. Z MR ledvic določimo obseg tromboze ledvične vene (18, 21, 22).

Krvavitev v nadledvično žlezo je običajno samoomejujoča s popolno regresijo med 20. in 165. dnevom po rojstvu (23). Ob povečani uporabi UZ v perinatalni oskrbi je poraslo tudi število naključno najdenih mas v nadledvičnih žlezah novorojenčkov, nanje naletimo v 5% opravljenih radioloških preiskav. Ocenjena prevalenca naključno najdenih mas v nadledvičnih žlezah novorojenčkov na obdukcijah je 2–8% (1, 3).

Nadledvični žlezi ležita v retroperitonealnem prostoru rahlo medialno in nad zgornjim polom ledvice. UZ-videz nadledvične žleze spominja na kapico v obliki obrnjene črke V preko zgornjega pola ledvice. Zaradi anteromedialnega grebena in



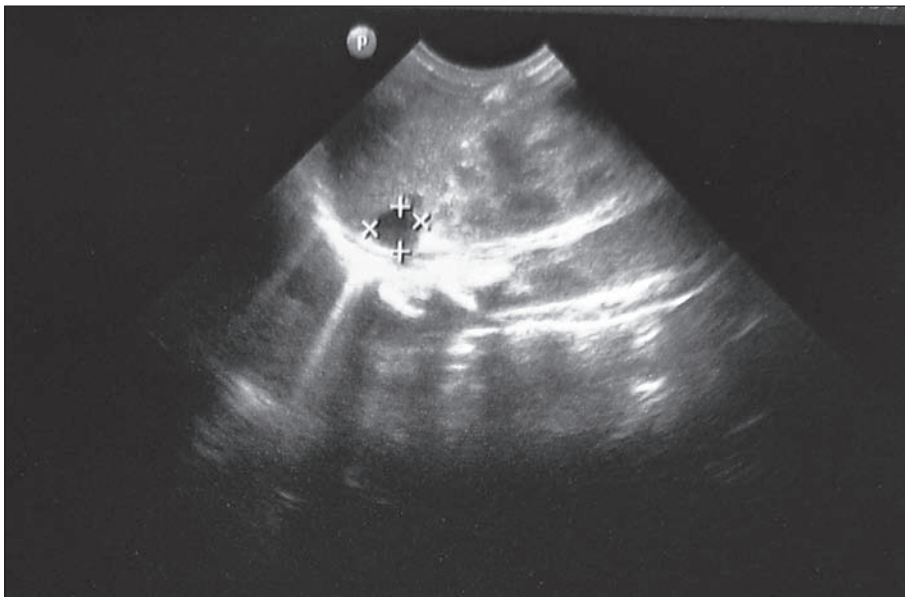
Slika 1. UZ-posnetek krvavitve v desno nadledvično žlezo pri enem od novorojenčkov, vključenih v analizo (v starosti dva dni). Desna nadledvična žleza je spremenjena in povečana (12,6 × 8,5 mm). Osrednje hipoehogeno področje predstavlja utekočinjen del – kri, obdaja ga hiperehogen parenhimski pas. Vir: arhiv Porodnišnice Ljubljana.

dveh asimetričnih kril je ob UZ-pregledu vidno trikotno hiperehogeno področje, ki ga obkroža hipoehogeno področje. V posameznih fazah krvavitve je UZ-videz krvavitve zelo raznolik. V akutni fazi krvavitve je nadledvična žleza kompaktna, povečana in hiperehogeno (slika 1). V fazi utekočinjenja zaznamo mešano ehogenost z osrednjim hipoehogenim področjem z notranjim odbojem. V enem do dveh tednih od nastanka krvavitve se postopoma oblikuje cistična sprememba in osrednje hipoehogeno področje postopoma izginja (slika 2). Mesto krvavitve se prične krčiti in najhitreje v dveh tednih lahko opazimo že prve kalcifikacije. Zaradi istočasno prisotnega nekrotičnega tkiva, strdkov in cist je UZ-slika krvavitve v nadledvično žlezo zelo kompleksna (3, 10, 24).

Diferencialna diagnoza najdb v nadledvični žlezi ali njeni bližini je zelo široka: krvavitev v nadledvično žlezo, cista nadledvične žleze, absces, nevroblastom, drugi

solidni tumorji, kongenitalna adrenalna hiperplazija, pljučni sekvester, bronhogena cista, enterična cista, cista vranice, limfangiom. Najdbe, ki izvirajo iz ledvice, so ciste zgornjega pola ledvice, podvojitve votlega sistema ledvic, hidronefroza, multicistična ledvica, Wilmsov tumor in cistični nefrom (1, 16, 22).

Kadar je klinični potek krvavitve nejasen, jo je včasih težko ločiti od tumorja. Za izključitev malignosti je bila v nekaj primerih narejena celo kirurška odstranitev spremembe, vendar se je ta večinoma izkazala za nepotrebno (22). Ob najdbi krvavitve v nadledvično žlezo, še posebej enostranske, je najpomembnejše, da jo ločimo od nevroblastoma. Obojestranski nevroblastom je v literaturi opisan v manj kot 10% in se pojavi hkrati ali pa je eden od tumorjev že metastaza primarnega tumorja. Poznamo dve glavni različici nevroblastomskih tumorjev. Prvi izvirajo iz nadledvične žleze in so dobro diferencirani, drugi pa vraščajo iz



Slika 2. Kontrolni UZ-posnetek krvavitve v desno nadledvično žlezo istega novorojenčka kot na sliki 1 (v starosti osem dni). Vidno je že zmanjšanje nadledvične žleze (8,7 × 7,4 mm). Na kontrolnih posnetkih je bilo vidno postopno izginjanje osrednjega hipoehogenega področja. V starosti 146 dni cista ni bila več vidna. Vir: arhiv Porodnišnice Ljubljana.

okolice in se okoli tumorja v nadledvični žlezi pojavljajo točkasta področja majhnih krvavitvev. Da bi ločili tumor od krvavitve, izmerimo raven metabolitov kateholaminov (vanilmandelična kislina) v urinu. Prenatalno zaznani nevroblastomi so pogosto povezani z normalno ravniyo metabolitov, zato normalna raven ne zadostuje za presejanje nevroblastomov. Nasprotno velja, da povišan nivo vanilmandelične kisline izključuje krvavitev v nadledvično žlezo. Regresijo, značilno za krvavitev, lahko vidimo tudi pri nevroblastomu. V tem primeru je izrednega pomena UZ-preiskava pretokov z barvnim dopplerjem. Pri krvavitvi je pretok preko žleze zmanjšan oz. odsoten, medtem ko je dobra prekrvavitvev nevroblastoma ključnega pomena za njegovo rast. Ob najdbi cistične lezije v nadledvični žlezi novorojenčka je bistvenega pomena UZ-sledenje. Če sprememba ne izginje v 90 dneh od prve najdbe, moramo pomisliti na nevroblastom. Nanj moramo pomisliti tudi, kadar vidimo kalcifikacije že na prvem UZ, čeprav so te kasneje vidne tudi pri krvavitvah (1, 16, 22, 23, 25, 26).

Pozorno je treba z UZ pregledati tudi ledvice, kjer ob povečanih, edematoznih ledvicah s hiperehogenostjo interlobularnega žilja pomislimo na trombozo ledvične vene. Kljub temu ob trombozi ledvične vene na UZ ledvic večinoma ne vidimo sprememb na prizadeti strani, medtem ko je ledvica ob krvavitvi v nadledvično žlezo položena nižje in rotirana navzven s sploščenimi zgornjimi čašicami (kaliksi). V redkih primerih je v laboratorijskih izvidih prisotno poslabšano ledvično delovanje (1).

Zaradi dobre obnovitvene sposobnosti nadledvične žleze večina krvavitvev ne vodi v insuficienco nadledvične žleze. Zelo redko se le-ta lahko razvije v primeru napredujočih cističnih oz. fibroznih sprememb na mestu krvavitve ali obojestranski krvavitvi. Dodatni dejavniki tveganja za razvoj insuficiencie ob krvavitvi in krvavitvev samo so nedonošenost, sepsa, diseminirana intra-

vaskularna koagulacija, obporodna hipoksija in intraventrikularna krvavitev. To razložimo z nenadnim upadom placentalnega kortikotropin sproščujočega hormona in prehodno zavrto hormonsko osjo med hipofizo in hipotalamusom ob rojstvu, kar vodi v relativno insuficienco nadledvične žleze. V laboratorijskih izvidih ob insuficienci nadledvične žleze najdemo anemijo, hiponatriemijo, hiperkaliemijo, hipoglikemijo, hipokortizolemijo, eozinofilijo, levkocitozo, povišan bazalni ACTH in povišano aktivnost renina. Novorojenčki imajo zaradi nezrelosti ledvic in nizkih vrednosti natrija v maminem mleku in formuli relativno večjo potrebo po aldosteronu kot starejši otroci. Zato so hiperkaliemija, hiponatriemija in hipoglikemija glavni znaki insuficiencie pri novorojenčku. Za dokončno oceno delovanja nadledvičnih žlez naredimo visokoodmerni test z ACTH (ACTH-test, sinaktenski test). V primeru primarne motnje delovanja nadledvičnih žlez je bazalna vrednost kortizola nižja, vrednost ACTH pa višja. Če test naredimo prezgodaj ob krvavitvi, je lahko še lažno negativen, saj glukokortikoidi v nadledvični žlezi takrat še nastajajo (11, 12, 27).

Zdravljenje

V večini primerov je priporočljivo konzervativno podporno zdravljenje. Redko je potrebno nadomeščanje tekočin, transfuzija krvi in vazoaktivna podpora. Akutno insuficienco nadledvične žleze, ki se kaže kot šokovno stanje, zdravimo takoj z nadomeščanjem tekočin in intravenskim hidrokortizonom (100–120 mg/m²/dan intravensko v 0,9-% NaCl raztopini ali raztopini 5-% glukoze) v štirih odmerkih ali kontinuirano v prvih 24 urah. Ob klinično stabilnem novorojenčku v dveh do treh dneh preidemo na peroralno zdravljenje. Odmerek postopoma zmanjšujemo, in sicer za eno tretjino začetnega dnevnega odmerka vsak dan do vzdrževalnega odmerka oralnega glukokortikoida. Novorojenčkom, ki imajo

datno okvarjeno tudi mineralokortikoidno delovanje nadledvične žleze, dodamo tudi fludrokortizon (0,1–0,2 mg/dan peroralno). Z rednim spremljanjem 90 dni z UZ zaznamo spontano razrešitev krvavitve ali spremembe, ki bi lahko pomagale pri prepoznavi določenih tumorjev (16, 23, 28–30).

METODE

Izbor preiskovancev

Iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) smo zbrali podatke 35 bolnikov z diagnozo Krvavitev v nadledvično žlezo novorojenčka (*Haemorrhagia glandulae suprarenalis neonati*, P54.4), ki so bili med letoma 2002 in 2021 obravnavani na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (Porodnišnica Ljubljana).

Opredelitev izida

Zbrane podatke smo razdelili v pet različnih kategorij:

- Novorojenček: gestacijska starost, spol, porodne mere (teža, dolžina, obseg glave).
- Mati: starost matere ob porodu, materine diagnoze (nosečnostna sladkorna bolezen, nosečnostna hipertenzija).
- Porod: stimulacija poroda, način poroda, trajanje poroda, vstava, pH ob rojstvu, točkovanje po Apgarjevi.
- Klinični podatki: starost novorojenčka ob odkritju krvavitve (dan), način odkritja, mesto krvavitve.
- Dodatne diagnoze: zlatenica, anemija, okužba, insuficienca nadledvične žleze, velik novorojenček za gestacijsko starost, hipoglikemija, dihalna stiska, obporodne poškodbe.

REZULTATI

V 20-letnem obdobju smo našli 35 novorojenčkov. Podatki o številu rojstev in številu krvavitvev po posameznih letih so zbrani na sliki 3. Podatki o novorojenčkih in materah so zbrani v tabelah 1 in 2.

Vaginalno je bilo rojenih 28 (80 %) novorojenčkov. Trije (8,6 %) novorojenčki so bili rojeni s pomočjo vakuumskega izvleka (ekstrakcije). S carskim rezom je bilo rojenih sedem (20 %) novorojenčkov. V glavični vstavi je bilo rojenih 31 (88,6 %) novorojenčkov. Štirje (11,4 %) novorojenčki so bili rojeni v medenični vstavi, od teh dva s carskim rezom in dva vaginalno, kjer je bila glava porojena z manevrom Veit Smellie.

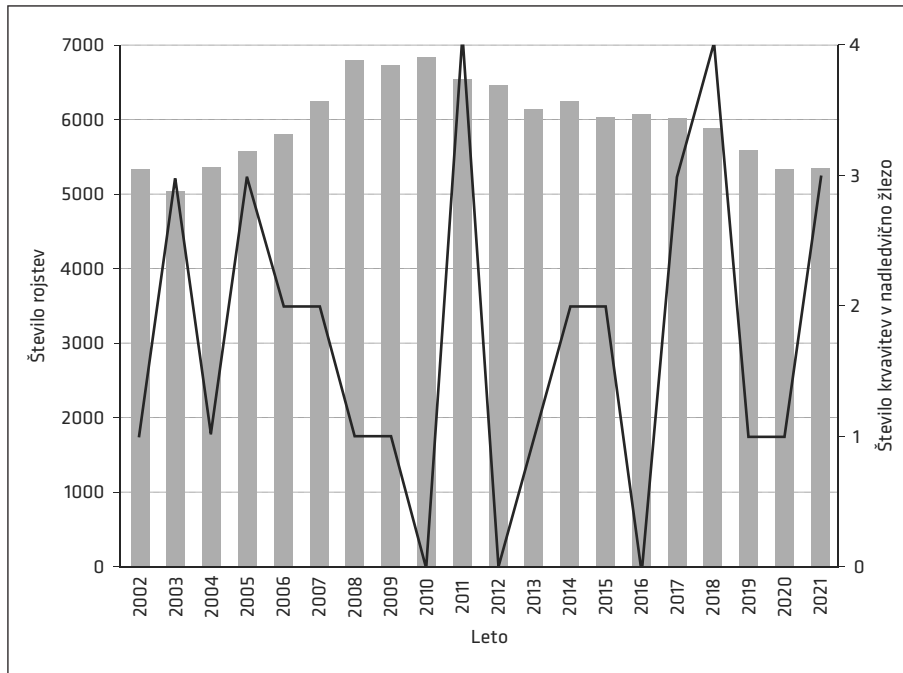
Z lokalnim prostaglandinom so bili sproženi štirje (11,4 %) porodi. Z oksitocinom je bilo pospešenih 25 (71,4 %) porodov, 15 (42,9 %) z umetnim predrtjem mehurja. Pri dveh (5,7 %) porodih so bile prisotne predležne popkovne žile, pri enem (2,9 %) porodu je prišlo do prezgodnje ločitve pravilno ležeče posteljice. Pri 12 (34,2 %) novorojenčih smo beležili ovitost popkovine.

Za 18 (51,4 %) novorojenčkov imamo podatke o pH krvi, odvzete iz popkovnične arterije, povprečna vrednost je bila 7,19 (normalen razpon pH 7,18–7,42).

Vse krvavitve v nadledvično žlezo smo odkrili z uporabo UZ. Najpogostejši povod za opravljen UZ nadledvičnih žlez je bila nepojasnjena zlatenica, nekajkrat je bil UZ opravljen zaradi nadzora prirojenih napak, opaženih že pred rojstvom. Povprečno smo krvavitve v nadledvično žlezo odkrili v starosti 4,1 dne. Pri večini novorojenčkov (26; 74,3 %) smo odkrili krvavitve v desni nadledvični žlezi, šest (17,1 %) novorojenčkov je imelo krvavitve v levi nadledvični žlezi. Obojestransko krvavitve v nadledvični žlezi smo odkrili pri treh (8,6 %) novorojenčkih.

Zlatenica se je razvila pri 23 (65,7 %) novorojenčkih. Od teh sta dva (8,7 %) potrebovala izmenjalno transfuzijo, vendar sta imela spremljevalni diagnozi (zlatenico, povzročeno z A0-neskladjem in policitemijo). Enega novorojenčka smo zdravili s fototerapijo in fenobarbitonom.

Poškodbe, povezane s travmatskim porodom, so bile ugotovljene pri 22 (62,5 %) novorojenčkih, nekateri so imeli tudi več obporodnih poškodb hkrati. Od teh jih je



Slika 3. Število rojstev in število krvavitev v nadledvično žlezo za obdobje 2002–2021. Letno smo odkrili do štiri primere krvavitev v nadledvično žlezo. Pojavljajo se sporadično, nepovezano s porastom ali padcem števila rojstev.

Tabela 1. Podatki o novorojenčkih s krvavitvijo v nadledvično žlezo. Prikazane so povprečne vrednosti. N – število posameznikov.

Novorojenčki	N = 35	
Spol	23 dečkov (65,7%)	
Povprečna gestacijska starost	37,5 tedna	7 nedonošenčkov (po enkrat 24, 29 in 35 tednov, po dvakrat 34 in 36 tednov)
Porodna teža	3407,1 g	10 velikih za gestacijsko starost (28,6%)
Porodna dolžina	50,7 cm	
Obseg glave	34,5 cm	

Tabela 2. Podatki o materah. N – število posameznic, HELLP – hemoliza, povišana aktivnost jetrnih encimov v serumu, znižana koncentracija trombocitov (angl. *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

Mati	N = 35	Delež (%)
Povprečna starost matere	32,5 leta	
Prvorodke	11	31,4
Nosečnostna sladkorna bolezen	7	20
Sladkorna bolezen tipa 1	1	2,9
Nosečnostna hipertenzija	2	5,7
HELLP-sindrom	1	2,9

imelo pet (22,7 %) zlom ključnice, trije (13,6 %) Erbovo parezo, eden parezo freničnega živca, trije (13,6 %) kefalhematom, eden subduralni hematom, eden epikranialno subaponevrotično krvavitev in eden zlom diafize nadlaktnice. Pri sedmih (31,8 %) novorojenčkah so bile vidne suzujice obraza ali drugih delov telesa.

Dotatne pogostejše pridružene diagnoze so bile okužba pri šestih novorojenčkih (17,1 %), dihalna stiska pri štirih novorojenčkih (11,4 %), anemija pri treh novorojenčkih (8,6 %), vendar pri večini niso bile neposredno povezane s krvavitvijo v nadledvično žlezo.

Podatke o sledenju imamo za 25 (71,4 %) novorojenčkov. Od teh se je pri 18 novorojenčkih krvavitev razrešila spontano, brez posledic in usmerjenega zdravljenja. Dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo sta imela insuficienco nadledvične žleze in sta bila zdravljena s hidrokortizonom. Pri enem se je razvila motnja izločanja antidiuretičnega hormona, podatkov o zdravljenju nimamo. Eden je bil zdravljen zaradi nevroblastoma. Pri enem od novorojenčkov je bila ob rojstvu na istem mestu, kot je prišlo do krvavitve v nadledvično žlezo, ledvica hidronefrotična s prirojenim zatekanjem urina iz sečnega mehurja v zgornja sečila (vezikoureteralni refluks) in ni delovala, zato so jo kmalu po rojstvu odstranili. Eden od novorojenčkov je nekaj dni po rojstvu zaradi izkrvavitve iz predležeče popkovne žile umrl. Eden od novorojenčkov je umrl v starosti 48 dni zaradi kompleksne srčne napake.

RAZPRAVA

Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, lahko zaključimo, da je incidenca odkritih krvavitvev v nadledvično žlezo (0,29 na 1.000 živorojenih otrok) nižja kot v opisani literaturi. Nižjo incidenco lahko pripišemo temu, da smo v naš pregled vključili zgolj novorojenčke, pri kate-

rih je bila krvavitev v nadledvično žlezo odkrita naključno ali smo nanjo posumili ob značilni klinični sliki in jo tudi potrdili. Najverjetneje večine novorojenčkov brez simptomov v pregled nismo vključili, saj pri njih krvavitve tudi ni bila odkrita in zabeležena z diagnozo. Da bi odkrili vse novorojenčke s krvavitvijo v nadledvično žlezo, vključno z asimptomatskimi, bi lahko v izbranem času presejali vse novorojenčke z UZ nadledvičnih žlez.

Zbrani podatki potrjujejo, da je večji delež krvavitvev v nadledvično žlezo najden pri donošenih dečkih. Velik delež predstavljajo novorojenčki, veliki za gestacijsko starost. Tako kot v literaturi je krvavitev v nadledvično žlezo tudi v naši analizi večinoma desnostranska.

Vodilna klinična slika krvavitve v nadledvično žlezo je bila tudi pri naših novorojenčkih zlatenica, posebej podaljšana z nepojasnjenim vzrokom. Visoka incidenca perinatalnih poškodb, tudi hujših, ob sočasno odkriti krvavitvi v nadledvično žlezo potrjuje, da je travmatski porod eden pomembnejših vzrokov za krvavitev v nadledvično žlezo. Povprečna vrednost pH krvi, odvzete iz popkovnične arterije ob rojstvu, je bila na spodnji meji, kar potrjuje, da je pomemben dejavnik za nastanek krvavitve tudi obporodna hipoksija. Iz povedanega sledi, da moramo biti posebej pozorni na novorojenčke s podaljšano, nepojasnjeno zlatenico, ki so veliki za gestacijsko starost, imajo v anamnezi travmatski porod, dejavnike za obporodno hipoksijo, nižji pH popkovnične arterije ob porodu in ob natančnem pregledu odkrijemo blažje ali težje perinatalne poškodbe. Ob sumu na krvavitev v nadledvično žlezo je potreben čimprejšnji UZ trebuha in nadledvičnih žlez. Skrben nadzor in hitro ukrepanje potrebujejo novorojenčki z odkrito obojestransko krvavitvijo v nadledvični žlezi. Tudi v naši analizi sta kar dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo razvila insuficienco nadledvične žleze in

potrebovala nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom.

Tako kot opisuje literatura, smo tudi mi s sledenjem novorojenčkov s krvavitvijo v nadledvični žlezi beležili večino spontanih razrešitev krvavitev brez posledic. Kljub temu je sledenje nujno potrebno, saj lahko z njim odkrijemo najpogostejšo diferencialno diagnostično stanje krvavitve, to je nevroblastom. Odkrili smo ga tudi pri enem od naših novorojenčkov. Ker lahko ob nevroblastomu tudi sicer pride do krvavitve v nadledvično žlezo, lahko krvavitev za nekaj časa zakrije nevroblastom, ob neobičajni regresiji krvavitve pa moramo vedno pomisliti nanj.

Zaključek

Krvavitev v nadledvično žlezo je redek dogodek v novorojenčkovem obdobju. Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, ugotavljamo, da pri večini poteka brez zapletov ali z blagimi zapleti. Ob odkriti krvavitvi, predvsem obojestranski, je treba podrobno spremljati novorojenčkovo stanje, saj lahko krvavitev sama ali njen vzrok vodita v poslabšanje kliničnega stanja, odpoved delovanja nadledvične žleze ali celo smrt.

LITERATURA

1. Toti MS, Ghirri P, Bartoli A, et al. Adrenal hemorrhage in newborn: How, when and why- from case report to literature review. *Ital J Pediatr.* 2019; 45 (1).
2. Gyurkovits Z, Maróti Á, Rénes L, et al. Adrenal haemorrhage in term neonates: A retrospective study from the period 2001-2013. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2015; 28 (17): 2062-5.
3. Tognato E, Ceratto S, Enrico G, et al. Neonatal adrenal hemorrhage: A case series. *Am J Perinatol.* 2020; 37 (17): S57-60.
4. Sadler TW. Central nervous system. V: Langman's medical embryology. 13. izd. 2015. str. 338-40.
5. Gleason CA, Juul SE. Disorders of the adrenal gland. V: Avery's diseases of the newborn. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. str. 1351-64.
6. Legan M. Endokrine žleze (Glandulae sine ductibus) – periferne. V: Petrovič D, Zorc M, uredniki. HISTOLOGIJA: učbenik. 2. izd. Ljubljana: Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta; 2012. str. 135-7.
7. Carney AJ. Adrenal. V: Stacey EM, urednik. *Histology for pathologists.* 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012. str. 1231-54.
8. Mutlu M, Karagüzel G, Aslan Y, et al. Adrenal hemorrhage in newborns: A retrospective study. *World Journal of Pediatrics.* 2011; 7 (4): 355-7.
9. Demirel N, Baş AY, Zenciroğlu A, et al. Adrenal bleeding in neonates: Report of 37 cases. *The Turkish Journal of Pediatric.* 2011; 53: 43-7.
10. Felc Z. Ultrasound in screening for neonatal adrenal hemorrhage. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5).
11. Bethin KE, Majumdar I, Muglia LJ. Adrenal insufficiency. V: Radovick S, Misra M, uredniki. *Pediatric endocrinology.* 3. izd. Springer; 2013. str. 285-311.
12. Zessis NR, Nicholas JL, Stone SI. Severe bilateral adrenal hemorrhages in a newborn complicated by persistent adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018: 17-0165.
13. Grosek Š, Kornhauser P, Primožič J, Derganc M, Zupančič Ž. Sepsis als Ursache von Blutungen in die Nebenniere beim Neugeborenen und Säugling. V: Stockhausen H von, urednik. 14 Symposium der Deutsch-Österreichischen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. X. Stuttgart: Thieme; 1988. str. 242-4.
14. Grosek Š, Primožič J, Zupančič Ž, Felc Z. Sepsa kot vzrok krvavitve v nadledvični žlezi. *Zbornik del Novo mesto: Krka.* 1987; 764-8.
15. Black J, Innes Williams D. Natural history of adrenal haemorrhage in the newborn [Internet]. *Archives of Disease in Childhood.* 1973. Dostopno na: <http://adc.bmj.com/>
16. Alabsi SY, Layland T. Adrenal hemorrhage in neonates: Unusual presentation. *Neonatal Netw.* 2015; 34 (4): 220-6.
17. Esslami GG, Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: A case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022; 22 (1): 248.
18. Velaphi SC, Perlman JM. Neonatal Adrenal Hemorrhage: Clinical and Abdominal Sonographic Findings. *Clin Pediatr.* 2001; 40: 545-8.
19. Singh J, Dalal P, Bhalla K, et al. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as prolonged hyperbilirubinemia. *J Neonatal Surg.* 2016; 5 (2): 22.
20. Grosek Š, Primožič J, Strlič M, et al. Krvavitve v suprarenalne žleze pri novorojenčkih in dojenčkih. *Zbornik izvoda = abstract book.* 1987; 64.
21. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland 1. *RadioGraphics.* 1999; 19: 949-63.
22. Wang CH, Chen SJ, Yang LY, et al. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as a multiloculated cystic mass. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2008; 71 (9): 481-4.
23. Postek G, Streich H, Narębski K. Assessment of diagnostic methods in adrenal gland hemorrhage in neonates on the basis of own material from the years 2007-2011. *Pol J Radiol.* 2011; 76 (3): 62-4.
24. Koplewitz BZ, Daneman A, Cutz E, et al. Neonatal adrenal congestion: A sonographic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 1998; 28 (12): 958-62.
25. Eo H, Kim JH, Jang KM, et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst. *Korean J Radiol.* 2011; 12 (1): 52-8.
26. Gupta R, Mala TA, Mathur P, et al. Stage 4S Bilateral Adrenal Neuroblastoma in a Newborn. *APSPJ Case Rep.* 2014; 5 (1): 9.

27. Fister P, Žnidaršič Eržen M, Kotnik P, et al. Obojestranska krvavitev v nadledvičnico: Vzrok visoki zgodnji zlatenici in akutni primarni insuficienci nadledvičnic pri novorojenčku. *Zdravniški vestnik*. 2018; 87 (3-4).
28. Abdu AT, Kriss VM, Bada HS, et al. Adrenal hemorrhage in a newborn. *Am J Perinatol*. 2009; 26 (8): 553-7.
29. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: Diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr*. 2018; 2018: 1739831.
30. Kotnik P, Battelino T. Endokrinološki problemi pri otrocih in mladostnikih. V: Kremžar B, Vofa G, Grosek Š, uredniki. *Intenzivna medicina: učbenik*. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM); 2019. str. 625-33.

Prispelo 11. 3. 2023

Neža Pezdirc¹, Tatjana Stopar Pintarič², Miha Lučovnik³

Sistematično spremljanje hude maternalne obolevnosti po porodu

Systematic Audit of Severe Postpartum Maternal Morbidity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maternalno zdravje, perinatalni izidi, huda maternalna obolevnost, enota za intenzivno perinatalno medicino, hipertenzivni zapleti, poporodna krvavitev

IZHODIŠČA. Analiza incidence hude maternalne obolevnosti je ključna za oceno kakovosti perinatalne oskrbe. V Sloveniji še nimamo vzpostavljenega sistematičnega zbiranja podatkov o maternalni obolevnosti. Eden izmed razlogov je tudi ta, da na ravni strokovnih združenj še ni prišlo do sprejetja enotne opredelitve in meril za hudo maternalno obolevnost. **METODE.** V retrospektivni kohortni raziskavi smo pregledali dokumentacijo 723 otročnic, ki so bile neposredno po porodu sprejete v Enoto za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med 1. 10. 2020 in 31. 3. 2021. Za opredelitev hude maternalne obolevnosti smo uporabili dva različna nabora diagnostičnih meril: merila Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov ter merila, uporabljena v raziskavi Singha in sodelavcev (2012). **REZULTATI.** Incidenca hude maternalne obolevnosti je bila 3,3 % po merilih Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov ter 13,1 % po merilih Singha in sodelavcev. Najpogostejši vzrok hude maternalne obolevnosti so bili hipertenzivni zapleti in poporodna krvavitev. **RAZPRAVA.** Incidenca hude maternalne obolevnosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana se je pri obeh skupinah uporabljenih diagnostičnih meril izkazala za večjo od incidence v splošni populaciji otročnic v razvitih državah. Glede na to, da gre za enoto v velikem terciarnem perinatalnem centru, kjer so obravnavane ogrožene nosečnice in otročnice iz celotne Slovenije, je večja incidenca pričakovana. Obenem pa naš rezultat kaže na potrebo po sistematičnem spremljanju in analizi podatkov o hudi maternalni obolevnosti.

¹ Neža Pezdirc, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; pezdirc.neza@gmail.com

² Prof. dr. Tatjana Stopar Pintarič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška ulica 7, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: maternal health, perinatal outcomes, severe maternal morbidity, obstetric high dependency unit, hypertensive complications, obstetric haemorrhage

BACKGROUND. As maternal death has become a very rare event, severe maternal morbidity analysis is an increasingly important way to monitor maternal health and the quality of perinatal care. To date, there has been no systematic audit of severe maternal morbidity in Slovenia. One of the reasons for this is the lack of consensus among professional organisations as to which conditions and complications should define severe maternal morbidity. **METHODS.** This study was designed as a retrospective cohort study. We reviewed the hospital documentation of 723 women admitted directly postpartum to the Obstetric High Dependency Unit at the Department of Perinatology, University Medical Centre Ljubljana between 1. 10. 2020 and 31. 3. 2021. Following the in-depth review of each case, we identified women with severe maternal morbidity using two different groups of diagnostic criteria. We used the criteria proposed by the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the criteria from the Singh et al. (2012) study. **RESULTS.** The incidence of severe maternal morbidity depended on the diagnostic criteria used: 3.3% with the American College of Obstetricians and Gynecologists criteria and 13.1% with Singh et al.'s criteria. Overall, hypertensive complications and obstetric haemorrhage were the most common causes of severe maternal morbidity. **DISCUSSION.** The incidence of severe maternal morbidity at our institution is higher than the one reported in the literature for the general maternal population in developed countries, regardless of which of the two groups of diagnostic criteria we used to assess it. This could be expected given the tertiary nature of our obstetric unit and university hospital. However, the high incidence of maternal morbidity highlights the importance of its prediction and audit.

IZHODIŠČA

Zdravstveno stanje nosečnic, otročnic in novorojenčkov spada med ključne kazalnike zdravja in uspešnosti zdravstvene oskrbe prebivalstva, hkrati pa je tudi pomemben kazalec kakovosti perinatalne oskrbe (1–3). Maternalna umrljivost in pogostost resnih maternalnih bolezni oz. stanj (v nadaljevanju t. i. huda maternalna obolevnost) sta dva izmed temeljnih kazalcev perinatalnega zdravja nosečnic, porodnic in otročnic ter dajeta pomemben vpogled v kakovost porodniške obravnave pred, med in po porodu (1, 2, 4).

Da bi zmanjšali perinatalno obolevnost in umrljivost v Sloveniji, je bil leta 1986 zasnovan Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS), v katerem se od leta 1987 zbirajo podatki o porodnicah in novoro-

jenčkih iz vseh 14 slovenskih porodnišnic, s čimer lahko spremljamo številne maternalne in neonatalne izide (5).

V Sloveniji imamo zelo dobre podatke o maternalni umrljivosti, a je ta zaradi svoje redkosti postala vedno manj natančen kazalnik kakovosti perinatalne oskrbe (1, 2, 6). Ker je vzrok maternalne umrljivosti v Sloveniji v največji meri posledica posrednih vzrokov, kot so maligne bolezni, se pojavi vprašanje, če je podatek o maternalni umrljivosti še vedno verodostojen kazalec kakovosti porodniške oskrbe (2, 6, 7).

Zaradi zmanjšanja incidence maternalne umrljivosti v zahodnem svetu je večjo vlogo pri spremljanju kakovosti perinatalne oskrbe dobila analiza incidence dogodkov pred, ob in po porodu, ki jih uvrščamo med napovedne dejavnike hude maternalne

obolevnosti. (1, 2, 6). Dobrih podatkov o maternalni obolevnosti v Sloveniji nimamo, prav tako ne sistematičnega spremljanja incidence hude maternalne obolevnosti. Eden od vzrokov za to je tudi dejstvo, da v okviru združenj porodničarjev in ginekologov na svetovni, evropski in državni ravni še ni prišlo do poenotenja meril in sprejetja opredelitve hude maternalne obolevnosti (6). V angleški literaturi za poimenovanje hude maternalne obolevnosti najpogosteje srečamo izraze angl. *severe maternal morbidity*, angl. *maternal near miss* in angl. *severe acute maternal morbidity* (8).

Spremljanje hude maternalne obolevnosti – pregled literature

Glavna pomanjkljivost spremljanja incidence hude maternalne obolevnosti in dobre primerljivosti podatkov med posameznimi državami, zdravstvenimi ustanovami in kliničnimi oddelki je odsotnost enotnega sistema za spremljanje hude maternalne obolevnosti (6, 7). Številne raziskovalne skupine so že naslovile težavo poenotenja opredelitve in meril za hudo maternalno obolevnost ter za to predlagale svoja merila (9–12). Na ravni velikih strokovnih združenj, kot je Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO), pa še ni prišlo do sprejetja enotnih meril, ki bi veljala kot mednarodni standard za epidemiološko spremljanje hude maternalne obolevnosti (4, 6, 12, 13).

Raziskava projekta EURO-PERISTAT, v okviru katere so v evropskih državah ugotavljali razpoložljivost podatkov o kazalnikih perinatalnega zdravja otročnic, je pokazala nezadostnost podatkov o incidenci stanj in zapletov, povezanih s hudo maternalno obolevnostjo. Takı podatki bi omogočili učinkovito spremljanje njenega trenda v Evropi in primerjavo podatkov med državami (6).

Incidenca hude maternalne obolevnosti

Podatki populacijskih raziskav v razvitih državah zadnjih dvajsetih let so pokazali, da

je incidenca hude maternalne obolevnosti neposredno po porodu v tem delu sveta 0,4–1,4 % (14–22). Precej velike razlike v incidenci hude maternalne obolevnosti med raziskavami so posledica različnih meril, ki so bila uporabljena za prepoznavo hude maternalne obolevnosti pri otročnicah (7).

Najpogostejši vzrok za hudo maternalno obolevnost otročnic v razvitih državah so stanja in zapleti, ki jih uvrščamo v kategoriji poporodna krvavitev in hipertenzivni zapleti (13, 17–21). Določen delež otročnic je celo ustrezal več kategorijam hude maternalne obolevnosti hkrati (16–22).

Le v redkih raziskavah najdemo podatke o incidenci hude maternalne obolevnosti znotraj posameznih zdravstvenih ustanov oz. na njihovih porodniških oddelkih. V raziskavi Singha in sodelavcev na porodniškem oddelku ene izmed bolnišnic v Londonu so ugotovili incidenco hude maternalne obolevnosti pri kar 13 % otročnic. Med posameznimi kategorijami hude maternalne obolevnosti so bile najpogostejše poporodna krvavitev (43 %), hipertenzivni zapleti (31 %) in sum na okužbo (20 %) (23). V podobni raziskavi, opravljeni na porodniškem in ginekološkem oddelku indijske univerzitetne bolnišnice, so ugotovili incidenco hude maternalne obolevnosti pri kar 16,6 %. Med kategorijami hude maternalne obolevnosti so najpogostejše ugotovili hipertenzivne zaplete (69 %), anemijo (14 %) in poporodno krvavitev (10 %) (24). V obeh raziskavah so uporabili primerljiva merila za hudo maternalno obolevnost, ki so jih avtorji pripravili za namen raziskave (23, 24).

Merila in razvrstitve meril za hudo maternalno obolevnost

V raziskavah se pojavljajo različna merila in razvrstitve meril za hudo maternalno obolevnost (13–25).

Center za nadzor in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and

Prevention, CDC) je za spremljanje hude maternalne obolevnosti na populacijski ravni predlagal uporabo razvrstitve, ki temelji na skupini diagnoz in terapevtskih postopkov, ki so kodirani po trenutno veljavni Mednarodni razvrstitvi bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov ter Razvrstitvi terapevtskih in diagnostičnih postopkov WHO (14, 25, 26). Podatki o postavljenih diagnozah in opravljenih terapevtskih postopkih pri otročnici v času bolnišnične oskrbe so dostopni v administrativni dokumentaciji otročnice ob njenem odpustu. Uporaba tovrstne razvrstitve omogoča preprosto zbiranje podatkov in spremljanje hude maternalne obolevnosti tako na populacijski ravni kot tudi na ravni zdravstvenih ustanov (8, 25, 26).

Raziskava Maina in sodelavcev, v kateri so preverjali zanesljivost razvrstitve hude maternalne obolevnosti CDC, je po pregledu zdravstvene dokumentacije otročnic s hudo maternalno obolevnostjo, opredeljeno po merilih CDC, pokazala dobro občutljivost (80%), vendar nizko pozitivno napovedno vrednost (40%) za prepoznavo otročnic s pravo hudo maternalno obolevnostjo (26). Za namen raziskave so Main in sodelavci pripravili t. i. zlati standard kliničnih meril za hudo maternalno obolevnost, ki jih danes kot merila za spremljanje incidence hude maternalne obolevnosti v zdravstvenih ustanovah podpira tudi Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) (4, 26). Predlagana merila ACOG so predstavljena v tabeli 1.

Spremljanje poporodnih zapletov v slovenskih porodnišnicah

Podatki iz NPIS ne omogočajo natančne analize hude maternalne obolevnosti za slovensko populacijo otročnic. Vsebujejo namreč le nekatere kazalce, ki sodijo med merila stanj in zapletov, povezanih s hudo maternalno obolevnostjo – histerektomije po porodu, eklamptični napadi in tromboembolični zapleti. Nimamo pa podatkov o količini transfundiranih enot krvnih pripravkov, premestitvah otročnic v enote za intenzivno terapijo tretje stopnje, potrebi po invazivni mehanski ventilaciji otročnic itd. Ti podatki so dostopni le z vpogledom v zdravstveno dokumentacijo otročnic, saj jih sistematično ne beležimo v informacijski sistem.

METODE

V retrospektivni kohortni raziskavi smo pregledali dokumentacijo otročnic, ki so bile neposredno po porodu sprejete v Enoto za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med 1. 10. 2020 in 31. 3. 2021. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka sklepa 0120-8/2021/6).

Ugotavljanje hude maternalne obolevnosti pri otročnicah

Po odpustu otročnice iz porodnišnice smo pregledali vso dokumentacijo, ki jo je imela v času bolnišnične oskrbe po porodu. Na podlagi zbranih podatkov o morebitnih poporodnih zapletih smo otročnico glede na

Tabela 1. Predlagana merila hude maternalne obolevnosti Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) (4). Prikazana so merila za različne kategorije hude maternalne obolevnosti. ACOG – Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists), ARDS – sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*), HELLP – hemoliza, povečana aktivnost jetrnih encimov v serumu, znižana koncentracija trombocitov (angl. *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*). str. 455 ►

HUDA MATERNALNA OBOLEVNOST

Poporodna krvavitev	<ul style="list-style-type: none"> • Poporodna krvavitev in transfuzija ≥ 4 enot koncentriranih eritrocitov. • Poporodna krvavitev in transfuzija 2 enot koncentriranih eritrocitov in 2 enot sveže zmrznjene plazme brez drugih postopkov ali zapletov. • Poporodna krvavitev in transfuzija < 4 enot krvnih pripravkov, znaki pljučne kongestije in prejetje > 1 odmerka furosemda. • Kirurški poseg v splošni anesteziji po porodu (razen za prvo iztipanje maternice ali luščenje posteljice). • Urgentna poporodna histerektomija ne glede na količino prejetih krvnih pripravkov (vključno s histerektomijo zaradi vraščene posteljice, lat. <i>placenta accreta</i>). • Poporodna krvavitev z embolizacijo materničnih arterij ne glede na količino prejetih krvnih pripravkov. • Poporodna krvavitev z balonsko tamponado maternice ali kompresijskim šivom na maternici in transfuzijo 2–3 enot krvnih pripravkov. • Premestitev v enoto za intenzivno terapijo za invazivni nadzor ali zdravljenje, ne le za opazovanje.
Hipertenzija in nevrolški zapleti	<ul style="list-style-type: none"> • Eklampični napad ali eklampični status. • Zdravljenje hipertenzije z intravensko antihipertenzivno terapijo. • Neodzivnost bolnice ali izguba vida (trajna ali začasna). • Ishemična možganska kap, znotrajmožganska krvavitev. • Preeklampsija s težko nadzorovano hipertenzijo (sistolični tlak > 160 mmHg ali diastolični tlak > 110 mmHg), pri kateri je potrebnih več odmerkov antihipertenzivne terapije intravensko in/ali ki vztraja ≥ 48 ur. • Hematom jeter ali sprejem v enoto za intenzivno terapijo zaradi hude jetrne okvare (bilirubin > 103 $\mu\text{mol/l}$) ali vrednosti jetrnih encimov > 10 $\mu\text{kat/l}$. • Sindrom HELLP.
Okvara ledvic	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza akutne tubulne nekroze ali zdravljenje z dializo. • Oligurija, zdravljena z več odmerki furosemda. • Kreatinin ≥ 178 $\mu\text{mol/l}$ pri ženski brez predhodne ledvične bolezni ali podvojitev izhodiščne vrednosti kreatinina pri ženski s predhodno ledvično boleznijo.
Sepsa	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija zaradi okužbe z nadomeščanjem več litrov tekočin ali uporabo vazopresorjev (septični šok). • Pljučni zapleti, kot sta pljučni edem ali ARDS, zaradi okužbe.
Dihalni zapleti	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS, pljučni edem ali pljučnica po kirurškem posegu. • Invazivna ali neinvazivna mehanska ventilacija. • Globoka venska tromboza ali pljučna embolija.
Srčni zapleti	<ul style="list-style-type: none"> • Sprejem v enoto za intenzivno terapijo za zdravljenje znane prirojene ali pridobljene srčne bolezni. • Obporodna kardiomiopatija. • Aritmija, zdravljena z > 1 odmerkom intravenske terapije, brez premestitve v enoto za intenzivno terapijo. • Premestitev v enoto za intenzivno terapijo za zdravljenje aritmije.
Nadzor v enoti za intenzivno terapijo tretje stopnje ali invazivni nadzor bolnice	<ul style="list-style-type: none"> • Vsakršna premestitev v enoto za intenzivno terapijo tretje stopnje za zdravljenje, diagnostični ali terapevtski poseg. • Vstavev centralnega venskega katetra ali pljučnega arterijskega katetra.
Kirurški zapleti, motnje mikcije ali defekacije	<ul style="list-style-type: none"> • Poškodba mehurja ali črevesja med kirurškim posegom. • Zapora tankega črevesa (z ali brez kirurškega zdravljenja) med nosečnostjo ali v obdobju po porodu. • Ileus, ki traja ≥ 4 dni.
Zapleti anestezije	<ul style="list-style-type: none"> • Popolna spinalna blokada. • Aspiracijska pljučnica. • Epiduralni hematom. <hr/>

vnaprej določena merila uvrstili v skupino s hudo maternalno obolevnostjo oz. brez nje. Pri tem smo uporabili dva nabora različnih diagnostičnih meril hude maternalne obolevnosti (4, 23). Za izhodišče smo uporabili merila, ki jih za spremljanje incidence hude maternalne obolevnosti v zdravstvenih ustanovah predlaga strokovno združenje ACOG (tabela 1).

Da bi rezultate naše raziskave lahko bolje primerjali s sorodno raziskavo Singha in sodelavcev, smo preiskovane otročnice razvrstili tudi po merilih hude maternalne obolevnosti, ki so jih uporabili v tej raziskavi (23). Merila, uporabljena v raziskavi

Singha in sodelavcev, so predstavljena v tabeli 2. Med merili Singha in sodelavcev smo znotraj kategorije drugo upoštevali tista merila hude maternalne obolevnosti, ki niso zajeta v merilih ostalih kategorij, a smo jih v okviru pregleda dokumentacije otročnic prav tako upoštevali kot merila hude maternalne obolevnosti (4).

Statistična analiza

Za statistično analizo smo uporabili programske orodje IBM® SPSS Statistics® 27.0 in MedCalc Diagnostic test evaluation calculator 20.104.

Tabela 2. Merila Singha in sodelavcev, ki opredeljujejo stanja hude maternalne obolevnosti (23). AST – aspartat transaminaza, PEFR – največji pretok zraka med izdihom (angl. *peak expiratory flow rate*).

HUDA MATERNALNA OBOLEVNOST	
Poporodna krvavitev	<ul style="list-style-type: none"> • Poporodna krvavitev > 1500 ml. • Padeč koncentracije hemoglobina v krvi za ≥ 30 g/l. • Transfuzija koncentriranih eritrocitov.
Preeklampsija	<ul style="list-style-type: none"> • Sistolični tlak ≥ 160 mmHg ali diastolični tlak ≥ 110 mmHg s proteinurijo ≥ 3 g/dan oz. oceno proteinurije s semikvantitativnim testom $\geq 2+$. • Krvni tlak $\geq 140/90$ mmHg in proteinurija z izpolnjenim vsaj enim od sledečih meril: glavobol, motnje vida, bolečina v epigastriju, klonus, trombociti $\leq 100 \times 10^9/l^{-1}$, AST > 0,83 μkat/l, kreatinin > 100 μmol/l ali očistek kreatinina < 80,8 ml/min.
Sum na okužbo	<ul style="list-style-type: none"> • Klinični znaki in simptomi okužbe in/ali pozitivna mikrobiološka preiskava vzorca s potrebo po antibiotičnem zdravljenju (razen profilaktične antibiotične terapije).
Pljučna embolija	<ul style="list-style-type: none"> • CT-angiografija pljuč ali ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč, ki kaže na veliko verjetnost pljučne embolije.
Tromboza venskih sinusov	<ul style="list-style-type: none"> • Dokazana s CT ali MR.
Intrakranialna krvavitev	<ul style="list-style-type: none"> • Dokazana s CT ali MR.
Akutno poslabšanje astme	<ul style="list-style-type: none"> • Osebna anamneza astme, ob avskultaciji ekspiratorni piski nad pljuči in zmanjšanje PEFR.
Epileptični status	
Diabetična ketoacidoza	
Akutni infarkt srčne mišice	
Pljučni edem	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneja, avskultatorno slišni poki nad pljuči, potreba po diuretikum.
Zapleti anestezije	<ul style="list-style-type: none"> • Visoka spinalna ali epiduralna blokada. • Aspiracija po težki ali neuspeli intubaciji.
Drugo	

Analiza incidence hude maternalne obolenosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana

Na osnovi števila otročnic, uvrščenih v skupino s hudo maternalno obolenostjo po merilih ACOG in merilih Singha in sodelavcev smo glede na število vseh otročnic, vključenih v raziskavo, izračunali incidenco hude maternalne obolenosti in posameznih kategorij hude maternalne obolenosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino. Rezultate smo primerjali s podatki iz literature.

Analiza in primerjava skupin otročnic s hudo maternalno obolenostjo in brez nje ob upoštevanju meril Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov

V skupinah otročnic s hudo maternalno obolenostjo ali brez nje, ki smo jih razvrstili na podlagi meril ACOG, smo analizirali in med seboj primerjali spremenljivke: starost otročnice, indeks telesne mase (ITM) pred nosečnostjo in ob porodu, gestacijsko starost, pariteto (tj. število predhodnih porodov), število plodov, način poroda, ocenjeno izgubo krvi do sprejema v Enoto za intenzivno perinatalno medicino in čas bolnišnične oskrbe otročnice v Enoti za intenzivno perinatalno medicino.

Normalnost porazdelitve zveznih številskih spremenljivk (starost otročnice, ITM pred nosečnostjo in ob porodu, gestacijska starost, ocenjena izguba krvi do sprejema v Enoto za intenzivno perinatalno medicino in čas bolnišnične oskrbe otročnice v Enoti za intenzivno perinatalno medicino) smo preverili s Shapiro-Wilkovim testom. Za nenormalno porazdeljene zvezne spremenljivke smo izračunali mediano in interkvartilni razmik ter za primerjavo skupin s hudo maternalno obolenostjo in brez nje uporabili neparametrični Mann-Whitneyev test.

Pri diskretnih spremenljivkah (pariteta, število plodov, način poroda) smo izra-

čunali število otročnic in delež otročnic za posamezne kategorije. Za primerjavo porazdelitve kategorij diskretnih spremenljivk smo uporabili test χ^2 ali Fisherjev test.

Za statistično značilno smo privzeli vrednost $p \leq 0,05$.

REZULTATI

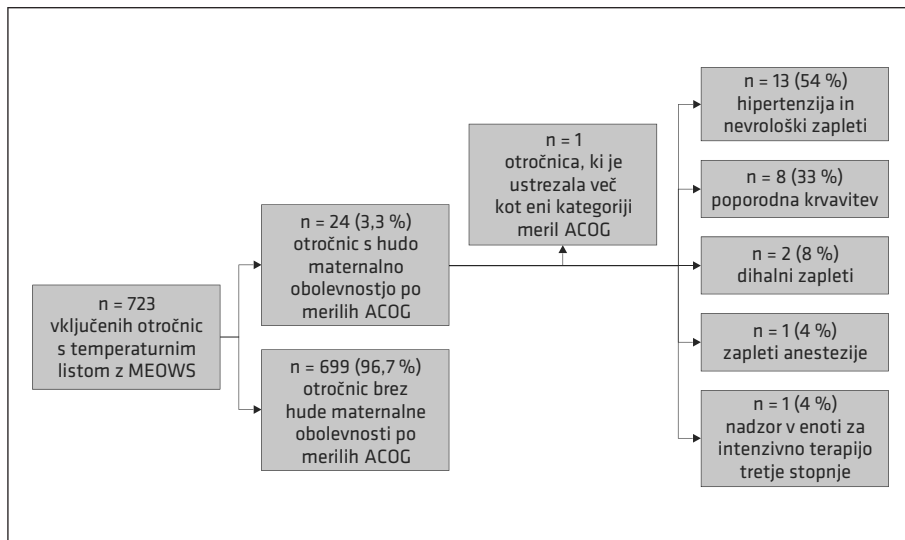
Splošni podatki

V raziskavo smo vključili 723 otročnic, ki so bile v obdobju izvajanja raziskave neposredno po porodu sprejete v Enoto za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana.

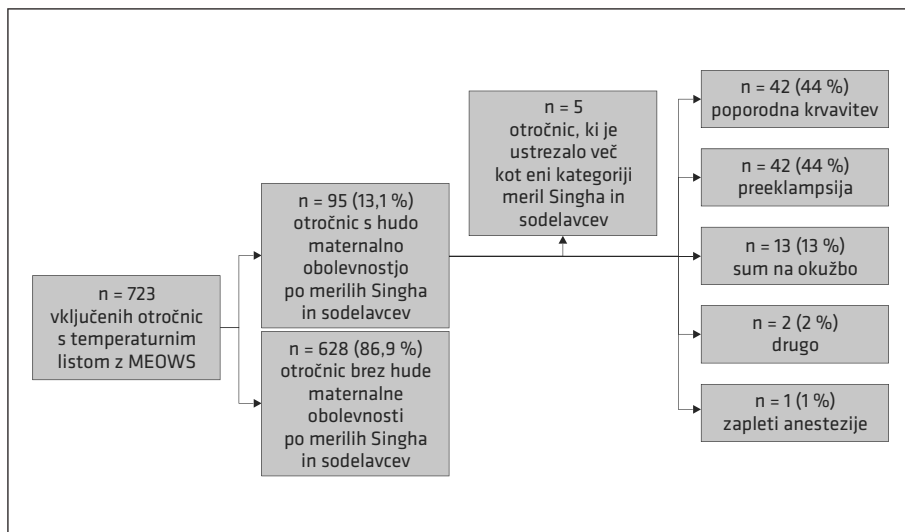
Huda maternalna obolenost v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana

Med 723 analiziranimi otročnicami je merilom hude maternalne obolenosti po diagnostičnih merilih ACOG ustrezalo 24 otročnic (3,3 %), po merilih Singha in sodelavcev pa 95 otročnic (13,3 %). Rezultati analize incidence hude maternalne obolenosti in njenih vzrokov v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana so predstavljeni na sliki 1 in sliki 2.

Izračunali smo incidence posameznih kategorij hude maternalne obolenosti znotraj obeh skupin diagnostičnih meril hude maternalne obolenosti. Ob upoštevanju meril ACOG so bile incidence posameznih kategorij naslednje: 1,8 % za hipertenzijo in nevrološke zaplete, 1,1 % za poporodno krvavitev, 0,3 % za dihalne zaplete, 0,1 % za zaplete anestezije in 0,1 % za nadzor v enoti za intenzivno terapijo tretje stopnje ali invazivni nadzor bolnice. Med 24 otročnicami, ki so izpolnile merila hude maternalne obolenosti po merilih ACOG, je ena otročnica (4 %) hkrati ustrezala merilom dveh kategorij hude maternalne obolenosti (dihalni zapleti in nadzor v enoti za intenzivno terapijo tretje stopnje ali invazivni nadzor bolnice) (slika 1).



Slika 1. Shematični prikaz rezultatov analize hude maternalne obolenosti po merilih Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists). Podatki za posamezne kategorije hude maternalne obolenosti so predstavljeni kot n = število otročnic (delež vseh otročnic s hudo maternalno obolenostjo). Otročnice so lahko ustrezale več kategorijam hude maternalne obolenosti hkrati, zato vsota deležev ni 100 %. ACOG – Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists), MEOWS – za porodništvo prilagojeni zgodnji opozorilni točkovni sistem (Modified Early Obstetric Warning System), n – število otročnic.



Slika 2. Shematični prikaz rezultatov analize hude maternalne obolenosti po merilih Singha in sodelavcev. Podatki za posamezne kategorije hude maternalne obolenosti so predstavljeni kot n = število otročnic (delež vseh otročnic s hudo maternalno obolenostjo). Otročnice so lahko ustrezale več kategorijam hude maternalne obolenosti hkrati, zato vsota deležev ni 100 %. MEOWS – za porodništvo prilagojeni zgodnji opozorilni točkovni sistem (Modified Early Obstetric Warning System), n – število otročnic.

Incidence ob upoštevanju meril Singha in sodelavcev so bile: 5,8 % za preeklampsijo in poporodno krvavitev, 1,8 % za sum na okužbo, 0,3 % za kategorijo drugo in 0,1 % za zaplete anestezije. Med 95 otročnicami, ki so izpolnile merila hude maternalne obolevnosti po merilih Singha in sodelavcev, je pet otročnic (5 %) izpolnilo hkrati merila v dveh kategorijah hude maternalne obolevnosti: dve sta imeli hkrati poporodno krvavitev in preeklampsijo, tretja otročnica je imela preeklampsijo in sum na okužbo, četrta poporodno krvavitev

in sum na okužbo ter peta poporodno krvavitev in kategorijo drugo. Pri slednji smo za izpolnitev meril kategorije drugo šteli dihalne zaplete in nadzor v enoti za intenzivno terapijo tretje stopnje (slika 2).

Primerjava skupin otročnic s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje ob upoštevanju meril Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov

S Shapiro-Wilkovim testom nismo potrdili normalnosti porazdelitve vrednosti za

Tabela 3. Primerjava med otročnicami s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje po merilih Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists). Podatki so prikazani kot mediana (Me) in interkvartilni razmik (Q_1 - Q_3) ali število otročnic (n) in delež otročnic (%). Za statistično značilno smo privzeli $p \leq 0,05$. ACOG - Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (The American College of Obstetricians and Gynecologists), EIN - Enota za intenzivno perinatalno medicino, Me - mediana, n - število otročnic, Q_1 - 1. kvartil, Q_3 - 3. kvartil, ITM - indeks telesne mase, p - vrednost p, * - pogoji za izvedbo testa χ^2 niso bili izpolnjeni, zato smo vrednost p izračunali s Fisherjevim testom. \bar{T} - Mann-Whitneyev test, † - test χ^2 .

	Brez hude maternalne obolevnosti po merilih ACOG (n = 699)		Huda maternalna obolevnost po merilih ACOG (n = 24)		p
	Me/n	Q_1 - Q_3 /%	Me/n	Q_1 - Q_3 /%	
Starost (leta)	32,0	28,0-35,0	30,5	28,0-33,5	0,241 \bar{T}
ITM pred nosečnostjo (kg/m ²)	23,9	21,4-27,5	23,6	21,3-28,8	0,918 \bar{T}
ITM ob porodu (kg/m ²)	29,2	26,4-32,7	30,1	25,9-35,7	0,713 \bar{T}
Gestacijska starost (tedni)	39,1	38,0-40,0	36,8	31,5-38,5	< 0,001 \bar{T}
Prvorodnica	367	52,0	17	70,8	0,096 \dagger
Število plodov					0,300*
En plod	668	95,6	22	91,7	
Dvojčki	31	4,4	2	8,3	
Način poroda					0,080*
Spontani vaginalni porod	117	16,7	5	20,8	
Elektivni carski rez	252	36,1	3	12,5	
Urgentni carski rez	321	45,9	16	66,7	
Kirurško dokončan vaginalni porod	9	1,3	0	0	
Ocenjena izguba krvi do sprejema v EIN (ml)	400	300-500	500	300-1630	0,073 \bar{T}
Čas bolnišnične oskrbe v EIN (dan)	2	2-2 (1-11)	3	3-4 (2-10)	< 0,001 \bar{T}

nobeno izmed zveznih spremenljivk, zato smo za testiranje statistično značilnih razlik med skupinama otročnic s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje uporabili neparametrični Mann-Whitneyev test. Tabela 3 prikazuje primerjavo med skupinama otročnic s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje ob upoštevanju meril ACOG.

RAZPRAVA

Glavno ugotovitev naše raziskave predstavlja incidenca hude maternalne obolevnosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana.

Incidenca hude maternalne obolevnosti

Rezultati naše raziskave so pokazali 3,3–13,1-% incidenca hude maternalne obolevnosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana. Ta incidenca je pričakovano večja od incidence hude maternalne obolevnosti, ki so jo ugotavljali v raziskavah, opravljenih v splošni populaciji otročnic v razvitih državah (0,4–1,4 %) (7, 14–22). Pomembno je poudariti, da smo med otročnice s hudo maternalno obolevnostjo uvrstili le tiste otročnice, ki so merila hude maternalne obolevnosti izpolnile v času bolnišnične oskrbe po porodu, in ne tudi tistih, ki bi merila izpolnile že v času nosečnosti, med porodom ali kasneje, po odpustu iz porodnišnice. V tem primeru bi pričakovali še večjo incidenco hude maternalne obolevnosti (14, 16, 19).

Večjo incidenco hude maternalne obolevnosti, ki smo jo ugotovili v raziskavi, lahko pojasnimo z dejstvom, da je Enota za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana z vidika strokovno-organizacijske ravni zdravstvene oskrbe t. i. enota za intenzivni nadzor (angl. *high dependency unit*). V takih enotah populacijo bolnikov predstavljajo bolj ogroženi bolniki, ki potrebujejo nepre-

kinjeni nadzor ter zahtevnejše zdravljenje in nego (28). Prav zato v taki enoti lahko pričakujemo večjo incidenco hude maternalne obolevnosti (28, 29). Ker pa taka skupina otročnic predstavlja le delež tistih, ki so sprejete na običajne oddelke, lahko z gotovostjo pričakujemo, da bo v splošni populaciji otročnic incidenca hude maternalne obolevnosti manjša.

V dosedanji literaturi nismo našli raziskav, ki bi ocenjevale incidence hude maternalne obolevnosti v enotah za intenzivni nadzor oz. na oddelkih podobne ravni porodniške oskrbe, kar bi omogočilo boljše primerljivost z rezultati naše raziskave. Rezultate raziskave pa lahko primerjamo z rezultati Singha in sodelavcev, ki so ugotovili 13-% incidenco hude maternalne obolevnosti. Avtorji v raziskavi niso pojasnili vzroka za dokaj visoko incidenco hude maternalne obolevnosti (23). V drugi prospektivni raziskavi, ki je potekala na porodniškem in ginekološkem oddelku univerzitetne bolnišnice v Indiji, so ugotovili še večjo incidenco hude maternalne obolevnosti – 16,6 % (24). To bi lahko pripisali dejstvu, da gre za raziskavo v bolnišnici manj razvite države, kjer pričakujemo večjo incidenco hude maternalne obolevnosti (12, 24, 30).

Raziskava Zwart in sodelavcev, v kateri so sicer ugotavljali incidenco hude maternalne obolevnosti v splošni populaciji otročnic na Nizozemskem (0,7 %), je pokazala velike razlike v incidenci hude maternalne obolevnosti med posameznimi zdravstvenimi ustanovami (0–3,9 %). Srednja vrednost incidence hude maternalne obolevnosti pri otročnicah, obravnavanih na sekundarnem in terciarnem nivoju porodniške oskrbe, ko je pri porodu prisoten tudi zdravnik porodničar, je bila 1,1 %. Poleg tega so ugotavljali incidenco 0,9 % v neuniverzitetnih splošnih bolnišnicah in 2,7 % v univerzitetnih bolnišnicah. Razlike v incidenci med posameznimi ustanovami so avtorji razložili zlasti z drugačno oz.

zahtevnejšo obravnavo otročnic na višjih ravneh porodniške oskrbe, kjer je tudi večja verjetnost za določene zdravstvene intervencije, ki so obenem merila za hudo maternalno obolevnost (npr. nadzor v enoti za intenzivno terapijo tretje stopnje, transfuzija različne količine in vrste krvnih pripravkov) (19). Podatek o incidenci hude maternalne obolevnosti v univerzitetnih bolnišnicah iz raziskave Zwarta in sodelavcev (2,7 %) je podoben našemu rezultatu (3,3 %), ko smo za določanje incidence hude maternalne obolevnosti uporabili nabor diagnostičnih meril ACOG. Primerljivost obeh rezultatov podpira tudi podobnost med merili ACOG in merili, uporabljenimi v raziskavi Zwarta in sodelavcev (4, 19).

Razpon rezultatov incidence hude maternalne obolevnosti, ki smo ga ugotovili v raziskavi (3,3–13,1 %), je posledica uporabe dveh naborov različno strogih diagnostičnih meril hude maternalne obolevnosti (8, 19). Do podobne ugotovitve so prišli v raziskavi Englandove in sodelavcev, v kateri so podatke o bolnišnični oskrbi otročnic po porodu, pridobljene v državni bazi podatkov ZDA (t. i. National Inpatients Sample database, NIS database), uporabili za izračun incidence hude maternalne obolevnosti po petih različnih diagnostičnih merilih. Ugotovili so statistično značilne razlike med dobljenimi vrednostmi incidence hude maternalne obolevnosti – vrednosti so bile v razponu 5–8 % (8). Manjši razpon incidence hude maternalne obolevnosti v raziskavi Englandove in sodelavcev v primerjavi z našo raziskavo je najverjetneje posledica manjših razlik med posameznimi merili za opredelitev hude maternalne obolevnosti (4, 8, 23).

Med raziskavami, opravljenimi v splošni populaciji otročnic razvitih držav, ugotavljamo velike razlike v incidenci hude maternalne obolevnosti (0,4–1,4 %) (8, 15–22). Takšnih razlik v incidenci ob enotnih merilih za spremljanje incidence hude maternalne obolevnosti ne bi pričakovali,

saj gre za raziskave v državah s primerljivo kakovostjo zdravstvene oskrbe prebivalstva in podobnimi družbenodemografskimi značilnostmi populacije (19). Avtorji raziskav razlike v podatkih o incidenci pripisujejo zlasti različno strogim merilom, ki opredeljujejo kategorijo hude maternalne obolevnosti »poporodna krvavitev«, saj ta predstavlja pomemben delež vzrokov za hudo maternalno obolevnost v več raziskavah (17–20). Ključna razlika med bolj in manj strogimi merili za opredelitev poporodne krvavitve je v merilu, ki določa najmanjšo količino transfundiranih krvnih pripravkov pri otročnici, ki je potrebna za opredelitev hude maternalne obolevnosti. Strožje merilo za poporodno krvavitev v teh raziskavah predstavlja transfuzija ≥ 4 oz. ≥ 5 enot koncentriranih eritrocitov, manj stroga merila pa podatki o katerikoli količini transfundiranih krvnih pripravkov in/ali ocenjena izguba krvi po porodu > 1500 ml (15–22). V primerljivih populacijskih raziskavah so tako ugotavljali manjšo incidenco hude maternalne obolevnosti ob uporabi strožjih meril za poporodno krvavitev (0,4–0,7 %), v raziskavah z manj strogimi merili pa večjo incidenco (1,2–1,4 %) (17–20). Podobno ugotavljamo tudi v naši raziskavi.

Vzroki hude maternalne obolevnosti

Najpogostejši vzroki hude maternalne obolevnosti pri otročnicah po porodu v Enoti za intenzivno perinatalno medicino so bili hipertenzivni zapleti in poporodna krvavitev. To smo dokazali z obema uporabljenima naboroma diagnostičnih meril za prepoznavo hude maternalne obolevnosti.

Po merilih ACOG so bili pri otročnicah s hudo maternalno obolevnostjo najpogostejši hipertenzivni zapleti (54 %), druga najpogostejša pa poporodna krvavitev (33 %). Po merilih Singha in sodelavcev so bile otročnice s hipertenzivnimi zapleti in poporodno krvavitvijo zastopane v enakem deležu (44 %). Med hipertenzivne

zaplete smo šteli kategorijo hipertenzija in nevrološki zapleti meril ACOG in kategorijo preeklampsija meril Singha in sodelavcev.

Ob upoštevanju meril Singha in sodelavcev je bil tretji najpogostejši vzrok hude maternalne obolevnosti sum na okužbo (13%). Ob tem ni nobena otročnica izpolnila meril ACOG primerljive kategorije sepsa. To je posledica razlik med diagnostičnimi merili obeh naborov oz. strožjih meril ACOG (4, 23). V ostalih primerih ugotavljanja hude maternalne obolevnosti pri preiskovanih otročnicah po porodu med uporabljenima naboroma diagnostičnih meril ni bilo razlik.

Podatki naše raziskave se ujemajo s podatki raziskav v razvitih državah iz dostopne literature glede vzrokov za hudo maternalno obolevnost, ne pa glede deležev posameznih vzrokov za hudo maternalno obolevnost (16–24). V večini raziskav v razvitih državah poporodna krvavitve predstavlja vsaj polovico vseh primerov hude maternalne obolevnosti (16–21). Večji delež primerov poporodne krvavitve kot v naši raziskavi je po eni strani posledica različno strogih meril za opredelitev poporodne krvavitve, po drugi strani pa posledica drugačnih deležev otročnic v ostalih kategorijah hude maternalne obolevnosti (19). Hipertenzivni zapleti so bili v posameznih raziskavah zastopani v različnem deležu primerov hude maternalne obolevnosti, še vedno pa spadajo med najpogostejše zaplete (16–24). Poporodne okužbe in sepsa so v raziskavah le redko predstavljale pomemben delež hude maternalne obolevnosti pri otročnicah po porodu, kar je skladno z našimi rezultati (22, 23).

Delež otročnic s hudo maternalno obolevnostjo, ki so hkrati izpolnile merila več kategorij hude maternalne obolevnosti, je bil v naši raziskavi manjši (4–5%) v primerjavi z dostopnimi podatki iz literature (9–30%), kar pojasnimo z razlikami v merilih in razvrstitvah hude maternalne obo-

levnosti, ki so bili uporabljeni v raziskavah (17, 19, 20).

Vpliv različno strogih meril na incidenca hude maternalne obolevnosti smo v izvedeni raziskavi pokazali z uporabo dveh različnih naborov diagnostičnih meril, pri čemer smo v primerljivih kategorijah obeh naborov ugotavljali različne incidence in deleže otročnic. Omenjeno se je pokazalo v kategorijah hipertenzivnih zapletov, poporodne krvavitve in poporodne okužbe, kar je posledica dejstva, da so stanja in dogodki, povezani s temi kategorijami, najpogostejše oblike hude maternalne obolevnosti, ki jih pričakujemo v našem okolju (13–22, 27).

Razlike med otročnicami s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje po merilih Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov

Rezultati primerjave med skupinama otročnic s hudo maternalno obolevnostjo in brez nje po merilih ACOG so pokazali statistično značilne razlike v gestacijski starosti ($p < 0,001$) in času bolnišnične oskrbe otročnic v Enoti za intenzivno perinatalno medicino ($p < 0,001$).

V skupini otročnic s hudo maternalno obolevnostjo po merilih ACOG je bila mediana gestacijska starost nižja (Me = 36,8 tedna, 95-% IZ = 31,5–38,5 tedna) kot pri otročnicah brez hude maternalne obolevnosti (Me = 39,1 tedna, 95-% IZ = 38,0–40,0 tedna). Pokazali smo večjo incidenco hude maternalne obolevnosti pri otročnicah s prezgodnjim porodom (gestacijska starost < 37 tednov), kar je skladno z ugotovitvami drugih raziskav (19, 31). Pri tem je treba poudariti, da je prezgodnji porod lahko tako dejavnik tveganja za hudo maternalno obolevnost kot tudi posledica zapletov in stanj, ki vodijo v hudo maternalno obolevnost po porodu (19).

Otročnice s hudo maternalno obolevnostjo po merilih ACOG so bile dlje časa bol-

nišnično oskrbovane v Enoti za intenzivno perinatalno medicino (Me = 3 dni, 95-% IZ = 3–4 dni) kot otročnice brez hude maternalne obolenosti (Me = 2 dni, 95-% IZ = 2–2 dni). Rezultat je skladen z dostopnimi podatki iz literature (27). Pomembno je, da smo za ugotavljanje povezave med trajanjem bolnišnične oskrbe otročnice in hudo maternalno obolenostjo analizirali čas bolnišnične oskrbe v Enoti za intenzivno perinatalno medicino – t. i. čas intenzivne obravnave – in ne celotnega trajanja bolnišnične oskrbe otročnice v porodnišnici. Celotno trajanje bolnišnične oskrbe pri večini otročnic namreč ni odvisno od zdravja otročnic, saj te po porodu večinoma ostanejo v porodnišnici zaradi otroka in ne zaradi sebe (32). Otročnica, ki je neposredno po porodu sprejeta v Enoto za intenzivno perinatalno medicino, je tako premeščena na standardni oddelek za otročnice, ko je njeno stanje stabilno in bi bila že pripravljena na odpust iz oskrbe, a bo zaradi otroka še ostala v porodnišnici. Za analizo povezave s hudo maternalno obolenostjo je zato bolj poveden čas intenzivne obravnave otročnice kot celotno trajanje bolnišnične oskrbe (29, 32).

Pri spremenljivkah starost otročnice, ITM pred nosečnostjo, ITM ob porodu, število plodov, pariteta, ocenjena izguba krvi do sprejema v Enoto za intenzivno perinatalno medicino in način poroda rezultati primerjave med skupinama otročnic s hudo maternalno obolenostjo in brez nje po merilih ACOG niso pokazali statistično značilnih razlik. Glede na podatke raziskav iz dostopne literature bi v skupini otročnic s hudo maternalno obolenostjo pričakovali večji delež prvorođnic, večji delež porodov s carskim rezom, večji delež urgentnih carskih rezov in večjo izgubo krvi do sprejema v Enoto za intenzivno perinatalno medicino (18, 19, 22, 27). V skupini otročnic s hudo maternalno obolenostjo bi pričakovali tudi večji delež večplodnih nosečnosti (18, 19, 31, 33). Takšnih je bilo v našem

vzorcu le 33, kar je lahko vzrok, da povezave med večplodno nosečnostjo in večjo incidenco hude maternalne obolenosti v raziskavi nismo potrdili.

Prednosti in slabosti raziskave

Z raziskavo smo prvi v Sloveniji analizirali incidenco hude maternalne obolenosti po porodu. Prednost raziskave je uporaba dveh različnih naborov diagnostičnih meril hude maternalne obolenosti za ugotavljanje njene incidence. To nam je omogočilo primerjavo rezultatov in analizo incidence hude maternalne obolenosti ob uporabi različno strogih meril. Poleg tega smo z uporabo dveh naborov diagnostičnih meril izboljšali objektivnost analize in interpretacije rezultatov incidence hude maternalne obolenosti, saj za primerjavo nismo imeli dobrih podatkov predhodnih raziskav na oddelkih primerljive ravni porodniške oskrbe ali predhodnega podatka o incidenti na izbranem oddelku.

Z raziskavo smo ugotovili le incidenco hude maternalne obolenosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Ta podatek vsekakor ne velja za celotno populacijo otročnic v Sloveniji, je pa naša raziskava lahko prvi korak k spremljanju incidence hude maternalne obolenosti na državni ravni. To bi bilo zelo koristno z vidika analize kakovosti predporodne, obporodne in poporodne oskrbe pri nas, saj s pregledi maternalne umrljivosti, ki jih trenutno izvajamo, zajamemo le manjši del pomembnih perinatalnih zapletov.

Največja pomanjkljivost naše raziskave je razmeroma majhno število otročnic s poporodnimi zapleti, ki so ustrezale merilom hude maternalne obolenosti. To še posebej velja za uporabljeni nabor meril ACOG. V raziskavo je bilo sicer vključeno razmeroma veliko število otročnic, vendar je bilo končno število tistih z resnimi zapleti zaradi redkosti stanj hude maternalne

obolevnosti majhno. V prihodnosti bo zato treba v naši enoti in na celotnem Kliničnem oddelku za perinatologijo Ljubljana vzpostaviti sistematično spremljanje hude maternalne obolenosti v daljšem časovnem obdobju, kar bo omogočilo tudi bolj zanesljive analize dejavnikov tveganja za maternalne zaplete.

Pomen za nadaljnje delo

Raziskava predstavlja prvi korak k vzpostavitvi kontinuiranega sistematičnega spremljanja hude maternalne obolenosti. Dokazali smo, da lahko z analizo že obstoječe dokumentacije in upoštevanjem jasno določenih diagnostičnih meril natančno opredelimo incidenco hude maternalne obolenosti na izbranem oddelku. Na podlagi ugotovitev in izkušenj z raziskavo želimo v prihodnosti nadaljevati z razvojem spremljanja hude maternalne obolenosti na ravni slovenskih porodnišnic in postopoma vzpostaviti učinkovitejše zbiranje tistih podatkov, ki predstavljajo klinična merila pomembna za spremljanje hude maternalne obolenosti.

ZAKLJUČKI

Z raziskavo smo ugotovili incidenco hude maternalne obolenosti po porodu v Enoti za intenzivno perinatalno medicino Kliničnega oddelka za perinatologijo Ljubljana. Tega podatka do zdaj še nismo imeli. Ugotavljali smo pričakovano večjo incidenco hude maternalne obolenosti v Enoti za intenzivno perinatalno medicino v primerjavi s podatki za splošno populacijo otročnic v razvitih državah iz raziskav v dostopni literaturi.

Raziskava je potekala v okviru raziskovalnih dejavnosti Kliničnega oddelka za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana. Ob raziskavi niso nastali dodatni stroški. Raziskovalci in osebe v raziskavi niso prejeli denarnega ali drugega nadomestila za sodelovanje v raziskavi. Avtorji izjavljamo, da ne ustanova in ne sodelujoči raziskovalci v raziskavi nimamo nasprotja interesov.

LITERATURA

1. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [internet]. Euro-Peristat Project; 2018 [citirano 2022 Apr 8]. Dosegljivo na: www.europeristat.com
2. Novak Ž, Verdenik I. Primerjava slovenskih perinatalnih podatkov z evropskimi ali čim bolj nazaj gledamo, dlje v prihodnost bomo videli. *Zdrav Vestn.* 2009; 78 (1): I-19-I-23.
3. Resolucija o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016–2025 »Skupaj za družbo zdravja«. Uradni list RS, št. 25/16.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Severe maternal morbidity: screening and review. *Obstetric Care Consensus No. 5. Obstet Gynecol.* 2016; 128: 54–60.
5. Perinatalni informacijski sistem [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Apr 08]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/podatki/perinatalni-informacijski-sistem>
6. Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG.* 2012; 119 (7): 880–90.
7. Van Roosmalen J, Zwart J. Severe acute maternal morbidity in high-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (3): 297–304.
8. England N, Madill J, Metcalfe A, et al. Monitoring maternal near miss/severe maternal morbidity: A systematic review of global practices. *PLoS One.* 2020; 15 (5): e0233697.
9. Mantel GD, Buchmann E, Rees H, et al. Severe acute maternal morbidity: A pilot study of a definition for a near-miss. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105 (9): 985–90.
10. Pattinson R, Say L, Souza JP, et al. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bull World Health Organ.* 2009; 87 (10): 734.
11. Say L, Souza JP, Pattinson RC. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (3): 287–96.
12. Geller SE, Koch AR, Garland CE, et al. A global view of severe maternal morbidity: Moving beyond maternal mortality. *Reprod Health.* 2018; 15 (1): 98.
13. Zhang W, Alexander S, Bouvier-Colle MH, et al. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: The MOMS-B survey. *BJOG.* 2005; 112 (1): 89–96.
14. Declercq E, Zephyrin L. Severe maternal morbidity in the United States: a primer. *The Commonwealth Fund* [internet]. 2021 [citirano 2022 Jun 25]: 1–15. Dosegljivo na: https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/2021-10/Declercq_severe_maternal_morbidity_in_US_primer_db.pdf
15. Brown CC, Adams CE, George KE, et al. Associations between comorbidities and severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (5): 892–901.
16. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (5): 1029–36.
17. Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle MH. Severe acute maternal morbidity in France: The epimoms population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (1): 345–6.
18. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: Case-control study. *BMJ.* 2001; 322 (7294): 1089–94.
19. Zwart JJ, Richters JM, Öry F, et al. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: A nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG.* 2008; 115 (7): 842–50.
20. Brace V, Penney G, Hall M. Quantifying severe maternal morbidity: A Scottish population study. *BJOG.* 2004; 111 (5): 481–4.
21. Wen SW, Huang L, Liston R, et al. Severe maternal morbidity in Canada, 1991–2001. *CMAJ.* 2005; 173 (7): 759–64.
22. Pallasmaa N, Ekblad U, Gissler M. Severe maternal morbidity and the mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87 (6): 662–8.
23. Singh S, McGlennan A, England A, et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia.* 2012; 67 (1): 12–8.
24. Singh A, Guleria K, Vaid NB, et al. Evaluation of maternal early obstetric warning system (MEOWS chart) as a predictor of obstetric morbidity: A prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 207: 11–7.
25. How does CDC identify severe maternal morbidity? [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [citirano 2022 Jun 25]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/smm/severe-morbidity-ICD.htm>

26. Main EK, Abreo A, McNulty J, et al. Measuring severe maternal morbidity: Validation of potential measures. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (5): 643.e1–643.e10.
27. Hannola K, Hoppa S, Mennander S, et al. Obstetric early warning system to predict maternal morbidity of pre-eclampsia, postpartum hemorrhage and infection after birth in high-risk women: A prospective cohort study. *Midwifery.* 2021; 99: 103015.
28. Tičar Z, Medved R, Muzlovič I, et al. Strategija razvoja intenzivne medicine v Republiki Sloveniji [internet]. Ljubljana: 2020 [citirano 2022 Jul 10]. Dosegljivo na: <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2021/10/Strategija-razvoja-intenzivne-medicine-2020.pdf>
29. Hospitalni oddelki – UKC Ljubljana [internet]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2000–2022 [citirano 2022 Jul 10]. Dosegljivo na: https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/ginekoloska_klinika/porodnisnica_ljubljana_-_ko_za_perinatologijo/hospitalni_oddelki
30. Ronsmans C. Severe acute maternal morbidity in low-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (3): 305–16.
31. Ozimek JA, Eddins RM, Greene N, et al. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215 (4): 509.e1–6.
32. Gandhi A. Organisation and role of critical care units: obstetric HDU/ICU. In: Gandhi A, Malhotra N, Malhotra J, et al., eds. *Principles of critical care in obstetrics: Vol. 1.* New Delhi: Springer India; 2016. p. 21–34.
33. Witteveen T, Van Den Akker T, Zwart JJ, et al. Severe acute maternal morbidity in multiple pregnancies: A nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (5): 641.e1–641.e10.

Prispelo 2. 10. 2023

Blaž Plaznik Šporin¹, Jurij Bon², Polona Rus Prelog³

Zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov demence z metodami neinvazivne možganske stimulacije

Non-invasive Brain Stimulation Methods of Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: demenca, vedenjski in psihični simptomi demence, spreminjanje vzdražnosti možganske skorje, neinvazivna možganska stimulacija

Demence zaradi visoke prevalence predstavlja velik javnozdravstveni problem, zaradi staranja prebivalstva pa se v naslednjih desetletjih pričakuje še dodaten porast števila bolnikov. Demenci so pogosto pridruženi vedenjski in psihični simptomi, ki pomenijo težji potek bolezni, otežujejo skrb za obolele bolnike in dodatno nižajo kakovost njihovega življenja. Zaradi slabe odzivnosti vedenjskih in psihičnih simptomov na farmakološko zdravljenje zanimanje v zadnjem času zbuja nefarmakološke metode zdravljenja, med njimi tudi različne metode neinvazivne možganske stimulacije, ki delujejo preko spreminjanja sinaptične aktivnosti živčnih celic in s tem vzdražnosti možganske skorje s pomočjo električnega toka ali magnetnih pulzov. Gre za varne metode z blagimi in prehodnimi stranskimi učinki. Učinkovitost in varnost metod neinvazivne možganske stimulacije pri zdravljenju vedenjskih in psihičnih simptomov demence je bila potrjena v več kliničnih raziskavah, kot najuspešnejša oblika metode neinvazivne možganske stimulacije v tem kontekstu pa se je glede na dosedanje podatke izkazala ponavljajoča transkranijska magnetna stimulacija. V članku je predstavljen pregled literature z izsledki omenjenih kliničnih raziskav.

ABSTRACT

KEY WORDS: dementia, behavioural and psychological symptoms of dementia, modulation of cortical excitability, non-invasive brain stimulation

Due to its high prevalence, dementia represents a big public health problem and because of the ageing population it is expected that the number of patients will continue to rise. Dementia is commonly associated with behavioural and psychological symptoms of dementia, which signify a worse prognosis, challenges in caring for these patients and

¹ Blaž Plaznik Šporin, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; bplaznik@gmail.com

² Doc. dr. Jurij Bon, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

³ Asist. dr. Polona Rus Prelog, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

a worse quality of life. Due to the resistance of behavioural and psychological symptoms of dementia to pharmacological treatment, there is an increased interest in their non-pharmacological management, including different methods of non-invasive brain stimulation. These have effect by modulating the synaptic activity of the neurons and cortical excitability with electric current or magnetic pulses. These methods are safe with mild and transient side effects. The efficacy and safety of non-invasive brain stimulation in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia were confirmed in several clinical studies, with repetitive transcranial magnetic stimulation being the most successful, according to studies published so far. In this article, the review of literature and results of these studies are presented.

UVOD

Demenca je sindrom, ki ga povzročajo različne možganske bolezni, navadno kronične ali napredujoče, pri katerih se pojavlja več motenj na področju višjih živčnih dejavnosti možganske skorje: spomina, mišljenja, orientacije, razumevanja, računskih zmožnosti, učnih sposobnosti ter govora in presoje (1). Po trenutnih ocenah je svetovna prevalenca demence približno 57 milijonov, v naslednjih desetletjih pa je pričakovati dodaten porast, prevalenca za leto 2050 je ocenjena na 150 milijonov (2). Najpogostejši vzrok demence je Alzheimerjeva bolezen v 60–80%, sledijo ji žilna demenca v 5–10%, frontotemporalna demenca (FTD) v 3–10%, demenca z Lewyjevim telesci v 5% in druge, redkejše oblike demence. Etiologija je pogosto tudi mešana (3).

Poleg motenj kognitivnega delovanja se pri veliki večini (58–97% bolnikov) v razvoju demence pojavijo tudi nevropsihiatrični oz. vedenjski in psihični simptomi demence (VPSD) (4–7). VPSD so raznolika skupina simptomov, ki jih delimo na psihične simptome, kot so simptomi depresije, apatija in psihotični simptomi, in na vedenjske simptome, kot so agitacija, agresija ter motnje spanja. VPSD predstavljajo breme tako za bolnika kot za njegove bližnje oz. za osebe, ki ga negujejo. Povezani so s tveganjem za sekundarne zaplete, kot so padci in poškodbe, pogosto so tudi vzrok za bolnišnično zdravljenje. Nekateri izmed

VPSD (agitacija, agresija in psihoza) so pomembni napovedniki tveganja za obravnavo bolnika v ustanovi zaprtega tipa (4). Za oceno VPSD se uporabljajo različne lestvice, med pogosteje uporabljenimi je Seznam nevropsihiatričnih simptomov (The Neuropsychiatric Inventory, NPI) (8).

Možnosti zdravljenja VPSD se v zadnjih letih raziskujejo in razvijajo. Glede na stopnjo prizadetosti bolnika uporabljamo različne pristope. Zdravljenje je lahko nefarmakološko (prepoznavanje in zdravljenje sprožilnih dejavnikov, npr. okužbe; vedenjska terapija, vadba veččin sporazumevanja), ob vztrajanju ali veliki izraženosti težav pa se priporoča farmakološka terapija. Najpogosteje za zdravljenje VPSD uporabljamo antipsihotike, antidepressive, stabilizatorje razpoloženja, zaviralce acetilholinesteraze in memantin, ki lahko povzročajo resne stranske učinke, njihova učinkovitost pri zdravljenju VPSD pa ni bila nedvoumno dokazana (9–12). To je v zadnjih letih prispevalo k razvoju nefarmakoloških metod za zdravljenje VPSD, kot je neinvazivna možganska stimulacija (angl. *non-invasive brain stimulation*, NIBS) (13, 14).

NEINVAZIVNA MOŽGANSKA STIMULACIJA

NIBS se je v zadnjih desetletjih izkazala kot učinkovit pristop k zdravljenju na terapijo odporne depresije, motoričnih simptomov po možganski kapi, nevropatske bolečine in

stanja hlepenja (angl. *craving*) pri odvisnosti od psihoaktivnih snovi (13, 14). Učinkovitost metode je bila dokazana tudi pri depresiji ob Parkinsonovi bolezni (13, 14). Gre za različne metode, pri katerih s pomočjo električnega toka ali magnetnih pulzov, ki jih oddaja elektroda oz. tuljava, spreminjamo sinaptično aktivnost živčnih celic in s tem vzdražnost možganske skorje. Klinično sta trenutno najbolj uporabni dve vrsti neinvazivne možganske stimulacije: transkranijska stimulacija z enosmernim električnim tokom (angl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) in ponavljajoča transkranijska magnetna stimulacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS).

tDCS za stimulacijo uporablja šibek električni tok, najpogosteje 2 mA ali manj. Tarčni del možganov doseže preko elektrode, pritrjene na ustrezno področje na skalpu. Elektroda je na skalp nameščena le v času izvajanja stimulacije, nato jo osebe, ki stimulacijo izvaja, sname. Pri stimulaciji z anodo pride do povišanja, pri stimulaciji s katodo pa do znižanja membranskega potenciala priležnih živčnih celic (15).

Pri rTMS za stimulacijo uporabljamo ponavljajoče se magnetne pulze. Oddaja jih elektromagnetna tuljava, nameščena na skalpu nad tarčnim delom možganov. Tuljava je na skalp nameščena le v času izvajanja stimulacije, nato jo osebe, ki stimulacijo izvaja, sname. Zaporedja pulzov z visoko frekvenco (> 5 Hz) povišajo, zaporedja z nizko frekvenco (< 1 Hz) pa zmanjšajo vzdražnost možganske skorje (16).

Poleg klasičnega načina rTMS se v zadnjem času uporablja tudi protokole stimulacije s tripleti theta (angl. *theta burst stimulation*, TBS), ki temeljijo na magnetni stimulaciji tako kot rTMS, vendar so pulzi v zaporedja razporejeni na načine, ki oponašajo fiziološka proženja živčnih celic v možganskih omrežjih. Pri TBS stimuliramo s tripleti, v katerih si trije pulzi sledijo s frekvenco 50 Hz, tripleti pa se ponavljajo na vsakih 200 ms, kar ustreza frekvenci

theta. Ločimo stimulacijo s prekinitvami (intermitentno) s tripleti theta (angl. *intermittent theta burst stimulation*, iTBS) in neprekinjeno (kontinuirano) stimulacijo s tripleti theta (angl. *continuous theta burst stimulation*, cTBS). Pri iTBS se dvosekundni intervali stimulacije s tripleti izmenjujejo z osemsekundnimi intervali brez stimulacije. Za cTBS je značilna neprekinjena stimulacija s tripleti. Izkazalo se je, da iTBS povečuje vzdražnost možganske skorje, cTBS pa jo zavira. Prednost TBS v primerjavi z rTMS sta izrazito krajši čas in nižje jakosti stimulacije (17).

Tako rTMS kot tDCS sta varni metodi z opisanimi blagimi in prehodnimi stranskimi učinki, kot so mravljinčenje, bolečina in neprijetni občutki na koži, ki se pojavijo na stimuliranem področju med izvajanjem stimulacije (18–26).

Večina objavljenih raziskav, ki je proučevala vpliv NIBS pri bolnikih z demenco, se je prvotno ukvarjala z vplivom terapije na kognitivne motnje. Pozitiven vpliv na kognicijo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so v več kliničnih raziskavah ugotovili predvsem pri uporabi rTMS (18, 27, 28). Dve metaanalizi objavljenih raziskav sta pokazali večji učinek pri bolnikih z blago in zmerno demenco (29, 30). Dokazi učinkovitosti tDCS na izboljšanje kognicije so manj prepričljivi, čeprav je metaanaliza, opravljena leta 2022, ugotovila izboljšanje globalne kognicije in spomina pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (21, 22).

Vpliv NIBS na VPSD pri demenci je za zdaj še slabše proučen in razumljen kot vpliv na kognicijo. V nadaljevanju so predstavljeni obstoječi dokazi o učinkovitosti metod.

TRANSKRANIJSKA STIMULACIJA Z ENOSMERNIM ELEKTRIČNIM TOKOM

Objavljenih je bilo več raziskav, ki so proučevale vpliv tDCS na VPSD pri različnih tipih demence. Največ raziskav je bilo opravljenih

pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, za razliko od raziskav rTMS pa so proučevali tudi vpliv stimulacije pri drugih vrstah demence. Rezultati so različni, metaanalize učinkovitosti tDCS trenutno ne potrjujejo ne pri Alzheimerjevi demenci, ne pri demencah z Lewyjevimimi telesci in ne pri FTD (30, 32, 33).

Ena izmed prvih objavljenih raziskav, ki so jo leta 2014 objavili Suemoto in sodelavci, je proučevala vpliv tDCS na apatijo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (19). V 14 dni trajajočem protokolu so bolniki prejeli šest stimulacij. V stimulirani skupini niso ugotovili izboljšanja apatije. Prav tako niso ugotovili izboljšanja sekundarnih opazovanih dogodkov, depresije in VPSD kot celote, merjenih z NPI. Opisovali so blage stranske učinke, kot so neprijeten ali pekoč občutek na mestu stimulacije, mravljinčenje, bolečina.

Istega leta objavljena raziskava se je ukvarjala predvsem z učinkom na kognicijo po dvotedenski stimulaciji. Učinka NIBS na VPSD, ki je bil sekundarni opazovani dogodek, ni ugotovila (34). V drugi raziskavi so proučevali vpliv dvotedenske stimulacije na izboljšanje simptomov depresije (35). V intervencijski skupini so ugotovili statistično pomembno večje izboljšanje simptomov depresije. Blagi stranski učinki (srbenje, glavobol in omotičnost) so se pojavili pri dveh od skupno 23 preiskovancev.

Proučevali so tudi učinkovitost tDCS pri zdravljenju vidnih halucinacij in depresije pri bolnikih z demenco z Lewyjevimimi telesci in demenco pri Parkinsonovi bolezni (20). Uporabili so protokol s štirimi zaporednimi dnevi stimulacije. Po zaključku stimulacije ni bilo značilnega izboljšanja vidnih halucinacij ali simptomov depresije med pravo in placebo stimulacijo (20).

Več raziskav se je ukvarjalo z učinki tDCS pri bolnikih s FTD. V dveh so ugotovili izboljšanje VPSD, merjene z NPI in Cambriškimi vedenjskim vprašalnikom (Cambridge Behavioural Inventory, CBI), po

dveh tednih stimulacije (36, 37). V prvo raziskavo je bilo vključenih osem bolnikov z vedenjsko obliko in pet z jezikovno obliko FTD. Ob navzkrižni zasnovi raziskave so po petdnevni anodni obojestranski stimulaciji nad frontalnim in temporalnim režnjem ugotovili izboljšanje rezultata na NPI (36).

Pri drugi raziskavi, v katero so bili vključeni tudi nesimptomatski nosilci nekaterih za FTD značilnih mutacij, so prav tako ugotovili izboljšanje VPSD (37). Ob podrobnejši analizi se je izkazalo, da je do izboljšanja VPSD prišlo pri bolnikih z jezikovno obliko FTD, ne pa pri bolnikih z vedenjsko obliko. V tretji raziskavi so poleg kognicije preučevali tudi vpliv tDCS na pomanjkanje energije pri bolnikih. Neposredno po koncu protokola so ugotovili prehodno izboljšanje, ki je po 12 tednih izzvenelo (38).

PONAVLJAJOČA TRANSKRANIALNA STIMULACIJA Z MAGNETNIMI PULZI

V primerjavi s tDCS so vplive rTMS na VPSD proučevali v večjem številu raziskav. Vpliv rTMS na VPSD pri Alzheimerjevi demenci je v primerjavi s tDCS bolj raziskan, pomanjkljivi pa so podatki o vplivu rTMS na ostale vrste demence. Metaanalize so potrdile, da je rTMS učinkovita metoda za zdravljenje VPSD pri Alzheimerjevi demenci, učinkovita pa je tudi pri zdravljenju VPSD, povezanih z blago kognitivno motnjo. Izboljšanje simptomov je bilo prisotno tudi skozi ves povprečen čas sledenja, tj. približno tri mesece (21, 30, 32, 33).

Dve raziskavi sta proučevali vpliv rTMS na depresijo pri Alzheimerjevi demenci, kjer so si rezultati nasprotujoči (18, 27). Ahmed in sodelavci so ugotovili izboljšanje simptomov depresije po rTMS, medtem ko Lee in sodelavci razlik med rTMS in placebo niso ugotovili.

V raziskavi Ahmeda in sodelavcev so primerjali učinek visokofrekvenčne ponavljajoče transkranialne magnetne stimulacije (angl. *high-frequency repetitive transcranial*

magnetic stimulation, HF-rTMS) s frekvenco 20 Hz in nizkofrekvenčne ponavljajoče transkranialne magnetne stimulacije (angl. *low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*, LF-rTMS) s frekvenco 1 Hz na simptome depresije pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so, da so se simptomi depresije zmanjšali pri HF-rTMS, ne pa pri LF-rTMS. Nadaljnja analiza je pokazala, da je do izboljšanja prišlo pri bolnikih z blago do zmerno, ne pa pri tistih z napredovalo demenco (27).

Padala in sodelavci so ugotovili pozitiven učinek na apatijo tako pri bolnikih z blago kognitivno motnjo kot z demenco pri Alzheimerjevi bolezni (21, 22). Izboljšanje glede na placebo je bilo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco prisotno ob koncu terapije, po štirih tednih pa več ne (22).

Več raziskav je bilo opravljenih s protokolom stimulacije neuroAD™, ki kombinira kognitivno vadbo in stimulacijo šestih različnih možganskih področij s HF-rTMS (18, 24–26, 40, 41). Opravljenih je bilo več randomiziranih, dvojno slepih (Lee in sodelavci, Rabey in sodelavci, Sabbagh in sodelavci) in odprtih raziskav (Bentwich in sodelavci, Rabey in sodelavci, Nguyen in sodelavci) (17, 37–41). Nekatere so uporabljale tudi vzdrževalno stimulacijo dvakrat tedensko, tri mesece (24, 41). VPSD so bili v omenjenih raziskavah sicer sekundarni opazovani dogodek, vendar z izjemo ene raziskave, v kateri so zaznali izboljšanje apatije (Nguyen in sodelavci), izboljšanja VPSD niso ugotovili (18, 24–26, 40, 41).

Wu in sodelavci so proučevali vpliv rTMS pri Alzheimerjevi demenci kot dodatnega zdravljenja VPSD, vsi bolniki so v osnovi prejeli tudi risperidon v nizkem odmerku. Protokol stimulacije z rTMS je trajal en mesec. Ob koncu zdravljenja so ugotovili izboljšanje VPSD. Statistično pomembno je bilo tudi izboljšanje posameznih domen VPSD. V primerjavi s placebo so opisali izboljšanje pri afektivnih simptomih, anksioznosti, agresiji, motnjah

vedenja ter urejenosti cikla budnosti in spanja (42).

Zhang in sodelavci so proučevali vpliv kombinacije rTMS in kognitivne vadbe na kognicijo, VPSD in metabolne označevalce v primerjavi s placebo stimulacijo in kognitivno vadbo. Ugotovili so izboljšanje VPSD takoj po koncu stimulacije, brez značilnih sprememb v posameznih domenah VPSD. Ob kontroli po štirih tednih sta se značilno zmanjšali agresija in apatija v stimulirani skupini (28).

Zhou in sodelavci so proučevali vpliv rTMS na motnje spanja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so izboljšanje motenj spanja po rTMS, merjeno s Pittsburško lestvico kvalitete spanja (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Stimulirali so hkrati levo in desno dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo, levo s HF-rTMS s frekvenco 10 Hz, desno z LF-rTMS s frekvenco 1 Hz (43).

Jiang in sodelavci so primerjali vpliv HF- in LF-rTMS na VPSD. Ugotovili so izboljšanje po HF-rTMS, ne pa po LF-rTMS, po štirih tednih stimulacije (44).

Wu in sodelavci so v dveh raziskavah, pri prvi pilotni nerandomizirani in pri drugi dvojno slepi, randomizirani, proučevali vpliv iTBS na kognicijo in VPSD pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ugotovili so izboljšanje simptomov depresije in anksioznosti, v pilotni raziskavi tudi VPSD kot celote (merjeno z NPI) (23, 45).

PRIMERJAVA PROTOKOLOV STIMULACIJE

Protokoli stimulacije z rTMS so med seboj različni. Večina raziskav je proučevala klasični HF-rTMS, posamezne raziskave so se razlikovale po tarčnih področjih možganske stimulacije, trajanju stimulacije in skupnem številu prejetih pulzov. Dokazi glede prednosti posameznega tarčnega področja stimulacije so nekonsistentni (13, 18, 20, 24, 26–28, 42, 46). Za zdravljenje depresije sta se kot učinkovita izkazala HF-rTMS in

anodna stimulacija s tDCS nad levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo (13, 14). Poleg tega se je izkazalo, da je dorzolateralna prefrontalna možganska skorja pomemben in povezan del možganov, ki je vključen v več področij kognicije in nadzorovanja vedenja (47–49). Na osnovi teh spoznanj je večina raziskav, ki je proučevala vpliv NIBS na demenco, kot področje stimulacije ali vsaj enega izmed področij stimulacije, izbrala tudi levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo. Glede na razpoložljive podatke stimulacija več področij ni boljša od stimulacije posameznega področja (46).

V dveh raziskavah, kjer so primerjali učinkovitost HF-rTMS v primerjavi z LF-rTMS, so ugotovili, da je učinkovita samo HF-rTMS (27, 44). Frekvence HF-rTMS stimulacije so najpogosteje 10 Hz ali 20 Hz, učinkovitost so ugotovili pri obeh (21, 22, 27, 28, 42). Število prejetih pulzov na dan se je gibalo med 1.200 in 3.000. Celokupno število prejetih pulzov se je gibalo med 20.000 in 60.000 pri protokolih z vzdrževalnim zdravljenjem do 70.200 (22, 24, 27). Število dni, ko je potekala stimulacija, se je gibalo med 5 in 30, pri vzdrževalnem zdravljenju do 54 (24).

Elder in sodelavci so pri tDCS uporabili tok 1,2 mA, vse ostale raziskave pa so uporabile anodno stimulacijo s tokom 2 mA. Stimulirali so različna področja možganske skorje, najpogosteje levo dorzolateralno prefrontalno možgansko skorjo. Prav tako se raziskave močno razlikujejo po trajanju posamezne stimulacije in celokupnem trajanju protokola, ki se giblje od štirih dni do dveh tednov (20, 34–36, 38). Gangemi in sodelavci so edini izvajali stimulacijo dva tedna na mesec v skupnem trajanju osem zaporednih mesecev (50).

OMEJITVE METOD NEINVAZIVNE MOŽGANSKE STIMULACIJE

NIBS imajo omejeno učinkovitost glede na stopnjo demence. Dve raziskavi sta pri-

merjali učinkovitost rTMS pri bolnikih z blago do zmerno demenco in pri bolnikih z napredovalo demenco pri Alzheimerjevi bolezni. Pri obeh so ugotovili, da je bila stimulacija učinkovita pri bolnikih z blago do zmerno demenco, medtem ko pri bolnikih z napredovalo demenco učinkovitosti niso ugotovili (27, 45).

NIBS potrebuje sodelovanje bolnika, zato metoda ni primerna za bolnike, pri katerih so vedenjski simptomi, predvsem agitacija in agresija, pretirano izraženi.

Potrebna je previdnost pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov, saj so epileptični napadi redki, vendar resen zaplet NIBS. Metode tudi niso primerne za bolnike, ki imajo v lobanji ali v možganih kovinske delce (51).

Omejitev NIBS so še specifična znanja, ki jih potrebuje strokovno osebje, da se lahko NIBS varno izvaja.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje VPSD z NIBS je v zadnjih letih predmet številnih raziskav. Poznanih je več načinov in protokolov stimulacije, vendar je glede na dosedanje raziskave pri zdravljenju VPSD najuspešnejša metoda rTMS. Več pretežno manjših kliničnih raziskav je potrdilo, da je rTMS povezana z izboljšanjem VPSD, zlasti pri Alzheimerjevi demenci. V raziskavah so ugotovili izboljšanje psihičnih simptomov, kot so simptomi depresije, anksioznosti in apatije, in vedenjskih simptomov, kot so agitacija, agresija in motnje spanja. Izboljšanja psihotičnih simptomov raziskave niso ugotovile. Uporaba NIBS zaradi omejenega števila raziskav trenutno še ni splošno razširjena, ob nadaljnjem raziskovanju pa morda postane eden izmed dodatnih načinov zdravljenja. Za definitivno potrditev uspešnosti metode in uvrstitev v smernice pa bodo potrebne nadaljnje, večje klinične raziskave.

LITERATURA

1. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. Šesta izdaja. vol. 2008. n.d.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7 (2): e105–25.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9 (1): 63–75.e2.
4. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010; 22 (3): 346–72.
5. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012; 3: 73.
6. Kwon C-Y, Lee B. Prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia in community-dwelling dementia patients: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 741059.
7. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 190: 264–71
8. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44 (12): 2308.
9. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: A review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 1211–20.
10. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (10): 1568–76.
11. Sacchetti E, Trifirò G, Caputi A, et al. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: A retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (1): 39–46.
12. Kleijer B, van Marum R, Egberts A, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (8): 909–14.
13. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528.
14. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017; 128 (1): 56–92.
15. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008; 1 (3): 206–223.
16. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111 (5): 800–805.
17. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 45 (2): 201–206.
18. Lee J, Choi BH, Oh E, et al. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Neurol*. 2016; 12 (1): 57.
19. Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul*. 2014; 7 (2): 308–13.
20. Elder GJ, Colloby SJ, Firbank MJ, et al. Consecutive sessions of transcranial direct current stimulation do not remediate visual hallucinations in Lewy body dementia: A randomised controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2019; 11 (1): 9.
21. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*. 2018; 261: 312–8.
22. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2020; 77 (4): 1483–93.
23. Wu X, Ji G-J, Geng Z, et al. Strengthened theta-burst transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for Alzheimer's disease: An open-label pilot study. *Brain Stimul*. 2020; 13 (2): 484–6.

24. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: A randomized, double-blind study. *J Neural Transm.* 2013; 120 (5): 813–9.
25. Sabbagh M, Sadowsky C, Tousi B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020; 16 (4): 641–50.
26. Nguyen J-P, Suarez A, Kemoun G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin.* 2017; 47 (1): 47–53.
27. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol.* 2012; 259 (1): 83–92.
28. Zhang F, Qin Y, Xie L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2019; 126 (8): 1081–94.
29. Lin Y, Jiang W-J, Shan P-Y, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2019; 398: 184–191.
30. Teselink J, Bawa KK, Koo GK, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev.* 2021; 72: 101499.
31. Majdi A, van Boekholdt L, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022; 27 (4): 2000–9.
32. Vacas SM, Stella F, Loureiro JC, et al. Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2019; 34 (9): 1336–45.
33. Wang X, Mao Z, Yu X. The role of noninvasive brain stimulation for behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020; 41 (5): 1063–74.
34. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 38.
35. Khedr EM, Salama RH, Abdel Hameed M, et al. Therapeutic role of transcranial direct current stimulation in Alzheimer disease patients: Double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019; 33 (5): 384–94.
36. Ferrucci R, Mrakic-Spota S, Gardini S, et al. Behavioral and neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in fronto-temporal dementia. *Front Behav Neurosci.* 2018; 12: 235.
37. Benussi A, Dell'Era V, Cosseddu M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dementia.* 2020; 6 (1): e12033.
38. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, et al. Treatment of primary progressive aphasia by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39 (4): 799–808.
39. Bagattini C, Zanni M, Barocco F, et al. Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment. *Brain Stimul.* 2020; 13 (6): 1655–64.
40. Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: Clinical experience. *J Neural Transm.* 2016; 123 (12): 1449–55.
41. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study. *J Neural Transm.* 2011; 118 (3): 463–71.
42. Wu Y, Xu W, Liu X, et al. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015; 27 (5): 280–8.
43. Zhou X, Wang Y, Lv S, et al. Transcranial magnetic stimulation for sleep disorders in Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, and sham-controlled pilot study. *Neurosci Lett.* 2022; 766: 136337.
44. Jiang W, Wu Z, Wen L, et al. The Efficacy of high- or low-frequency transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Adv Ther.* 2022; 39 (1): 286–95.
45. Wu X, Ji G-J, Geng Z, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul.* 2022; 15 (1): 35–45.

46. Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortés-Sotres JF, et al. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 2018; 11 (3): 625-7.
47. Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74 (12): 1266-74.
48. Kaufman LD, Pratt J, Levine B, et al. Executive deficits detected in mild Alzheimer's disease using the antisaccade task. *Brain Behav.* 2012; 2 (1): 15-21.
49. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9 (Suppl 5): S9-104.e1.
50. Gangemi A, Colombo B, Fabio RA. Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: Two randomized studies. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33 (2): 383-90.
51. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: A practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry.* 2018; 26 (2): 189-92.

Prispelo 7. 7. 2022

Nejc Kastelic¹, Gregor Kavčič², Matevž Bajuk³

Kirurški pristopi do kolčnega sklepa pri vstavitvi totalne endoproteze kolka

Surgical Approaches to the Hip Joint in Total Hip Replacement Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kirurgija kolka, endoproteza kolka, direktni anteriorni pristop, posteriorni pristop, anterolateralni pristop, direktni lateralni pristop

Vstavitev totalne kolčne endoproteze je eden izmed najuspešnejših in najpogostejših ortopedskih kirurških posegov na svetu. Rezultati kirurškega posega so se sčasoma močno izboljšali, k čemur je najbolj pripomogel razvoj modernih kolčnih protez in novih kirurških tehnik. Pri tem so veliko vlogo igrali tudi različni kirurški pristopi do kolčnega sklepa. Za vstavitev kolčne proteze uporabljamo direktni anteriorni, posteriorni, direktni lateralni in anterolateralni pristop. Globalno je še zmeraj najpogostejši posteriorni pristop, ki poteka skozi *m. gluteus maximus* in zunanje rotatorje kolka. Zagotavlja dobro vidljivost in dober dostop do struktur, a predstavlja enega izmed bolj invazivnih pristopov, prav tako pa ga spremlja razmeroma veliko število izpahov proteze kolka. Vedno bolj priljubljen postaja direktni anteriorni pristop, ki poteka v razmiku med *m. sartorius* in *m. tensor fasciae latae*. Je tehnično precej zahteven, a hkrati najmanj invaziven, zato je čas rehabilitacije pri tem pristopu najkrajši, povezan pa je z zelo majhnim številom izpahov po kirurškem posegu. Anterolateralni pristop, ki poteka v razmiku med *m. gluteus medius* in *m. tensor fasciae latae*, predstavlja minimalno invazivni pristop s kratko rehabilitacijo in majhnim številom izpahov po kirurškem posegu, vendar je tako kot direktni anteriorni pristop tehnično zahteven. Direktni lateralni pristop poteka skozi *m. gluteus medius* in zato predstavlja enega bolj invazivnih pristopov. Incidenca izpahov po kirurškem posegu je zelo majhna, možne pa so poškodbe struktur, potrebnih za abdukcijo kolka. Medialni pristop, ki poteka med adduktorji kolka, je minimalno invaziven pristop, ki ga uporabljamo pri posebnih indikacijah.

¹ Nejc Kastelic, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nejckastelic440@gmail.com

² Gregor Kavčič, dr. med., Oddelek za ortopedsko kirurgijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

³ Matevž Bajuk, dr. med., Oddelek za ortopedsko kirurgijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

ABSTRACT

KEY WORDS: arthroplasty, hip replacement, hip prosthesis, anterior approach, posterior approach, anterolateral approach, lateral approach

Total hip arthroplasty is one of the most successful and most commonly performed orthopedic surgeries all over the world. The results of the surgery have improved rapidly over time, most notably due to improved hip prosthesis design and better surgical techniques. Different surgical approaches to the hip joint have also proved crucial in improving the results of the surgery. Today, the anterior, posterior, direct lateral, and anterolateral approaches are the most commonly used. The posterior approach (through the *m. gluteus maximus* and external hip rotator tendons) ensures great visibility and access to the structures and remains the most commonly used globally. It is one of the more invasive approaches, though, followed by long rehabilitation times and relatively high postoperative dislocation rates. The direct anterior approach is gaining in importance and popularity and is the least invasive of the approaches. It takes place in the interval between *m. sartorius* and *m. tensor fasciae latae*. It is one of the most demanding approaches technically, but at the same time the least invasive, and therefore provides the shortest rehabilitation times, and is associated with very low postoperative dislocation rates. The anterolateral approach, which takes place in the interval between *m. tensor fasciae latae* and *m. gluteus medius*, is also one of the least invasive approaches with short rehabilitation times and low postoperative dislocation rates, but, like the anterolateral approach, it is demanding technically. The direct lateral approach (through the *m. gluteus medius*) is one of the more invasive approaches. It has very low postoperative dislocation rates, but it is accompanied by longer rehabilitation times and greater possibility of damage to the abductor structures. The medial approach takes place between the thigh adductors and is reserved for special indications only.

UVOD

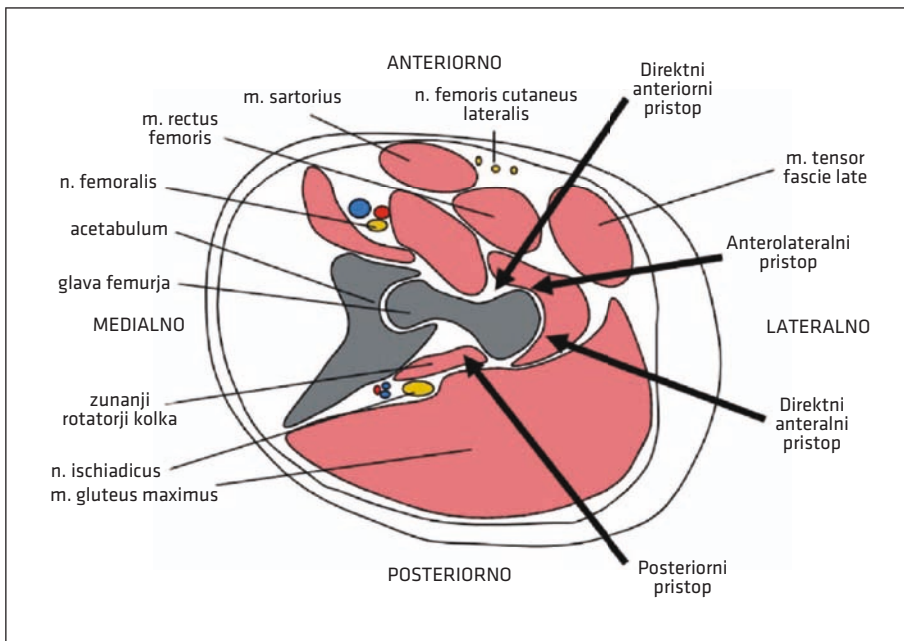
Vstavev totalne endoproteze kolka je v 20. stoletju postala eden izmed najpogostejših in najuspešnejših kirurških posegov v ortopediji (1). Prve moderne kirurške posege je v 50. letih 20. stoletja opravil angleški ortopedski kirurg John Charnley, vendar so bile zaradi slabših lastnosti materialov in oblike protez večinoma manj uspešne (1, 2–3). Z razvojem novejših in boljših obdelav materialov, novim znanjem o biomehaniki umetnega kolčnega sklepa in razvojem kirurških tehnik je vstavev totalne endoproteze kolka postala zelo varen in uspešen kirurški poseg, ki bolnikom močno izboljša kakovost življenja (1, 2–3). Z uveljavljenjem minimalno invazivne kirurgije so se v ortopediji razvili številni kirurški

pristopi do kolčnega sklepa. V svetu se najpogosteje uporabljajo posteriorni, direktni lateralni in direktni anteriorni pristop, manj pogosto pa še anterolateralni in medialni pristop (slika 1) (4, 5).

POSTERIORNI PRISTOP

Posteriorni pristop do kolčnega sklepa je trenutno v svetovnem merilu najpogostejši pristop za vstavev totalne endoproteze kolka (6). Začetki njegove uporabe segajo v 19. stoletje, ko sta ga predstavila E. T. Kocher in B. von Langenbeck, v 50. letih 20. stoletja pa ga je prilagodil A. T. Moore. Pogosto ga imenujemo tudi Moorov pristop ali Southern pristop (5, 7).

Za posteriorni pristop mora bolnik ležati na boku na navadni kirurški mizi. Ko dose-



Slika 1. Shema različnih pristopov do kolčnega sklepa. Direktni anteriorni pristop poteka v razmiku med *m. tensor fascie late* in *m. sartorius*. Anterolateralni pristop poteka v razmiku med *m. tensor fascie late* in *m. gluteus medius*. Direktni lateralni pristop poteka skozi *m. gluteus medius*. Posteriorni pristop poteka skozi *m. gluteus maximus* in zunanje rotatorje kolka. Slika je ustvarjena s programsko opremo BioRender.com.

žemo optimalen položaj za kirurški poseg, ta položaj zavarujemo s štirimi oblazinjenimi držali. Nameščeni morajo biti na pubično simfizo in prsni koš na sprednji strani ter na ravni lopatic in križnice na hrbtne strani.

Kožni rez začnemo približno 5 cm distalno od *trochanter major femoris* (TMF) nad diafizo femurja. Nadaljujemo ga do TMF, kjer zavijemo proti *spina iliaca posterior superior* (slika 2). Plasti kože in podkožnega maščevja sledita *fascia lata*, ki obdaja *m. gluteus maximus*, in *tractus iliotibialis*, ki ju longitudinalno prekinemo. Sledi topo razpiranje *m. gluteus maximus*, dokler si ne prikažemo kratkih zunanjih rotatorjev kolka. Po razpoznavi *m. piriformis* in ostalih zunanjih rotatorjev opravimo tenotomijo zunanjih rotatorjev kolka blizu njihovega narastišča na TMF. Kite zunanjih rotatorjev nato označimo s šivi, ki kasneje omogočijo lažjo rekonstrukcijo. Vseskozi je potrebna

previdnost zaradi bližnjega poteka *n. ischiadicus*, ki se nahaja posteriorno od kratkih zunanjih rotatorjev kolka. Pod zunanji rotatorji leži posteriorni del sklepne kapsule kolka, v katerega zarezemo v obliki črke T. Notranja rotacija, fleksija in addukcija nato omogočijo izpah glave femurja iz acetabuluma, čemur sledi osteotomija vratu femurja z oscilizacijsko žago in odstranitev femoralne glave. Nadaljujemo s preparacijo acetabuluma, za katero je treba najprej zagotoviti ustrezno vidljivost in dostop, kar dosežemo s postavitvijo treh retraktorjev. Iz acetabuluma nato odstranimo labrum in *ligamentum capitis femoris*. V naslednjem koraku s posebnim vrtalnikom pripravimo ležišče za acetabularno čašico, ki jo nato v pravilnem položaju vstavimo v pripravljeno ležišče.

Po vstavitvi acetabularne čašice nogo notranje rotiramo, flectiramo in adduciramo za čim boljšo preglednost in dostop do

proksimalnega dela femurja. Sledi preparacija femoralnega kanala, ki jo opravimo s posebnimi frezami za pripravo ležišča femoralne komponente. Ko dosežemo primerno velikost freze za pripravo femoralnega kanala, lahko s pritrditvijo različnih velikosti poskusnih vratov in glav na frezo preverimo stabilnost in dolžino nog ter tako izberemo najprimernejše velikosti komponent. Ob zadovoljivem rezultatu odstranimo frezo ter vstavimo originalno femoralno komponento in glavo, čemur sledi šivanje posteriorne sklepne kapsule in rekonstrukcija kratkih zunanjih rotatorjev kolka. Nadaljujemo s šivanjem *fascia lata*, *tractus iliotibialis*, podkožnih tkiv in kože (5, 7).

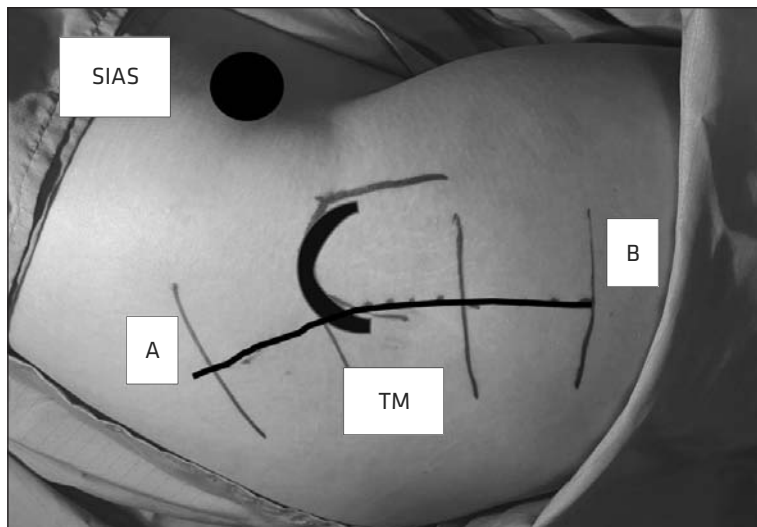
Kot vsak pristop do kolčnega sklepa ima tudi posteriorni pristop številne prednosti in slabosti. Ena izmed glavnih slabosti je invazivnost posega, saj med kirurškim posegom prerežemo tetive kratkih zunanjih rotatorjev kolka. Večja invazivnost prispeva k daljši bolnišnični oskrbi v primerjavi z direktnim anteriornim pristopom, hkrati pa pomeni daljše okrevanje in višjo povprečno stopnjo bolečine po kirurškem pose-

gu po vizualni analogni lestvici (Visual Analogue Scale, VAS) (5,7–8). Druga slabost je večja incidenca izpahov endoproteze kolka, ki znaša 1–5 %, poveča pa se z opustitvijo rekonstrukcije zunanjih rotatorjev kolka. Ob rekonstrukciji sklepne kapsule se stopnja izpahov po kirurškem posegu pri posteriornem pristopu ne razlikuje pomembno od stopnje izpahov pri drugih pristopih (8, 9). Tveganju za poškodbo sta izpostavljena tudi *n. ischiadicus* in *a. glutealis inferior*, saj oba potekata pod *m. piriformis*.

Posteriorni pristop ima tudi številne prednosti, kot so manj strma krivulja učenja, dobra dostopnost in vidljivost struktur med kirurškim posegom ter manj okužb po posegu (7, 10).

DIREKTNI LATERALNI PRISTOP

Direktni lateralni pristop je eden izmed klasičnih in drugi najpogostejši pristop v svetovnem merilu za vstavitve proteze kolka (6, 11). Moderen in še danes priljubljen pristop je leta 1982 opisal K. Hardinge (12). V literaturi ga pogosto imenujejo tudi transglutealni pristop (5).

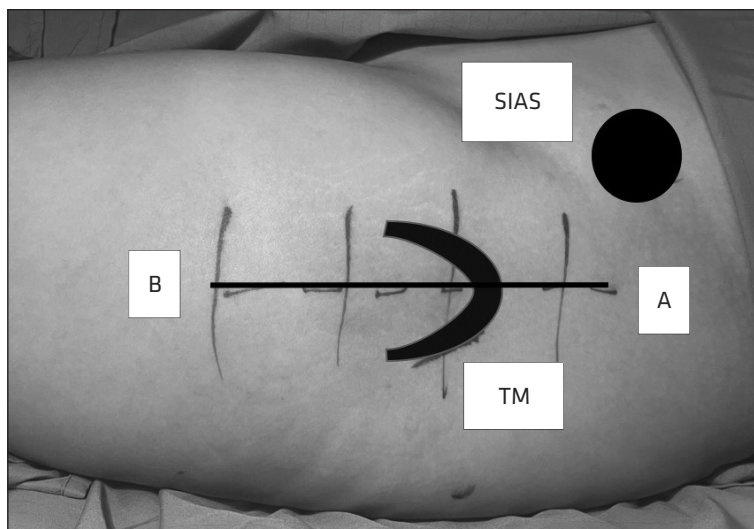


Slika 2. Kožni rez za posteriorni pristop. Rez se začne 5 cm distalno od *trochanter major* (B) in poteka vzporedno s femurjem do *trochanter major* (TM), kjer zavije proti *spina iliaca posterior superior* in se nadaljuje še 6 cm proksimalno (A). SIAS – *spina iliaca anterior superior*, TM – *trochanter major*

Pri direktnem lateralnem pristopu lahko bolnik leži na hrbtu. Kirurški poseg začnemo s kožnim rezom, ki poteka od točke 3–5 cm proksimalno od TMF do točke, ki je približno 5–8 cm distalno od TMF, vseskozi vzporedno s potekom femurja (slika 3). Sledi preparacija podkožnega tkiva do fascije. Nato v liniji med *m. tensor fasciae latae* in *m. gluteus maximus* zarežemo v *fascia lata*, ki jo odmaknemo z retraktorjem. Prikažeta se tetiva in mišica *m. gluteus medius*, ki jo vzporedno z mišičnimi vlakni topo prekinemo na sredini med anteriornim in posteriornim robom mišice. Prekinitvev začnemo ob TMF in jo nadaljujemo 3–5 cm proksimalno. Nadaljujemo s topo prekinitvijo *m. vastus lateralis*, ki jo proksimalno nadaljujemo do začetka prekinitve na *m. gluteus medius*, distalno pa jo nadaljujemo do nastišča *m. vastus lateralis* na *linea aspera*. Z retraktorji nato od femurja odmaknemo anteriorna dela *m. gluteus medius* in *m. vastus lateralis*, kar nam omogoči, da topo razpremo še spodaj ležeči *m. gluteus minimus* in nato v smeri poteka prekinitve mišice zarežemo v sklepno kapsulo. Anteriorni

del *m. gluteus medius* in *m. gluteus minimus* ter anteriorni del sklepne kapsule in *m. vastus lateralis* nato z retraktorjem dvignemo od vratu femurja. Ko odstranimo labrum in postane viden inferiorni del vratu femurja, sledi izpah glave femurja s trakcijo, zunanjo rotacijo in addukcijo. Ko je glava femurja izpahnjena iz acetabuluma, opravimo osteotomijo vratu femurja ter odstranimo glavo femurja. S pomočjo retraktorjev nato zagotovimo optimalno vidljivost in dostop do acetabuluma, iz katerega nato odstranimo še preostanek labruma in *ligamentum capitis femoris*. S posebnim vrtalnikom nato pripravimo ležišče za acetabularno čašico in jo v pravilnem položaju vstavimo v acetabulum.

Po vstavitvi acetabularne čašice nogo namestimo v položaj zunanje rotacije in maksimalne addukcije z 90-stopinjsko fleksijo v kolenu z namenom prikaza vstopa v femoralni kanal. Sledi postavitvev retraktorjev na medialno stran femurja ter posteriorno od TMF, kar nam zagotovi primeren dostop za vstavitvev frez za pripravo ležišča za femoralno komponento. Ko dosežemo



Slika 3. Kožni rez pri direktnem lateralnem pristopu. Rez poteka od točke 3–5 cm proksimalno od *trochanter major* (A) do točke 5–8 cm distalno od *trochanter major* (B), vseskozi vzporedno s femurjem. SIAS – *spina iliaca anterior superior*, TM – *trochanter major*.

zadovoljivo velikost freze, nanjo pritrdimo različne velikosti poskusnih vratov in glav ter tako preverimo stabilnost in dolžino noge. Ob zadovoljivem rezultatu odstranimo frezo in vstavimo originalno femoralno komponento in glavo primernih velikosti. *M. gluteus medius* in *m. gluteus minimus* ter anteriorni del *m. vastus lateralis* ob zaključku kirurškega posega anatomsko rekonstruiramo. Na koncu zašijemo *fascia lata* in *tractus iliotibialis* ter podkožno tkivo in kožo (5, 7).

Ena izmed prednosti direktnega lateralnega pristopa je nizka stopnja izpahov po kirurškem posegu. Poročana incidenca je 0,4–0,55 %, kar je v primerjavi s posteriornim pristopom zelo dober rezultat (13, 14). Prednosti direktnega lateralnega pristopa sta tudi dobra vidljivost in olajšan prikaz struktur (5, 7).

Glavna slabost direktnega lateralnega pristopa je slabše delovanje struktur, potrebnih za abdukcijo kolka, po kirurškem posegu. Pojavi se pri 4–20 % bolnikov po opravljenem posegu in povzroča šibkost abduktornih mišic, lahko pa tudi Trendelenburgov znak, šepanje in peritrohanterno bolečino. Šibkost abduktorjev kolka povzročajo (13, 15–19):

- slaba rekonstrukcija tetiv,
- kronična degeneracija tetive *m. gluteus medius* ali
- nepopravljive poškodbe tetiv ali *n. gluteus superior* (ki poteka med *m. gluteus medius* in *m. gluteus minimus*), povzročene med kirurškim posegom.

DIREKTNI ANTERIORNI PRISTOP

Direktni anteriorni pristop je prvič opisal M. N. Smith-Petersen v 40. letih 20. stoletja. V zadnjem času postaja vse bolj priljubljen, saj sodi med najmanj invazivne kolčne pristope. Poteka v razmiku med *m. tensor fasciae latae* in *m. sartorius* (5, 7, 20). Lahko ga izvedemo na navadni kirurški mizi ali pa na traksijski mizi leže na hrbtu.

Rez začnemo 2 cm lateralno in 2 cm distalno od *spina iliaca anterior superior* in poteka vzporedno s femurjem. Dolžina kožnega reza je 10–15 cm (slika 4), nato prekinemo podkožno tkivo do *m. tensor fasciae latae*. V tem področju se nahaja tudi *n. cutaneus femoris lateralis*. Ko si prikažemo fascijo, ki ovija *m. tensor fasciae latae*, v fascijo longitudinalno zarežemo, čemur sledi topo razmikanje mišic. Lateralno je *m. tensor fasciae latae*, medialno pa sta *m. sartorius* in *m. rectus femoris*. Retraktorja nato namestimo superiorno in inferiorno na vrat femurja ter v naslednjem koraku opravimo koagulacijo vej *a. circumflexa femoris*. Tretji retraktor namestimo na anteriorno steno acetabuluma, nato pa v obliki črke H zarežemo v sklepno kapsulo ter odstranimo anteriorno polovico in superiorni del sklepane kapsule. Ob zadostni vidljivosti in dobrem dostopu opravimo osteotomijo vratu femurja in odstranimo glavo femurja. Po odstranitvi glave femurja iz acetabuluma odstranimo še labrum in *ligamentum capitis femoris* ter pripravimo ležišče za acetabularno komponento proteze s posebnim vrtalnikom, nato pa v pravilnem položaju v ležišče vstavimo še acetabularno čašico.

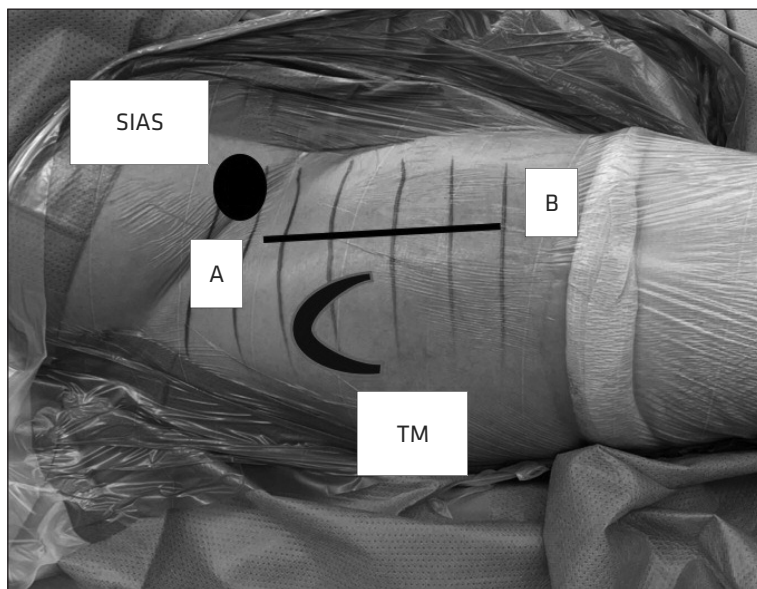
Po vstavitvi acetabularne čašice sledi preparacija femurja, ki je pri anteriornem pristopu najzahtevnejši del kirurškega posega. Za primerno vidljivost in dostop do femurja je nogo treba namestiti v položaj štirice (angl. *figure of four*). Noga je v 20–30-stopinjski addukciji, hkrati pa izvajamo zunanjo rotacijo femurja (tako da nogo, na kateri izvajamo poseg, z delno flektiranim kolenom položimo pod drugo nogo). Prvi retraktor namestimo posteriorno na TMF, drugi pa na medialno stran femurja. Ko dosežemo zeleni položaj, začnemo s sproščanjem posterioorne kapsule, da bi dosegli dvig femurja s prvim retraktorjem. Ob pravilnem položaju je femoralni kanal dvignjen dovolj, da vanj lahko vstavimo posebno frezo za preparacijo ležišča femoralne komponente. Ob nezadostnem dvigu femurja

obstaja možnost zloma TMF. Ko dosežemo ustrezno velikost freze, nanjo pritrdimo različne velikosti poskusnih vratov in glav in z njimi preverimo stabilnost in dolžino nog ter izberemo najprimernejše velikosti komponent. Ob zadovoljivem rezultatu nato odstranimo frezo in vstavimo originalno femoralno komponento ter glavo ter rano stopenjsko zapremo. Najprej zašijemo fascijo *m. tensor fasciae latae*, nato pa še podkožje in kožo (20).

Ena izmed prednosti direktnega anteriornega pristopa je nizka stopnja izpahov kolka po posegu, ki znaša 0,6–1,5 %, kar je primerljivo s stopnjo izpahov po direktnem lateralnem pristopu in manj kot pri posteriornem pristopu (21–23). Prednost pristopa je tudi relativno majhna invazivnost, saj poteka v anatomskemu razmiku med *m. tensor fasciae latae* in *m. sartorius* in večinoma ne zahteva prekinjanja mišic. Bolniki imajo po opravljenem anteriornem pristopu v primerjavi z drugimi tudi krajši čas rehabilitacije in po šestih tednih od kirurškega pose-

ga kažejo boljše rezultate pri vprašalnikih, kot sta Harrisov točkovnik za kolk (Harris Hip Score, HSS) in indeks osteoartritisa univerz Zahodnega Ontaria in McMaster (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, WOMAC), ki se uporabljata za oceno funkcionalnosti sklepa in kvalitete življenja po kirurškem posegu. Razlike po dveh letih od posega izginejo (23–28).

Ena izmed slabosti anteriornega pristopa je strma krivulja učenja, zaradi težje dostopnosti tkiv in slabše vidljivosti med celotnim kirurškim posegom. Zaradi tehnične zahtevnosti kirurškega posega obstaja na začetku krivulje učenja večja možnost zlomov med posegom (intraoperacijski zlomi), predvsem TMF, a se ta z izurjenostjo kirurga izenači z drugimi pristopi (20). Pri anteriornem pristopu je mogoča tudi poškodba *n. cutaneus femoris lateralis*, ki se zgodi v 15–80 % kirurških posegov in lahko vodi v slabšo povrhnjo občutljivost na lateralnem delu stegna, redko pa se pojavijo parestezije in področne bolečine (29, 30).



Slika 4. Kožni rez pri direktnem anteriornem pristopu. Rez se začne 2 cm lateralno in distalno od *spina iliaca anterior superior* (A) in poteka vzporedno s femurjem 10–15 cm (B). SIAS – *spina iliaca anterior superior*, TM – *trochanter major*.

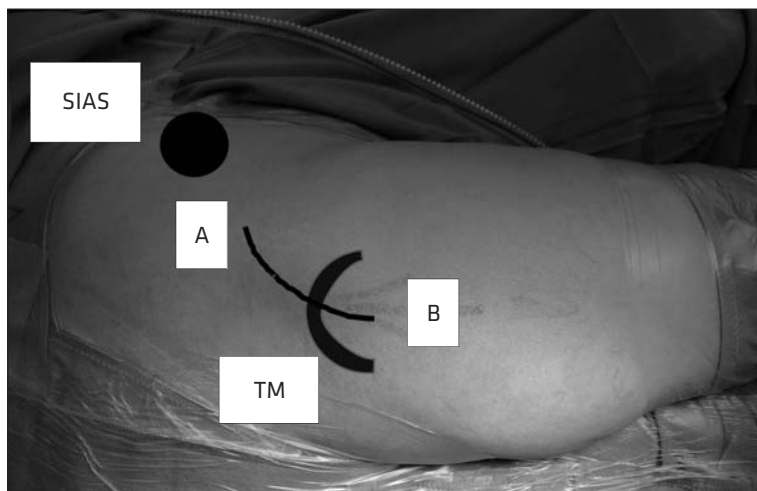
ANTEROLATERALNI PRISTOP

Anterolateralni pristop do kolčnega sklepa je prvi opisal britanski kirurg R. Watson-Jones že leta 1936. Sčasoma se je razvil minimalno invazivni anterolateralni pristop, ki je danes globalno gledano eden izmed manj pogostih pristopov za vstavitve kolčne proteze, vendar zaradi svoje minimalne invazivnosti v zadnjih letih postaja bolj priljubljen. Pristop poteka v razmiku med *m. gluteus medius* in *m. tensor fasciae latae*. Izvedemo ga ob ležanju bolnika na boku ali pa na hrbtu, slednje je v zadnjem času pogostejše (31).

Rez začnemo 2–3 cm posteriorno in distalno od *spina illiaca anterior superior* in nadaljujemo proti TMF, kjer ga ob začetku femoralne diafize končamo (slika 5). Rez poglobimo skozi plast podkožnega maščevja in *fascia lata*, vzporedno s kožnim rezom. Nato razmaknemo *m. tensor fasciae latae* in *m. gluteus medius*, dokler se ne razkrije sklepna kapsula. Retraktorje postavimo na anteriorno steno acetabuluma in na posteriorno ter anteriorno stran vratu femurja. Nadaljujemo s hemostazo vej *a. circumflexa femoris lateralis* in čiščenjem mehkih tkiv za

čim boljšo vidljivost in dober dostop do sklepne kapsule, nato v obliki črke H izrežemo anteriorno sklepno kapsulo. Ko dosežemo zadovoljivo vidljivost in dostop do femoralnega vratu in glave, opravimo dve vzporedni osteotomiji femoralnega vratu in odstranimo vmesni del kosti. V nadaljevanju odstranimo glavo femurja in z naslednjim korakom sprostimo sklepno kapsulo in *ligamentum iliofemorale* do posteriozne sklepne kapsule (za ta korak je potrebna namestitve noge v rahlo addukcijo). Acetabulum je v tej fazi dostopen in dobro viden, kar omogoči odstranitev labruma in *ligamentum capitis femoris* ter pripravo ležišča acetabularne čašice s posebnim vrtalnikom in vstavitve acetabularne čašice v pravilnem položaju.

Vstavitvi acetabularne čašice sledi preparacija femurja. Nogo, na kateri izvajamo poseg, postavimo v položaj rahle fleksije, addukcije in zunanje rotacije s kolenom, flektiranim do 90 stopinj. Sprva sprostimo ostanke superiorne sklepne kapsule, čemur sledi umik *m. gluteus medius* in *m. gluteus minimus* z retraktorjem. Postavimo ga lateralno na TMF, dokler ne dosežemo ustrež-



Slika 5. Kožni rez za anterolateralni pristop. Rez se začne 2–3 cm posteriorno in distalno od *spina illiaca anterior superior* (A) in se nadaljuje proti *trochanter major* (TM), kjer zavije vzporedno s femurjem in se ob začetku femoralne diafize konča (B). SIAS – *spina illiaca anterior superior*, TM – *trochanter major*.

nega dostopa in vidljivosti osteotomiranega vratu femurja. S posebnimi frezami, ki zavarujejo anteriorni fascikel *m. gluteus medius*, opravimo preparacijo femoralnega kanala in ob dosegu primerne velikosti freze z različnimi velikostmi poskusnih vratov in glav preverimo stabilnost in dolžino nog. Ob zadovoljivem rezultatu odstranimo frezo in vstavimo originalno femoralno komponento in glavo. Nato rano stopenjsko zapremo, pri čemer najprej zašijemo *fascia lata*, nato podkožno tkivo in nazadnje kožo (31).

Prednost anterolateralnega pristopa je nizka incidenca izpahov po posegu, ki je primerljiva z incidenco izpahov pri direktnem lateralnem in anteriornem pristopu. Nizka incidenca izpahov po posegu je značilna za anteriorne pristope (kot sta anterolateralni in direktni anteriorni pristop), saj se pri njih ohranijo statični stabilizatorji kolka (posteriorna sklepna kapsula). Prav tako minimalna invazivnost anterolateralnega pristopa pomeni krajši čas bolnišnične oskrbe, kasneje pa hitrejšo rehabilitacijo in okrevanje. Tudi pogostost poškodbe *n. gluteus superior* je pri anterolateralnem pristopu manjša kot pri direktnem lateralnem, bolniki pa imajo posledično manj težav s hojo (22, 31–35).

Ena izmed slabosti anterolateralnega pristopa je razmeroma pogost zlom TMF. Raziskave navajajo, da se pojavi pri do 0,5% primerov, odstotek pa se zmanjša z izurjenostjo kirurga. Pristop je tehnično zahteven, pri čemer največjo težavo predstavlja dostop do femurja, ki ga otežuje *m. gluteus medius*. Slabost pristopa pa predstavlja tudi bližina abduktornih mišic in kit ter *n. gluteus superior*, kar poveča možnost za njihove poškodbe, ki vodijo v težave s hojo po kirurškem posegu (31).

MEDIALNI PRISTOP

Medialni pristop do kolčnega sklepa je prvi opisal K. Ludloff že leta 1908. Zaradi tehnične zahtevnosti, omejene vidljivosti in

slabšega dostopa do struktur se medialni pristop uporablja razmeroma redko. Z medialnim minimalno invazivnim pristopom lahko dostopamo do:

- *trochanter minor femoris*,
- kite *m. psoas*,
- inferiornih delov femoralnega vratu in glave ter
- anteriorne stene acetabuluma in labruma.

Uporablja se predvsem za zdravljenje benignih tumorjev, intraartikularnega kirurškega posega (kot sta resekcija osteofitov in šivanje labruma) ter rekonstrukcije in sprostitve kite *m. psoas* (4).

Bolnik sprva leži na hrbtu z nogo v položaju fleksije, abdukcije in zunanje rotacije. Rez začnemo v intertriginozni regiji in sledimo *m. adductor longus* približno 6 cm. Nadaljujemo z rezom v aponevrozo *m. adductor longus* in topim razpiranjem ter razmikanjem vseh adduktorjev kolka. Po uspešnem razmiku adduktorjev postavimo retraktor na *trochanter minor femoris*, kar nam omogoči dostop do *trochanter minor* in kite *m. psoas*. Za dostop do kapsule in kolčnega sklepa moramo retraktor premakniti tako, da odmakne tudi kito *m. psoas* lateralno in nam s tem omogoči dostop do sklepne kapsule in sklepa. Drugi retraktor postavimo na anterosuperiorno steno acetabuluma za boljšo vidljivost in dostop do sklepa. Sledi vrez v kapsulo v obliki črke H in namestitvev retraktorjev intraartikularno. Postavimo jih na superiorno in inferiorno stran vratu femurja, medialno pa na anteriorno steno acetabuluma. Ko je sklep odprt in dostopen, opravimo načrtovan poseg. Rano nato zapremo, pri čemer je pomembno šivanje sklepne kapsule in aponevroze *m. adductor longus*. Kirurški poseg zaključimo s šivanjem podkožnega tkiva in kože (4).

Zaradi omejenih indikacij je medialni pristop redko uporabljen. Ker poteka v medživčnih in medmišičnih razmikih, je minimalno invaziven in ob pravilni izvedbi

predstavlja (za popravo zgoraj omenjenih patologij) varen pristop do kolčnega sklepa. V bližini območja pristopa so sicer številne pomembne strukture, kot so *n. obturatorius anterior*, *n. obturatorius posterior* in *a. pudenda interna*. Prekinitev katere od omenjenih struktur povzroča hude težave, zato je kljub relativni varnosti pri uporabi tega pristopa potrebna velika pazljivost (4).

PRIMERJAVA KIRURŠKIH PRISTOPOV DO KOLČNEGA SKLEPA

Med opisanimi kirurškimi pristopi do kolčnega sklepa lahko opazimo veliko podob-

nosti in razlik, ki začnejo nastajati že pri položaju bolnika za kirurški poseg, predvsem pa nastanejo zaradi različnih potekov skozi različne anatomske strukture (slika 1). Med najbolj invazivnimi je posteriorni pristop skozi *m. gluteus maximus* in zunanje rotatorje kolka, vendar pa je ta pristop zaradi svoje manjše tehnične zahtevnosti še vedno najpogosteje uporabljen pristop na svetu (6). Posteriorni pristop se od drugih razlikuje tudi po položaju bolnika za kirurški poseg, saj ta leži na boku. Nekoliko manj invaziven pristop je direktni lateralni pristop, pri katerem do sklepa dostopamo skozi *m. gluteus medius*. Največja prednost

Tabela 1. Prednosti in slabosti različnih pristopov do kolčnega sklepa.

Pristop	Prednosti	Slabosti
Posteriorni	<ul style="list-style-type: none"> • tehnično manj zahteven pristop (manj strma krivulja učenja), • dobra dostopnost tkiv in dobra vidljivost med kirurškim posegom, • možnost težjih revizij (ponovni kirurški posegi), • izognitev prekinitvi abduktorjev kolka. 	<ul style="list-style-type: none"> • večja stopnja izpahov po posegu, • prekinitev kratkih zunanjih rotatorjev kolka, • daljši čas bolnišnične oskrbe in okrevanja, • več bolečin po kirurškem posegu, • možnost pareze <i>n. ischiadicus</i>.
Direktni lateralni	<ul style="list-style-type: none"> • nizka incidenca izpahov po posegu, • dobra dostopnost in dober prikaz struktur med kirurškim posegom, • kratka krivulja učenja, • možnost podaljšave reza za širši pristop. 	<ul style="list-style-type: none"> • invazivnost zaradi potrebne prekinitve mišic, • slabše delovanje abduktornega aparata kolka po posegu, • možnost pareze <i>n. gluteus superior</i>.
Direktni anteriorni	<ul style="list-style-type: none"> • nizka incidenca izpahov po posegu, • ohranitev abduktorjev kolka, • minimalna invazivnost zaradi medmišičnega razmika med <i>m. tensor fasciae latae</i> in <i>m. sartorius</i>, • manj bolečin po posegu, • krajši čas bolnišnične oskrbe in okrevanja. 	<ul style="list-style-type: none"> • strma krivulja učenja, • tehnična zahtevnost, • večja možnost zlomov med posegom, • možnost poškodb <i>n. femoralis cutaneus lateralis</i>.
Anterolateralni	<ul style="list-style-type: none"> • nizka stopnja izpahov po posegu, minimalna invazivnost zaradi medmišičnega razmika med <i>m. tensor fasciae latae</i> in <i>m. gluteus medius</i>, • manj bolečin po posegu, • krajši čas bolnišnične oskrbe in okrevanja. 	<ul style="list-style-type: none"> • strma krivulja učenja, • tehnična zahtevnost, • večja možnost zlomov med posegom, • možnost poškodb abduktornega aparata kolka.
Medialni	<ul style="list-style-type: none"> • minimalna invazivnost zaradi medmišičnega razmika med adduktorji kolka. 	<ul style="list-style-type: none"> • omejene indikacije, • slaba vidljivost in omejen dostop do struktur, • možnost poškodb <i>n. obturatorius anterior</i> in <i>a. pudenda interna</i>.

tega pristopa je majhna poročana incidenca izpahov kolka po kirurškem posegu, vendar pa pristop predstavlja nevarnost za strukturo, pomembne za abdukcijo kolka, katerih poškodba lahko vodi v težave s hojo po posegu (13, 17). Direktni anteriorni pristop je pristop, ki trenutno najhitreje pridobiva priljubljenost. Zanj je značilna minimalna invazivnost in pristop med *m. tensor fasciae latae* in *m. sartorius*. Zaradi svoje minimalne invazivnosti ima odlične zgodnje rezultate in manj bolečine po posegu v primerjavi s posteriornim pristopom, predstavlja pa enega izmed tehnično zahtevnejših pristopov (28). Tudi anterolateralni pristop je minimalno invaziven pristop z dobrimi zgodnjimi rezultati in malo bolečine po VAS, vendar predstavlja tveganje za poškodbe struktur, pomembnih za abdukcijo kolka. Medialni pristop uporabljamo redko, le ob posebnih indikacijah.

Vsak pristop ima svoje prednosti in slabosti (tabela 1), na podlagi teh lastnosti pa je težko katerega izmed pristopov označiti kot najboljšega. Še vedno namreč velja, da je izbira pristopa deloma odvisna od bolnika, predvsem pa od kirurga, ki poseg izvaja (5, 7).

ZAKLJUČEK

Pristopi do kolčnega sklepa so med najpogostejše izvedenimi kirurškimi posegi v ortopediji na svetu, zato se vseskozi razvijajo (1–3). Od začetkov v zgodnjem 20. stoletju do danes je kirurška tehnika močno napredovala. Danes tako poznamo številne pristope do kolčnega sklepa, ki se med seboj razlikujejo po anatomskih značilnostih in indikacijah za poseg, vsak pa ima tudi svoje prednosti in slabosti. Kirurška tehnika teži k čim manjši invazivnosti, manjši incidenci zapletov in hitrejši rehabilitaciji. Prednosti minimalne invazivnosti so manj prekinitev mehkih struktur v okolici kolka, manj bolečine, hitrejšo okrevanje in krajši čas bolnišnične oskrbe. Po drugi strani slabosti minimalno invazivnih pristopov predstavljajo slabšo vidljivost med kirurškim posegom, daljši časi kirurškega posega, daljše krivulje učenja in možnost zlomov ter poškodb živčnih struktur. Izbira pristopa je najbolj odvisna od kirurgovih želja in izkušenj, saj še velja, da je najboljša izbira dobro obvladan pristop s strani izkušenega kirurga.

LITERATURA

1. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: Total hip replacement. *The Lancet*. 2007; 370 (9597): 1508-19.
2. Bota NC, Nistor DV, Caterev S, et al. Historical overview of hip arthroplasty: From humble beginnings to a high-tech future. *Orthop Rev (Pavia)*. 2021; 13 (1): 8773.
3. Shon WY, Park BY, Rajsankar RN, et al. Total hip arthroplasty: Past, present, and future. What has been achieved? *Hip Pelvis*. 2019; 31 (4): 179-89.
4. Chiron P, Murgier J, Cavaignac E, et al. Minimally invasive medial hip approach. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014; 100 (6): 687-9.
5. Moretti VM, Post ZD. Surgical approaches for total hip arthroplasty. *Indian J Orthop*. 2017; 51 (4): 368-76.
6. Chechik O, Khashan M, Lador R, Salai M, Amar E. Surgical approach and prosthesis fixation in hip arthroplasty world wide. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013; 133: 1595-600.
7. Petis S, Howard JL, Lanting BL, et al. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: Anatomy, technique and clinical outcomes. *Can J Surg*. 2015; 58 (2): 128-39.
8. Martusiewicz A, Delagrammaticas D, Harold RE, et al. Anterior versus posterior approach total hip arthroplasty: Patient-reported and functional outcomes in the early postoperative period. *Hip Int*. 2020; 30 (6): 695-702.
9. Kwon MS, Kuskowski M, Mulhall KJ, et al. Does surgical approach affect total hip arthroplasty dislocation rates? *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 447: 34-8.
10. den Hartog YM, Mathijssen NM, Vehmeijer SB. The less invasive anterior approach for total hip arthroplasty: A comparison to other approaches and an evaluation of the learning curve - a systematic review. *Hip Int*. 2016; 26 (2): 105-20.
11. Hardinge K. The direct lateral approach to the hip. *J Bone Joint Sur Br*. 1982; 64-B (1): 17-9.
12. Chechik O, Khashan M, Lador R, et al. Surgical approach and prosthesis fixation in hip arthroplasty world wide. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013; 133 (11): 1595-600.
13. Masonis JL, Bourne RB. Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; (405): 46-53.
14. Demos HA, Rorabeck CH, Bourne RB, et al. Instability in primary total hip arthroplasty with the direct lateral approach. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; (393): 168-80.
15. Lachiewicz PF. Abductor tendon tears of the hip: Evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19 (7): 385-91.
16. Valente G, Taddei F, Jonkers I. Influence of weak hip abductor muscles on joint contact forces during normal walking: Probabilistic modeling analysis. *J Biomech*. 2013; 46 (13): 2186-93.
17. Miozzari HH, Dora C, Clark JM, et al. Late repair of abductor avulsion after the transgluteal approach for hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25 (3): 450-7.
18. Howell GE, Biggs RE, Bourne RB. Prevalence of abductor mechanism tears of the hips in patients with osteoarthritis. *J Arthroplasty*. 2001; 16 (1): 121-3.
19. Siebenrock KA, Rösler KM, Gonzalez E, Ganz R. Intraoperative electromyography of the superior gluteal nerve during lateral approach to the hip for arthroplasty: A prospective study of 12 patients. *J Arthroplasty*. 2000; 15 (7): 867-70.
20. Kavčič G, Krištof Mirt P, Tumpej J, et al. The direct anterior approach for total hip arthroplasty without specific table: Surgical approach and our seven years of experience. *R Arth Bone Study*. 2019; 1 (4).
21. Sariali E, Leonard P, Mamoudy P. Dislocation after total hip arthroplasty using Hueter anterior approach. *J Arthroplasty*. 2008; 23 (2): 266-72.
22. Sig Siguier T, Siguier M, Brumpt B. Mini-incision anterior approach does not increase dislocation rate: A study of 1037 total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 426: 164-73.
23. Matta JM, Shahrardar C, Ferguson T. Single-incision anterior approach for total hip arthroplasty on an orthopaedic table. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 441: 115-24.
24. Alecci V, Valente M, Crucil M, et al. Comparison of primary total hip replacements performed with a direct anterior approach versus the standard lateral approach: Perioperative findings. *J Orthop Traumatol*. 2011; 12 (3): 123-9.
25. Restrepo C, Parvizi J, Pour AE, et al. Prospective randomized study of two surgical approaches for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25 (5): 671-9.

26. Goebel S, Steinert AF, Schillinger J, et al. Reduced postoperative pain in total hip arthroplasty after minimal-invasive anterior approach. *Int Orthop*. 2012; 36 (3): 491–8.
27. Post ZD, Orozco F, Diaz-Ledezma C, et al. Direct anterior approach for total hip arthroplasty: Indications, technique, and results. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22 (9): 595–603.
28. Christensen CP, Jacobs CA. Comparison of patient function during the first six weeks after direct anterior or posterior total hip arthroplasty (THA): A Randomized Study. *The Journal of Arthroplasty*. 2015;30(9):94-7.
29. Goulding K, Beaulé PE, Kim PR, et al. Incidence of lateral femoral cutaneous nerve neuropraxia after anterior approach hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468 (9): 2397–404.
30. Bhargava T, Goytia RN, Jones LC, et al. Lateral femoral cutaneous nerve impairment after direct anterior approach for total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2010; 33 (7): 472.
31. Henky P. The anterolateral Watson Jones approach in total hip replacement in the supine position. *Interact Surg*. 2007; 2 (3-4): 138–43.
32. Debi R, Bar-Ziv Y, Efrati S, et al. Does minimal invasive THR surgery using the anterolateral approach is the way to go? *Osteo Cart*. 2006; 14: 198.
33. Bertin KC, Röttinger H. Anterolateral mini-incision hip replacement surgery: A modified Watson-Jones approach. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 429: 248–55.
34. Eksioglu F, Uslu M, Gudemez E, et al. Reliability of the safe area for the superior gluteal nerve. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 412: 111–6.
35. Berger RA, Jacobs JJ, Meneghini RM, et al. Rapid rehabilitation and recovery with minimally invasive total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 429: 239–47.

Prispelo: 23. 11. 2022

Mark Jovanović¹, Gregor Poglajen²

Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo

Novel Pathophysiological Aspects of Heart Failure Among Patients with Takotsubo Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stresna kardiomiopatija, kateholamini, živčni sistem, koronarna mikrocirkulacija, sistemsko vnetje, genetika

Sindrom takotsubo je vrsta akutnega srčnega popuščanja neishemičnega izvora, ki se kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata, največkrat kot apikalna diskinezija, in z relativno hitrim okrevanjem krčljivosti srčne mišice. V zadnjem desetletju je k spremembam v terminologiji in izdelavi novih diagnostičnih meril sindroma pomembno prispevala nadgradnja v razumevanju patofizioloških mehanizmov te bolezni. Poleg teorije o toksičnem učinku kateholaminov in o vplivu pomanjkanja estrogena na srčno mišico so raziskovalci nedavno skušali pojasniti nastanek in potek sindroma z novejšimi hipotezami, ki vključujejo okvaro koronarne mikrocirkulacije, čezmerno delovanje simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, motnje v energetski presnovi na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja, trajno sistemsko vnetje ter genetske oz. epigenetske dejavnike. Ti utegnejo predstavljati tudi pomembno izhodišče za nadaljnje raziskovalno delo in razvoj specifičnega zdravljenja te bolezni, vključno z uporabo metod molekularne medicine in genske tehnologije. Avtorja prispevka želiva predstaviti najnovejša spoznanja patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo.

ABSTRACT

KEY WORDS: stress cardiomyopathy, catecholamines, nervous system, coronary microcirculation, systemic inflammation, genetics

Takotsubo syndrome presents a transient non-ischemic acute heart failure with a typical dyskinetic pattern (predominantly apical dyskinesia) of the left ventricle and relatively fast myocardial contractility recovery. In the last decade, the recognition of novel pathophysiological mechanisms underlying the genesis and course of the Takotsubo

¹ Mark Jovanović, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

² Izr. prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katetra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

syndrome has led to changes in nomenclature and the diagnostic-therapeutic management of Takotsubo patients. The first theories about the pathogenesis of this medical condition have supported the idea of the toxic effect catecholamine and estrogen deficiency has on the myocardium. However, novel pathophysiological aspects of heart failure among Takotsubo patients have provided new insights into the genesis and course of disease, including microvascular dysfunction, excessive activation of the autonomic (sympathetic) nervous system, abnormalities in cardiomyocyte and coronary endothelial cell energy metabolism, persistent systemic inflammation, and the influence of genetic or epigenetic factors. Therefore, understanding novel pathophysiological pathways in this syndrome may lead to the development of new specific treatment approaches to Takotsubo patients, involving molecular medicine and gene technology. The following article presents novel pathophysiological aspects of heart failure among patients with Takotsubo syndrome.

UVOD

Sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*, TTS), ki ga označujemo tudi s terminom stresna kardiomiopatija oz. sindrom zlomljenega srca, predstavlja vrsto akutnega srčnega popuščanja neishemičnega izvora (okvare krčljivosti srčne mišice ne pojasni hemodinamsko pomembna zožitev epikardialne koronarne arterije), ki se kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata (najpogosteje kot okvara krčljivosti konice levega prekata z bočenjem navzven v sistoli, kar imenujemo apikalna diskinezija) in s sorazmerno hitrim okrevaljem krčljivosti srčne mišice (1). Pogosto je povezan s psihičnim ali fizičnim stresnim dogodkom (npr. izguba bližnjega, poškodba, operacija itd.). Podskupino bolnikov s TTS, ki se kaže s klinično sliko akutnega koronarnega sindroma, večinoma predstavljajo ženske v postmenopavznem obdobju (2, 3). Pri bolnikih s TTS, ki se kaže brez simptomov in znakov akutnega koronarnega sindroma, pa je delež moških in žensk primerljiv. Zaradi neznačilne klinične slike in zato pomanjkanja indikacij za koronarno angiografijo z ventrikulografijo (zlati standard pri diagnostični obravnavi TTS) je prevalenca bolnikov s TTS brez klinične slike akutnega koronarnega sindroma najverjetneje podcenjena (3). Hipoteze o nizki prevalenci sindroma in ugodnem poteku

bolezni so nedavno izzvali izsledki novejših raziskav, ki so predstavljali izhodišče za spremembo terminologije TTS in izdelavo novih algoritmov v diagnostiki ter zdravljenju bolnikov (4–7). Temu je sledila večja prepoznavna TTS pri bolnikih brez jasnega sprožilnega stresnega dogodka, pri bolnikih s pridruženo nevrološko okvaro in pri kritično bolnih v enotah intenzivne terapije. Izkazalo se je tudi, da je preživetje bolnikov s TTS zaradi fizičnega stresnega dogodka manj ugodno v primerjavi s TTS, nastalim zaradi psihičnega stresnega dogodka, ter primerljivo s preživetjem bolnikov z akutnim koronarnim sindromom. Poleg tega se pri pomembnem deležu bolnikov po akutni fazi TTS lahko razvije tudi kronično srčno popuščanje (8). Opisani novi izsledki raziskav terjajo dolgoročno spremljanje bolnikov s TTS in predvsem nove pristope k diagnostiki in zdravljenju.

Poleg sprememb v terminologiji in diagnostiki sindroma TTS utegnejo nova dognanja pri razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri TTS predstavljati tudi pomembno izhodišče za razvoj specifičnega zdravljenja te bolezni.

V prispevku želiva avtorja predstaviti najnovejša spoznanja s področja patofiziologije TTS, ki bi utegnili prispevati k učinkovitejšemu zdravljenju in izboljšani obravnavi bolnikov s TTS.

TEORIJE O NASTANKU IN POTEKU SINDROMA TAKOTSUBO

Kljub številnim teorijam natančen patofiziološki mehanizem nastanka TTS, zlasti pa njegovega okrevanja, ni v celoti jasen (9).

Z dokazi najbolj podprti hipotezi o nastanku sindroma TTS temeljita na (10–13):

- toksičnem učinku kateholaminov na srčnomišične celice in
- toksičnem učinku kateholaminov na endotelne celice koronarne mikrocirkulacije.

Z dokazi šibkeje podprte teorije o nastanku TTS vključujejo vlogo pomanjkanja estrogena, krč epikardialnih koronarnih arterij in prehodno motnjo prekrvavitve srčne mišice s spontano ponovno vzpostavitvijo krvnega obtoka (14–17).

Poleg tega so se v zadnjem desetletju razvili tudi novi pogledi na patofiziologijo sindroma TTS, ki vključujejo (18–21):

- čezmerno delovanje simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema,
- motnje v energetski presnovi na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja,
- trajno sistemsko vnetje zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na antigene srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja in
- vpliv genetskih in epigenetskih dejavnikov na nastanek in klinični potek sindroma TTS.

V nadaljevanju prispevka bomo natančneje predstavili možno vlogo omenjenih mehanizmov v patofiziologiji TTS.

Vloga presežka kateholaminov in drugih stresnih hormonov v patofiziologiji sindroma takotsubo

Fiziološki odziv na stres

Sprožilni stresni dogodek prek senzoričnih živčnih vlaken in možganskih struktur v limbicnem sistemu (hipokampus, amigdala, cingulatni girus, hipotalamus) vzdraži jedra

osrednjega simpatičnega živčnega sistema (lat. *locus coeruleus*), ki se nahajajo v ponsu možganskega debla. Temu sledi aktivacija simpatičnih živčnih vlaken in povečanje parakrinega izločanja noradrenalina v sinapso med živčnimi končiči in tarčnimi organi (srčna mišica, koronarna mikrocirkulacija, sredica nadledvične žleze, paraventrikularno jedro hipotalamusa) (22).

Z aktivacijo sredice nadledvične žleze se poveča endokrino izločanje noradrenalina in adrenalina, čemur sledi dodatna stimulacija učinkov kateholaminov na srčno mišico, koronarno mikrocirkulacijo in paraventrikularno jedro hipotalamusa. Aktivacija paraventrikularnega jedra hipotalamusa poveča izločanje kortikoliberina iz hipotalamusa, čemur sledi povečano izločanje kortikotropina iz hipofize. Porast kortikotropina nato stimulira izločanje kortizola iz skorje nadledvične žleze v kri. Kortizol vstopa v jedra srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije, kjer poveča izražanje genov, ki nosijo zapis za adrenergične receptorje. Temu sledi povečana izgradnja adrenergičnih receptorjev, ki se nahajajo na membrani srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije, kar dodatno poveča vzbujajoči učinek kateholaminov na srčno mišico in koronarno mikrocirkulacijo. Opisano povezavo med kortikoliberinom, kortikotropinom in kortizolom imenujemo tudi os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (22, 23).

Odziv na stres pri bolnikih s sindromom takotsubo

V primerjavi z opisanim fiziološkim odzivom na stres pri zdravih preiskovancih je akutni prilagoditveni (kompenzatorni) odgovor na stres pri bolnikih s TTS izražen čezmerno in se kaže s presežkom kateholaminov in drugih stresnih hormonov (kortikoliberina, kortikotropina in kortizola). Shemo časovnega razvoja TTS in prevladujočih patofizioloških mehanizmov v posameznih fazah prikazuje tabela 1.

Patofiziološko povezavo med osrednjim živčnim sistemom in srčno mišico predstavlja slika 1 (22).

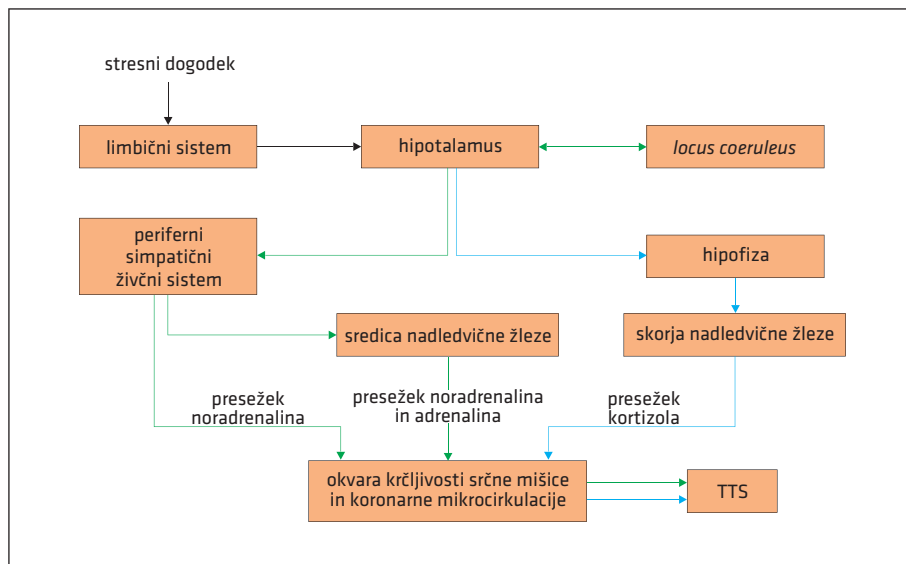
Vloga adrenergičnih receptorjev v patofiziologiji sindroma takotsubo

Poleg presežka kateholaminov in drugih stresnih hormonov k nastanku oz. razvoju TTS prispeva tudi čezmerno delovanje oz.

izraženost adrenergičnih receptorjev na membrani srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije. Slednji predstavljajo skupino transmembranskih beljakovin, ki ob vezavi kateholaminov aktivirajo beljakovine G in tako povzročijo izgradnjo znotrajceličnih sekundarnih prenašalcev (ciklični AMP pri adrenergičnih receptorjih β , diacilglicerol in inozitol-3-fos-

Tabela 1. Shema časovnega razvoja sindroma takotsubo in prevladujoči patofiziološki mehanizmi v posameznih fazah sindroma (22). TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*), SNS – simpatični živčni sistem (angl. *sympathetic nervous system*), HPA – os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica (angl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*).

Časovna faza razvoja TTS	Prevladujoči patofiziološki mehanizem	Prevladujoči stresni hormoni	Način izločanja stresnih hormonov	Hitrost odziva na stresni dogodek
Akutna faza	čezmerno delovanje SNS in središče nadledvične žleze	presežek noradrenalina in adrenalina	parakrino in endokrino	sekunde ali minute
Subakutna faza	prekomerno delovanje SNS, središče nadledvične žleze in HPA	presežek noradrenalina, adrenalina in kortizola	parakrino in endokrino	ure
Kronična faza	čezmerno delovanje HPA	presežek kortizola	endokrino	dnevi

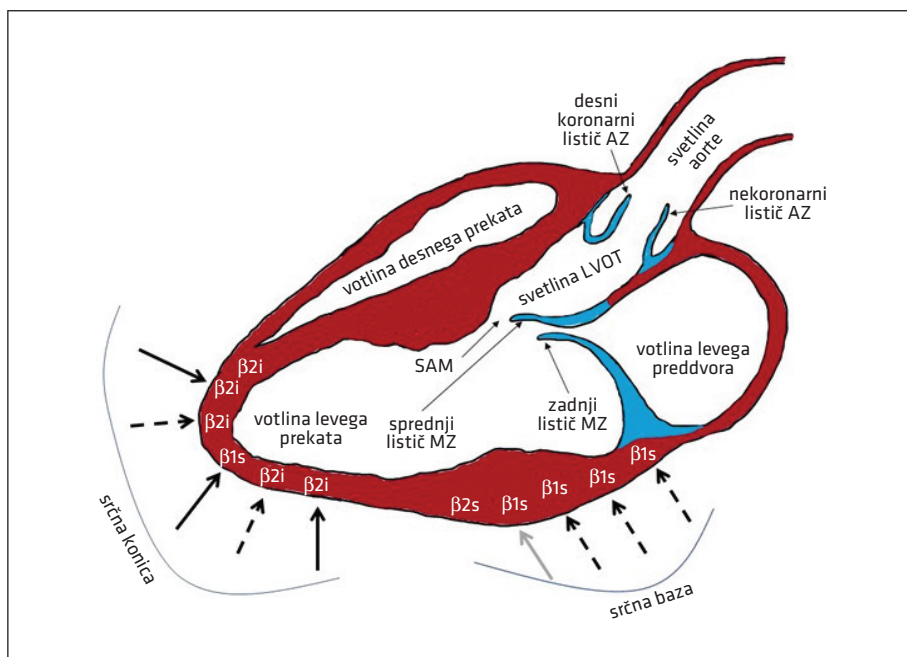


Slika 1. Shema patofiziološke povezave med osrednjim živčnim sistemom in srčno mišico pri razvoju sindroma takotsubo. Delovanje simpatičnega živčnega sistema (zeleno puščice) in delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (modre puščice). Puščice predstavljajo vzbujajoči učinek (22). TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*).

fat pri adrenergičnih receptorjih α_1), s tem pa stimulirajo zaporedje presnovnih reakcij, ki vplivajo na srčno-žilni sistem (23).

Učinki kateholaminov na srčno-žilni sistem se razlikujejo glede na vrsto in razporeditev adrenergičnih receptorjev. Tako se pri zdravih preiskovancih zaradi prevladujočih adrenergičnih receptorjev β_1 oz. stimulatornih adrenergičnih receptorjev

β_2 na membrani srčnomišičnih celic izražajo fiziološki učinki kateholaminov, kot so zvišanje srčne frekvenca (kronotropni učinek), povečanje krčljivosti srčne mišice (inotropni učinek) in učinkovitejša relaksacija srčne mišice (luzotropni učinek). Prav tako se zaradi prevladujočih stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_2 na membrani endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije



Slika 2. Shema prikazuje parasternalni vzdolžni presek srčnih votlin s priležnimi strukturami, učinke čezmernega delovanja simpatičnega živčnega sistema, noradrenalina in adrenalina na srčno mišico ter razporeditev skupin adrenergičnih receptorjev v srčni mišici. Rdeča barva prikazuje steno srčne mišice (endokard, miokard, epikard), bela barva prikazuje srčne votline oz. svetlino levega iztočnega trakta in aorte, modra barva prikazuje mitralno zaklopko oz. aortno zaklopko. Čezmerno delovanje simpatičnega živčnega sistema (prekinjene črne puščice) in noradrenalina (siva puščica) stimulira krčljivost srčne mišice prek delovanja stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_1 in β_2 , ki so najštevilnejši na srčni bazi. Slednje je na sliki prikazano s številom ponovitev stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_1 in β_2 . Zadebeljena stena srčne baze ponazarja povečano krčljivost bazalnih odsekov levega prekata, ki lahko skupaj s sistoličnim premikom sprednjega lističa mitralne zaklopke vodi k dinamični (vezano na sistolo) zopori levega iztočnega trakta in k šoku ob srčni odpovedi. Nasprotno predvsem presežek adrenalina (črne puščice) zavira krčljivost srčne mišice z delovanjem na zaviralne adrenergične receptorje β_2 , ki so najštevilnejši na srčni konici. Slednje ponazarja število ponovitev zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 na konici levega prekata. Tanjša stena srčne konice ponazarja zmanjšano krčljivost tega dela srčne mišice. Tako večja razporeditev zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 na konici levega prekata delno pojasni nastanek najpogostejše različice TTS, ki se kaže z okvaro krčljivosti konice levega prekata z bočenjem navzven v sistoli (apikalna diskinezija) (24, 25). β_{1s} – stimulatorni adrenergični receptorji β_1 , β_{2s} – stimulatorni adrenergični receptorji β_2 , β_{2i} – zaviralni adrenergični receptorji β_2 , SAM – sistolični premik sprednjega lističa mitralne zaklopke (angl. *systolic anterior motion of the mitral valve*), MZ – mitralna zaklopka, LVOT – iztočni trakt levega prekata (angl. *left ventricular outflow tract*), AZ – aortna zaklopka.

fiziološki učinki kateholaminov izrazijo kot vazodilatacija in povečanje pretoka krvi skozi srčno mišico. Opisani fiziološki učinki kateholaminov predstavljajo akutni prilagoditveni (kompenzatorni) odziv srčno-žilnega sistema na stres (telesni napor, strah, boj, beg, hipoksemija, slabokrvnost, vročinsko stanje itd.) (23).

Nasprotno presežek kateholaminov (predvsem adrenalina) pri bolnikih s TTS dodatno stimulira tiste adrenergične receptorje, ki nasprotujejo fiziološkemu učinkom kateholaminov na srčno-žilni sistem, opisanim v prejšnjem odstavku. Te adrenergične receptorje predstavljajo zaviralni adrenergični receptorji β_2 , ki so najštevilnejši pri konici levega prekata, ter adrenergični receptorji α_1 na membrani endotelne celice koronarne mikrocirkulacije. Tako se učinki presežka kateholaminov na ravni srčne mišice s stimulacijo zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 izrazijo kot zmanjšanje krčljivosti srčne mišice, na ravni koronarne mikrocirkulacije s stimulacijo adrenergičnih receptorjev α_1 pa kot vazokonstrikcija in zmanjšanje pretoka krvi skozi srčno mišico. Opisani toksični učinki presežka kateholaminov tako sprožijo nastanek akutnega srčnega popuščanja. Učinke kateholaminov in razporeditev skupin adrenergičnih receptorjev v srčni mišici prikazuje slika 2 (24).

Vloga zaviralcev adrenergičnih receptorjev β pri zdravljenju bolnikov s sindromom takotsubo

Teoriji o razporeditvi adrenergičnih receptorjev na ravni srčne mišice in disfunkciji koronarne mikrocirkulacije pojasnjujeta nastanek najpogostejše različice TTS, ki se kaže z apikalno diskinezijo (12, 26, 27). Nadgradnja teh teorij predstavlja temelj nadaljnjega proučevanja zdravljenja TTS z zaviralci adrenergičnih receptorjev β (angl. *beta blockers*, BB). Čeprav je raven dokazov o ugodnem vplivu BB na preživetje bolnikov s TTS zaradi pomanjkanja velikih randomiziranih raziskav nizka, utegnejo izsled-

ki novejših, večjih, prospektivnih raziskav pokazati ugoden učinek zdravljenja z BB (zlasti z neselektivnimi) na zmanjšanje možnosti ponovitve TTS in na preživetje bolnikov po akutni fazi bolezni (7, 28). Zdravljenje z neselektivnimi BB utegne namreč ugodneje učinkovati na potek TTS v primerjavi s selektivnimi BB, saj slednji ne preprečijo vezave kateholaminov na adrenergične receptorje α_1 in tako ne zavrtajo toksičnih učinkov kateholaminov na endotelne celice v koronarni (mikro)cirkulaciji. Nekatere raziskave so celo pokazale, da utegne zdravljenje TTS s selektivnimi BB (bisoprolol, nebivolol) dodatno poslabšati okvaro koronarne mikrocirkulacije, saj kateholamini ob zasedenosti adrenergičnih receptorjev β s selektivnimi BB čezmerno učinkujejo na adrenergične receptorje α_1 (29, 30). Ob tem je treba opozoriti, da so dokazi o morebitnem boljšem izhodu zdravljenja z neselektivnimi BB v primerjavi s selektivnimi šibki, saj večinoma temeljijo na retrospektivnih in nerandomiziranih raziskavah. Kljub temu pa ti rezultati predstavljajo pomembno izhodišče za večje randomizirane in prospektivne raziskave, ki bodo natančneje opredelile vlogo BB pri zdravljenju TTS.

Vloga okvare koronarne mikrocirkulacije v patofiziologiji sindroma takotsubo

Koronarna mikrocirkulacija, ki jo sestavljajo koronarne arteriole, kapilare in venule, predstavlja pomembno podenoto srčno-žilnega sistema, ki uravnava krvni obtok srčne mišice. Osnovno delovno enoto koronarne mikrocirkulacije predstavlja endotelna celica, ki z izločanjem vazoaktivnih snovi (dušikov oksid, prostaglandini, endotelin, rastni dejavniki, interleukini itd.) uravnava pretok krvi skozi srčno mišico. Poleg tega je endotelna celica koronarne mikrocirkulacije vključena tudi v druge fiziološke procese (uravnavanje lokalne hemostaze, celjenje poškodovanega tkiva). Okvara endo-

telne celice tako vodi v okvaro koronarne mikrocirkulacije, ki predstavlja enega izmed temeljnih, a premalo upoštevanih patofizioloških mehanizmov nastanka srčnega popuščanja (31).

Pridruženo okvaro koronarne mikrocirkulacije pri bolnikih s TTS je do zdaj dokazalo več raziskav, ki so pri bolnikih pokazale podaljšan čas pretoka krvi skozi koronarno žilje v primerjavi s kontrolno skupino zdravih preiskovancev (32–34). Poleg tega rezultati posameznih raziskav kažejo pomembno večji obseg okvare koronarne mikrocirkulacije pri bolnikih s TTS v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka. Pri slednjih je okvara mikrocirkulacije pretežno omejena na povrje epikardialne koronarne arterije (področje srčne mišice, ki ustreza prekrvavitvi določene epikardialne koronarne arterije) z motnjo pretoka krvi (35). Prav tako je pri teh bolnikih zaradi prehodne popolne prekinitve pretoka krvi skozi koronarne arterije, ki povzroči nekrozo srčne mišice s povečanjem zunajceličnega prostora zaradi razpada srčnomišičnih celic, pogosto prisotnega več brazgotinskega tkiva v primerjavi z bolniki s TTS. Nižja stopnja nekroze srčne mišice pri bolnikih s TTS delno razloži pogosto nižje vrednosti troponina v akutni fazi bolezni v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka, ki imajo podobno stopnjo okvare krčljivosti levega prekata kot bolniki s TTS. Izkazalo se je tudi, da imajo bolniki s TTS v akutni fazi bolezni v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka bolj izražen edem srčne mišice ter začetno difuzno fibrozo, kar dodatno utegne podpirati teorijo o okvari koronarne mikrocirkulacije kot pomembnem temeljnem patofiziološkem mehanizmu TTS (36). Ob tem je treba opozoriti, da okvara koronarne mikro-

cirkulacije zelo verjetno ni edini razlog za edem in občasno vidno difuzno fibrozo srčne mišice. Slednji sta pokazatelja vnetja, ki je bodisi vzročno bodisi posledično povezano s TTS.

Teorija o vlogi okvare koronarne mikrocirkulacije v patofiziologiji TTS pojasni nastanek sindroma tudi pri bolnikih z neobstruktivno koronarno boleznijo, ki označuje hemodinamsko nepomembno zožitev epikardialne koronarne arterije, in pri bolnikih s sočasnim infarktom srčne mišice, ki utegne predstavljati fizični stresni sprožilac TTS (37). Tako najnovejša diagnostična merila Mednarodnega registra takotsubo ne izključujejo pridružene koronarne bolezni pri bolnikih s TTS v primerjavi z diagnostičnimi merili TTS klinike Mayo. Poleg tega okvara koronarne mikrocirkulacije pri TTS stimulira trajno vnetje srčne mišice, ki vodi h kroničnemu srčnemu popuščanju (38). Model okvare koronarne mikrocirkulacije s trajnim vnetjem srčne mišice utegne predstavljati novo tarčo za specifično zdravljenje TTS.

Vloga prekomernega delovanja simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema v patofiziologiji sindroma takotsubo

Prepoznavna možganskih struktur, ki so vključene v nastanek in potek TTS, je pomembno nadgradila razumevanje bolezni tudi pri bolnikih brez jasnega stresnega sprožilca (približno 30 % vseh bolnikov s TTS) (39). Pri njih so napredne slikovne preiskave pokazale pomembne spremembe v strukturi in delovanju limbičnega sistema in možganskega debla (22). Te spremembe vključujejo zmanjšano prostornino možganske skorje v predelu cingulatnega girusa in amigdale, zmanjšanje števila internevronov med simpatičnim in parasimpatičnim avtonomnim živčnim sistemom, ki uravnava delovanje obeh vej avtonomnega živčevja, ter povečanje pretoka krvi skozi strukture

limbičnega sistema. Zlasti slednje so opazili pri bolnikih s TTS brez jasnega sprožilnega stresnega dogodka, kot tudi pri bolnikih med akutno fazo TTS in po njej. Opisane spremembe strukture in delovanja limbičnega sistema in možganskega debla so avtorji odkrili tudi pri bolnikih s pridruženno duševno motnjo (depresija, anksiozna motnja itd.), kar utegne delno pojasniti tako večjo pogostost TTS pri bolnikih s pridruženno duševno motnjo kot tudi nastanek sindroma pri bolnikih brez pridruženega jasnega sprožilnega stresnega dogodka (18, 40). Na podlagi tega je bila oblikovana hipoteza, da utegne TTS v osnovi predstavljati bolezen osrednjega živčnega sistema, ki se lahko kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata.

Hipoteza o prekomernem delovanju simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, ki vključuje limbični sistem in možgansko deblo, je osnovala idejo o uravnavanju avtonomnega živčevja z nekaterimi neselektivnimi BB (propranolol), ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (30). Slednje tako utegne predstavljati pomembno tarčo zdravljenja TTS.

Vloga presnovnih sprememb na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja v patofiziologiji sindroma takotsubo

Podaljšano okrevanje krčljivosti srčne mišice zaradi prehodne motnje prekrvavitve srčne mišice v akutni fazi TTS pojasnjujemo s teorijo o otrpli (angl. *stunned*) in speči (angl. *hibernating*) srčni mišici, ki izvira iz osemdesetih let prejšnjega stoletja (41). Ta teorija razloži značilne prehodne presnovne spremembe na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja, ki vključujejo zmanjšanje β -oksidacije maščobnih kislin zaradi okvare mitohondrijev ob prehodni motnji prekrvavitve srčne mišice in povečanje glikolize v citosolu zaradi odpovedi aerobne presnove. Tako porušeno

razmerje med aerobno in anaerobno presnovo ter nizek izkoristek ATP iz glukoze ob okvari mitohondrijev vodi k izčrpanju celičnih zalog energetske bogatih fosfatnih molekul (znižano razmerje med kreatin fosfatom in ATP), kar poslabša okvaro oz. podaljša okrevanje krčljivosti srčne mišice. Poleg motenj v energetski presnovi okvaro krčljivosti srčne mišice in koronarne mikrocirkulacije dodatno poslabšajo še motnje v presnovi kalcija in nastanek kisikovih prostih radikalov (42).

Novejši podatki kažejo, da opisane presnovne spremembe vztrajajo pri pomembnem deležu bolnikov s TTS tudi po akutni fazi bolezni, ko krčljivost srčne mišice popolnoma okreva (8). Opisani model trajnih presnovnih sprememb na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja deloma lahko razloži nastanek kroničnega srčnega popuščanja pri bolnikih s TTS.

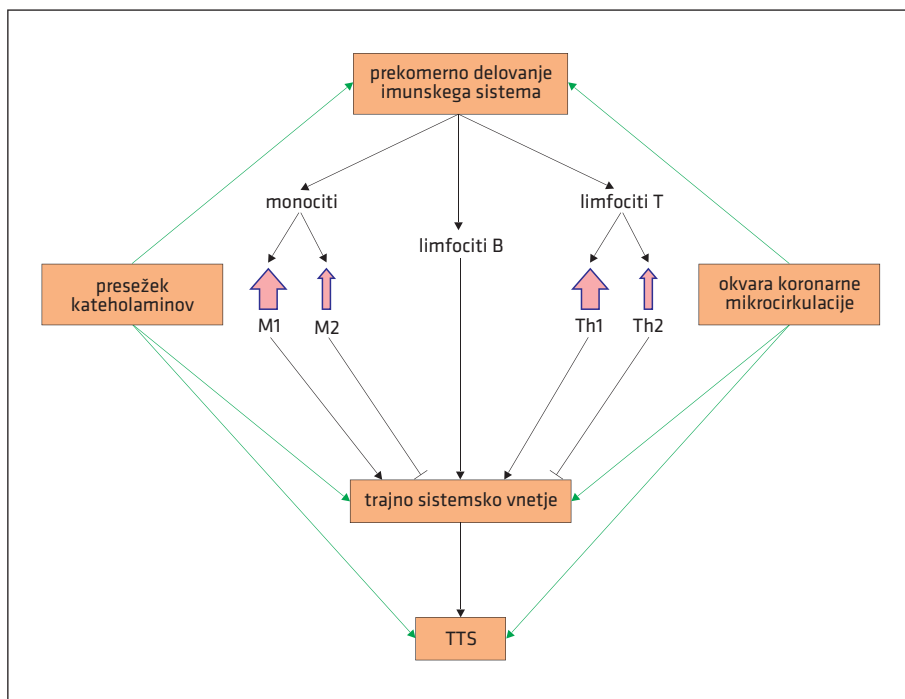
Vloga trajnega systemskega vnetja v patofiziologiji sindroma takotsubo

Prva ideja o vključenosti systemskega vnetnega odziva v patofiziologijo TTS se je pojavila že leta 2005, ko so Sato in sodelavci opisali primer bolnika s TTS in pridruženim mikroskopskim poliangiitisom. Slednji predstavlja redok nekrotizirajoč vaskulitis malih žil, ki ga povzročajo protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (43). Hipotezo o povezanosti systemskega vnetja z nastankom bolezni so podprli izsledki raziskav, ki so pokazali večjo pogostost TTS pri bolnikih s pridruženimi systemskimi vnetnimi boleznimi, kot so sepsa, anafilaksija, sindrom Kounis, hemofagocitna limfohistiocitoza itd. (44). Poleg tega so raziskovalci poročali o systemskem vnetju pri pomembnem deležu bolnikov s TTS tako v akutni fazi kot tudi po več mesecih od začetka bolezni (38). Trajno systemsko vnetje, ki se kaže s povišanjem serumske koncentracije interleukina 6 in dejavnika tumorske nekroze α ter z znižanjem serumske koncentracije

monocitov s površinskim označevalcem pripadnosti 14 in 16, vodi k počasnejšemu okrevanju krčljivosti srčne mišice in k nastanku kroničnega srčnega popuščanja (38, 45).

Danes vemo, da v akutni fazi sindroma (do 72 ur od nastanka bolezni) vnetje srčne mišice stimulirajo predvsem nevtrofilni granulociti. Te nato nadomestijo monociti

tipa 1 (M1), ki vzdržujejo vnetje v srčni mišici. Protiutež M1 predstavljajo monociti tipa 2 (M2), ki zavirajo vnetje in pospešijo celjenje okvarjene srčne mišice. Motnje v uravnavanju imunskega sistema s porušenim razmerjem med M1 in M2 tako lahko vodijo k trajnemu vnetju in edemu srčne mišice ter h kroničnemu srčnemu



Slika 3. Prikaz mehanizmov nastanka trajnega sistema vnetja v patofiziologiji TTS. Presežek kateholaminov in okvara koronarne mikrocirkulacije stimulirata čezmerno delovanje imunskega sistema in sistemski vnetni odziv oz. povzročita trajno sistemsko vnetje zaradi neposredne okvare srčnomišičnih celic in zmanjšane sposobnosti celjenja srčnomišičnega tkiva. Zelene puščice ponazarjajo stimulatorne učinke presežka kateholaminov in okvare koronarne mikrocirkulacije na imunski sistem in sistemsko vnetje ter tako na nastanek TTS. Ob čezmernem delovanju imunskega sistema se v srčni mišici kopičijo predvsem monociti tipa 1, limfociti B in celice pomagalke T tipa 1, ki stimulirajo trajno sistemsko vnetje (čezmerno kopičenje monocitov tipa 1 in celic pomagalke T tipa 1 ponazarja zadebeljena rožnata puščica, ki kaže navzgor). V manjši meri čezmerno delovanje imunskega sistema stimulira tudi delitev monocitov tipa 2 in celic pomagalke T tipa 2, ki zavirajo vnetje (nižjo stopnjo delitve monocitov tipa 2 in celic pomagalke T tipa 2 ponazarjajo tanjše rožnate puščice, ki kažejo navzgor). Črne puščice ponazarjajo vzbujujoči učinek čezmernega delovanja imunskega sistema na trajno sistemsko vnetje in tako na nastanek TTS. Debelejše črne puščice ponazarjajo močnejši učinek čezmernega delovanja imunskega sistema, tanjše črne črte z zaporo na konici pa ponazarjajo zaviralni učinek imunskih celic na vnetje. Zaradi odpovedi zaviralnih mehanizmov imunskega sistema, ki vključujejo monocite tipa 2 in celice pomagalke T tipa 2, nastopi trajno sistemsko vnetje, ki dodatno poslabša okvaro krčljivosti srčne mišice. Vse to vodi h kroničnemu srčnemu popuščanju (45). M1 – monociti tipa 1, M2 – monociti tipa 2, Th1 – celice pomagalke T tipa 1 (angl. *type 1 T helper cells*), Th2 – celice pomagalke T tipa 2 (angl. *type 2 T helper cells*), TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*).

popuščanju. Hipotezo o trajnem vnetju srčne mišice zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na antigene srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem zaradi TTS potrjujejo izsledki novejših raziskav, ki so dokazale prisotnost M1 v srčni mišici tudi več mesecev po akutni fazi TTS (45).

Primeri TTS so bili opisani tudi pri bolnikih, ki so prejeli cepivo proti respiratornim virusom ali imunomodulacijsko zdravljenje zaradi onkoloških bolezni, kar lahko kaže tudi na pomembno vlogo celic pomagalk T tipa 1 v patofiziologiji TTS (26, 46, 47). Pregled mehanizmov sistemskega vnetja v patofiziologiji TTS prikazuje slika 3 (45).

Čezmeren avtoimunski odziv na poškodbo srčne mišice v patofiziologiji TTS utegne predstavljati pomembno izhodišče za proučevanje genetskih dejavnikov, ki so vključeni v uravnavanje imunskega sistema, in tudi morebitno novo tarčo za specifično zdravljenje TTS.

Vloga genetskih in epigenetskih dejavnikov v patofiziologiji sindroma takotsubo

Pomembno vlogo v patofiziologiji TTS zelo verjetno igrajo tudi genetski dejavniki, vključno s polimorfizmom genov za adrenergične receptorje (gen za adrenergični receptor $\beta 1$), beljakovine G (gen za z beljakovino G sklopljeno receptorsko kinazo) in beljakovine, ki so vključene v uravnavanje celične delitve (gen za beljakovino B-celični limfom tipa 2 sklopljena beljakovina proti apoptozi tipa 3) (19, 48). Posledica tega so različne stopnje delovanja adrenergičnih receptorjev in afinitete za kateholamine pri bolnikih s TTS, kar delno razloži večjo dovzetnost nekaterih posameznikov za nastanek ali ponovitev bolezni in večjo pogostost sindroma znotraj posameznih družin (49). V patofiziologiji TTS utegnejo pomembno vlogo igrati tudi

geni, ki so vključeni v uravnavanje imunskega sistema in avtonomnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, ter geni encimov, ki katalizirajo energetsko-presnovne reakcije na ravni srčnomišičnih in endotelnih celic koronarnega žilja (8, 18, 40, 45). Na izražanje genov, vključenih v patofiziologijo TTS, vplivajo tudi številni epigenetski dejavniki, med katerimi so v zadnjih letih raziskovalci največ pozornosti posvetili proučevanju mikro-RNA (miR-16, miR-26a idr.) (50). Ta utegne v prihodnje predstavljati pomembno tarčo za specifično zdravljenje TTS.

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA SINDROMA TAKOTSUBO

Čeprav jasnih priporočil, ki bi poenotila obravnavo bolnikov s TTS, še nimamo, je v zadnjem desetletju naše razumevanje patofizioloških mehanizmov tega sindroma pomembno napredovalo. Boljše poznavanje patofiziologije TTS utegne opredeliti nove tarče zdravljenja tega sindroma, vključno z zdravljenjem okvare koronarne mikrocirkulacije, zaviranjem čezmerne aktivacije simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema in zaviranjem trajnega sistemskega vnetja zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na poškodbo srčne mišice, z uravnavanjem energetske presnove na ravni srčnomišičnih in endotelnih celic koronarnega žilja ter navsezadnje z uporabo molekularne medicine z gensko tehnologijo (50).

ZAKLJUČEK

Kljub nadgradnji razumevanja patofiziologije TTS nastanek in potek bolezni še vedno nista popolnoma razjasnjena. Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov tega sindroma utegnejo predstavljati pomembno izhodišče za proučevanje novih možnosti zgodnje diagnostike in posamezniku prilagojenega zdravljenja bolnikov s TTS, tako v akutni kot v kronični fazi bolezni.

LITERATURA

1. Assad J, Femia G, Pender P, et al. Takotsubo syndrome: A review of presentation, diagnosis and management. *Clin Med Insights Cardiol.* 2022; 16: 11795468211065782.
2. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multi-center, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83 (3): 343–8.
3. Chockalingam A. Stress cardiomyopathy of the critically ill: Spectrum of secondary, global, probable and subclinical forms. *Indian Heart J.* 2018; 70 (1): 177–84.
4. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (8): 874–82.
5. Redfors B, Jha S, Thorleifsson S, et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: A report from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (17): e017290.
6. Looi JL, Verryt T, McLeod P, et al. Type of stressor and medium-term outcomes after takotsubo syndrome: What becomes of the broken hearted? (ANZACS-Q159). *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (4): 499–507.
7. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018; 39 (22): 2032–46.
8. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2018; 137 (10): 1039–48.
9. Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: Pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications. *Circulation.* 2022; 145 (13): 1002–19.
10. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: A syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32 (5): 847–57.
11. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2008; 72 (1): 106–8.
12. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012; 126 (6): 697–706.
13. Möller C, Stiermaier T, Meusel M, et al. Microcirculation in patients with takotsubo syndrome—the prospective circus-tts study. *J Clin Med.* 2021; 10 (10): 2127.
14. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend Med.* 2010; 7 (1): 71–7.
15. Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C. Severe multivessel coronary vasospasm and left ventricular ballooning syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (3): 268–9.
16. Ibanez B, Choi BG, Navarro F, et al. Tako-tsubo syndrome: A form of spontaneous aborted myocardial infarction? *Eur Heart J.* 2006; 27 (12): 1509–10.
17. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart.* 1997; 78 (5): 509–11.
18. Templin C, Hänggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing support brain-heart axis in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019; 40 (15): 1183–7.
19. Ferradini V, Vacca D, Belmonte B, et al. Genetic and epigenetic factors of takotsubo syndrome: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (18): 9875.
20. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: A pooled analysis. *Congest Heart Fail.* 2011; 17 (3): 127–32.
21. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2019; 139 (13): 1581–92.
22. Wang X, Pei J, Hu X. The brain-heart connection in takotsubo syndrome: The central nervous system, sympathetic nervous system, and catecholamine overload. *Cardiol Res Pract.* 2020; 2020: 4150291.
23. De Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New insights in cardiac β -adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 904.
24. Rosu RO, Lupsor A, Necula A, et al. Anatomical – MRI correlations in adults and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2022; 12 (2): 489.
25. Venkatesan S. Crazy concepts in STEMI: Intrinsic takotsubo effect! [Internet]. [place unknown]: S. Venkatesan; 2012 Jun 24 [citrano 2022 Apr 29]. Dosegljivo na: <https://drsvenkatesan.com/tag/unexplained-wall-motion-defect-in-stemi/>

26. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (7): 902–21.
27. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, et al. Enhanced NO signaling in patients with takotsubo cardiomyopathy: Short-term pain, long-term gain? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27 (6): 541–7.
28. Silveiro A, Parodi G, Scudiero F, et al. Beta-blockers are associated with better long-term survival in patients with Takotsubo syndrome. *Heart.* 2022; 108 (17): 1369–76.
29. Aimo A, Pelliccia F, Panichella G, et al. Indications of beta-adrenoceptor blockers in takotsubo syndrome and theoretical reasons to prefer agents with vasodilating activity. *Int J Cardiol.* 2021; 333: 45–50.
30. Madias JE. Metoprolol, propranolol, carvedilol, or labetalol for patients with takotsubo syndrome? *Clin Auton Res.* 2018; 28 (1): 131–2.
31. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015; 7 (11): 719–41.
32. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis.* 2009; 20 (3): 214–8.
33. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2005; 69 (8): 934–9.
34. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J.* 2006; 152 (3): 469.e9–13.
35. De Caterina AR, Leone AM, Galiuto L, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (5): 4717–22.
36. Arcari L, Camastra G, Ciolina F, et al. Myocardial edema, interstitial expansion and clinical correlates in takotsubo syndrome: A cardiac magnetic resonance tissue mapping study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22 (2): jeab090.029.
37. Sharkey SW, Kalra A, Henry TD, et al. Coexistence of acute takotsubo syndrome and acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020; 96 (4): 825–9.
38. Yalta K, Yetkin E, Yalta T. Systemic inflammation in patients with takotsubo syndrome: A review of mechanistic and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021; 91 (2): 208–17.
39. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res.* 2018; 28 (1): 53–65.
40. Hiestand T, Hänggi J, Klein C, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (7): 809–11.
41. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66 (6): 1146–9.
42. Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G, et al. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28 (4): 263–71.
43. Sato T, Hagiwara K, Nishikido A, et al. Takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy associated with microscopic polyangiitis. *Intern Med.* 2005; 44 (3): 251–5.
44. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest.* 2005; 128 (1): 296–302.
45. Wilson HM, Cheyne L, Brown PA, et al. Characterization of the myocardial inflammatory response in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3 (6): 766–78.
46. Li P, Li C, Teng C, et al. Vaccination-induced takotsubo syndrome: A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81 (8): 575.
47. Coen M, Rigamonti F, Roth A, et al. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy, a case report and a review of the literature. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 394.
48. Borchert T, Hübscher D, Guessoum CI, et al. Catecholamine-dependent α -adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (8): 975–91.
49. Ikutomi M, Yamasaki M, Matsusita M, et al. Takotsubo cardiomyopathy in siblings. *Heart Vessels.* 2014; 29 (1): 119–22.
50. Couch LS, Fiedler J, Chick G, et al. Circulating microRNAs predispose to takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res.* 2022; 118 (7): 1758–70.

Valentina Vošner¹, Larisa Tratnjek², Renata Košir Pogačnik³, Mateja Erdani Kreft⁴, Andreja Trojner Bregar⁵

Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev – možnosti zmanjšanja njegove incidence v prihodnosti

Preterm Premature Rupture of Membranes – Potential Ways to Reduce the Incidence in the Future

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: plodovi ovoji, humana amnijska membrana, razpok plodovih ovojev, prezgodnji porod, preprečevanje prezgodnjega predčasnega razpoka plodovih ovojev, biološki označevalci

Plod v maternici obdajajo plodovi ovoji, ki mu nudijo mehansko in imunsko zaščito. V normalnih razmerah ostanejo celotno obdobje nosečnosti, tj. do 42 tednov, intaktni. Razpok plodovih ovojev se lahko zgodi pred začetkom popadkov oz. predčasno (predčasni razpok plodovih ovojev) ali med porodom, ki se je začel s popadki. V Sloveniji se približno 6 % porodov zgodi pred zaključenim 37. tednom nosečnosti in jih zato uvrščamo med prezgodnje porode. Prezgodnji porod je najpogostejši razlog za umrljivost in obolevnost novorojenčkov. Skoraj dve tretjini prezgodnjih porodov se začne spontano, polovica od teh se prične s popadki, polovica pa s spontanim razpokom plodovih ovojev. Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev vodi v slabši kratkotrajni in dolgotrajni izid za novorojenčka. Poznavanje zgradbe in mehanizma razpoka plodovih ovojev je ključno za zgodnje prepoznavanje in preprečevanje morebitnega prezgodnjega predčasnega razpoka plodovih ovojev. Kljub znanim kliničnim in epidemiološkim dejavnikom tveganja ostajajo številni prezgodnji predčasni razpoki plodovih ovojev nepojasneni. Na podlagi podatkov iz literature vemo, da je razpok plodovih ovojev povezan z določenimi celično-biološkimi procesi. Pričujoči prispevek opisuje do sedaj znane mehanizme prezgodnjega predčasnega razpoka plodovih ovojev in predstavi nekatera novejša dognanja v povezavi s patofiziologijo in biološkimi označevalci, ki so povezani z njegovim prepoznavanjem.

¹ Valentina Vošner, dr. med., Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 3, 2380 Slovenj Gradec

² Znan. sod. dr. Larisa Tratnjek, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; andreja.trojnerbregar@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: fetal membranes, amnion membrane, rupture of membranes, preterm labour, prevention of preterm premature rupture of membranes, biomarkers

The fetus in the uterus is surrounded by fetal membranes, which provide mechanical and immune protection. Under normal conditions they remain intact for the entire period of pregnancy, i.e. up to 42 weeks. Rupture of fetal membranes can occur before the onset of contractions or prematurely (premature rupture of membranes), or during labor that began with contractions. In Slovenia, approximately 6% of births occur before the 37th week of pregnancy and are therefore classified as preterm births. Preterm labour is the most common cause of neonatal morbidity and mortality. Almost two thirds of spontaneous preterm labours begin spontaneously, about half of which are initiated with contractions while the other half begin with a spontaneous rupture of fetal membranes. Preterm premature rupture of membranes worsens short- and long-term outcomes for the newborn. Understanding the structure and mechanism of the rupture of membranes is crucial for the prediction and prevention of potential preterm premature rupture of membranes. Despite the recognized clinical and epidemiological factors for preterm premature rupture of membranes, many remain unexplained. Based on the data found in literature we know that certain cellular biological processes are associated with the rupture of membranes. This narrative review presents known mechanisms of preterm premature rupture of membranes and gathers new insights into the pathophysiology and various markers for predicting its pathology.

UVOD

Plodovi ovoji med nosečnostjo odprejo maternično votlino. Sestavljeni so iz amnija ali humane amnijske membrane (hAM) in horija ali humane horijske membrane (angl. *human chorion membrane*, hCM), ki ju povezuje s kolagenom bogat zunajcelični matriks. hAM in hCM sta po izvoru plodovi tkivi, ki varujeta plod in imata pomembno vlogo v vzdrževanju nosečnosti. Plodovi ovoji so v nosečnosti izpostavljeni stalnim strukturnim, mehničnim in endokrinim spremembam (1). Predčasni razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membranes*, PROM) je opredeljen kot razpok, ki se zgodi pred začetkom popadkov in ob porodu ob roku normalno vodi v porod v naslednjih 12 do 24 urah (2). Večji izziv predstavlja prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, pPROM), ki se zgodi pred 37. tednom nosečnosti in v Sloveniji

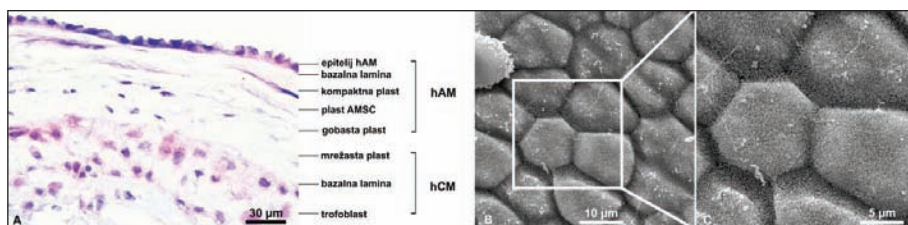
predstavlja približno 3% porodov ter ostaja v veliki meri idiopatski (1). pPROM poveča tveganje za izpad popkovnice, premajhno količino plodovnice (oligohidramnija), prezgodnjo ločitev pravilno ležeče posteljice, vnetje tankega in debelega črevesa z razjedami in nekrozami (nekrotizirajoči enterokolitis), sindrom dihalne stiske novorojenčka, smrt ploda in vnetje plodovih ovojnica zaradi bakterijske okužbe (horioamnionitis) (3, 4). Umrljivost novorojenčkov ob prezgodnjem porodu (PP) je v skupini pPROM večja kot v vseh drugih podskupinah PP, kot so med drugim preeklampsija, nosečnostna sladkorna bolezen ali iatrogeno sprožen PP (1). Nosečnice s pPROM imajo ob naslednji nosečnosti povečano tveganje za njegovo ponovitev (5). Zaradi povečanega tveganja za plod in mater zahteva skrbno bolnišnično obravnavo. Pomemben izziv v manjšanju incidence pPROM je prepoznavanje pomožnih

napovednih dejavnikov in razvoj presejalnih testov za njegovo predvidevanje.

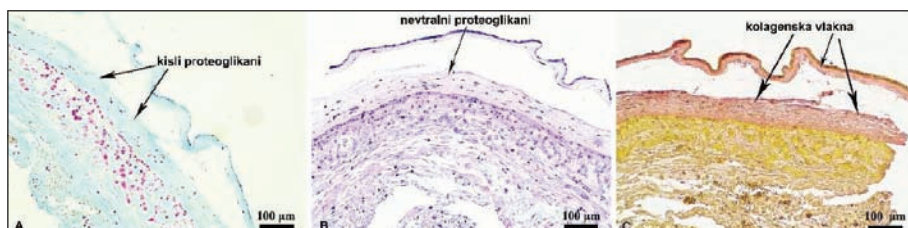
ANATOMIJA IN HISTOLOGIJA PLODOVIH OVOJEV

hAM je k plodu obrnjen del posteljice, ki predstavlja plodove ovoje ter plodu nudi mehansko in imunsko zaščito (6). Ovoji posteljice izvirajo iz izvenembrionalnega tkiva, ki je sestavljeno iz plodovega dela (horijska plošča), ki pokriva plodovo stran, in iz materinega dela (decidua), ki pokriva materino stran. Plodov del gradita hAM in hCM, ki ločujeta plod od endometrija (7). Razvoj hAM in hCM kot enotne strukture se zaključi do 12. tedna nosečnosti (1). hAM sestavljajo trije deli: epitelij, debela bazalna lamina in avaskularna stroma iz kompaktne plasti, plasti amnijskih mezenhimskih stromalnih celic (AMSC) in zrelih mezenhimskih stromalnih fibroblastov ter

iz gobaste (intermediarne) plasti. hCM sestavljajo mrežasta (retikularna) plast in trofoblast (sliki 1 in 2) (7). Enoskladni epitelij hAM gradijo amnijske epitelijske celice (AEC), ki se med seboj povezujejo z dezmosomi in tesnimi stiki; tesni stiki se začnejo proti koncu nosečnosti rahljati, ko se med drugim zmanjša izražanje beljakovine okcludina (8). Plast AEC leži najbližje plodu ter zagotavlja izgradnjo različnih biološko aktivnih snovi in je s hemidezmosomi trdno pritrjena na bazalno lamino, slednja pa na spodaj ležečo kompaktno plast, ki jo sestavljajo kolageni tipa I, III, V in VI. hAM ne vsebuje žil ali živcev, temveč dobi hranilne snovi z neposredno difuzijo iz plodovnice oz. iz spodaj ležečega endometrija (7, 8). Bazalna lamina med nosečnostjo predstavlja oporo AEC in velja za eno najdebelejših bazalnih lamin v človeških tkivih (9). Tabela 1 prikazuje natančnejšo



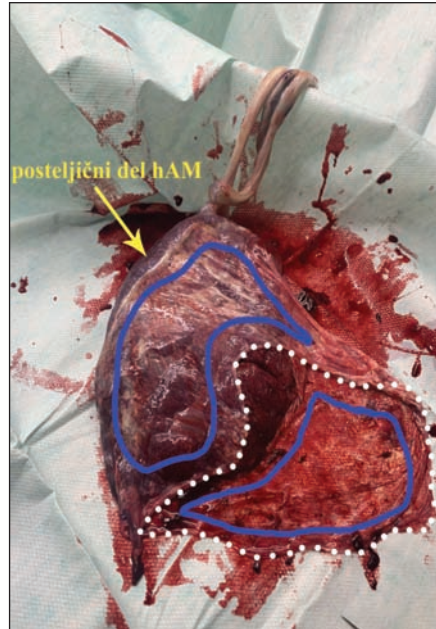
Slika 1. Histološka zgradba plodovih ovojev – humane amnijske membrane (hAM) in humane horijske membrane (angl. *human chorion membrane*, hCM), barvanje s hematoksilinom in eozinom (A). Amnijske epitelijske celice (AEC), posnete z vrščičnim elektronskim mikroskopom (B, C). AMSC – amnijske mezenhimske stromalne celice.



Slika 2. Parafinski vzorci plodovih ovojev, barvani z alcianskim modrilom, ki dokazuje prisotnost kislinskih proteoglikanov (svetlo modra barva) in z jedrnim rdečilom (angl. *nuclear fast red*), ki jedra celic obarva rožnato (A), reakcijo z uporabo perjodove kisline in Schiffovega reagenta (angl. *periodic acid Schiff reaction*, PAS), ki dokazuje prisotnost nevtralnih proteoglikanov (rožnato-vijolična barva) (B) ter po van Giesonu, ki rdečkasto obarva kolagenska vlakna, in sočasno z Weigertovim hematoksilinom, ki jedra celic obarva vijolično (C).

zgradbo plodovih ovojev ter mesto matriksnih metaloproteinaz (MMP) in tkivnih zaviralcev matriksnih metaloproteinaz (angl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP). MMP, ki sodelujejo pri preoblikovanju in razgradnji zunajceličnega matriksa, izločajo nevtrofilci in makrofagi; zavirajo jih zaviralci MMP oz. TIMP v epiteliju hAM ter tako pospešujejo celjenje ran (10).

Čeprav hAM na prvi pogled daje vtis enotne strukture, se je izkazalo, da jo lahko po morfoloških, strukturnih in nekaterih biološko aktivnih dejavnikih v skladu z anatomsko lego delimo na posteljnični, reflektivni in popkovnični del (slika 3) (11). Ob vzorčenju hAM v namen proučevanja sposobnosti obnove in raznovrstnosti AEC na osrednjem, vmesnem, obrobem in reflektivnem delu glede na oddaljenost od popkovnice so bile opisane razlike v mestu jeder AEC in številu skladov AEC. Večskladni epitelij so opisali po celotni hAM, razen v gobasti (intermediarni) plasti (12).



Slika 3. Posteljica s plodovimi ovoji na sterilni kompresi. Z rumeno puščico je označen posteljnični del plodovih ovojev, z modro obrobo reflektivni del plodovih ovojev in z belo obrobo mesto razpoka plodovih ovojev. hAM – humana amnijska membrana.

Tabela 1. Zgradba in sestava plodovih ovojev. MMP – matriksne metaloproteinaze, TIMP – tkivni zaviralci matriksnih metaloproteinaz (angl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*), hAM – humana amnijska membrana, AEC – amnijske epitelijske celice, AMSC – amnijske mezenhimske stromalne celice, hCM – humana horijska membrana (angl. *human chorion membrane*).

Plasti plodovih ovojev		Oblike celic in sestavine zunajceličnega matriksa	Prisotnost MMP in TIMP
hAM	AEC	kubična oblika celic	MMP-1, MMP-2, MMP-9
	bazalna lamina	kolagen tipa III, IV in V, fibronektin, laminin in nidogen	/
	kompaktna plast	kolagen tipa I, III, V in VI, fibronektin	/
	plast AMSC in zrelih mezenhimskih stromalnih fibroblastov	asimetrična oblika celic kolagen tipa I, III in VI, fibronektin, laminin, nidogen	MMP-1, MMP-9, TIMP-1
	gobasta (intermediarna) plast	kolagen tipa I, III in IV, proteoglikani	/
hCM	mrežasta (retikularna) plast s horijskimi mezenhimskimi stromalnimi celicami	asimetrična oblika celic kolagen tipa I, III, IV, V in VI, proteoglikani	/
	bazalna lamina	kolagen tipa IV, fibronektin ali laminin	/
	trofoblast s horijskimi trofoblastnimi celicami	okrogla do poligonalna oblika celic	MMP-9

LASTNOSTI HUMANE AMNIJSKE MEMBRANE

hAM spodbuja epitelizacijo, preprečuje brazgotinjenje, ima nizko imunogenost in zavira razvoj mikrobov ter razvoj in tvorbo žil (angiogenezo) (7, 8, 13–15). hAM je vir matičnih celic, ki so podobno kot embrionalne matične celice pluripotentne, a nimajo sposobnosti zasevanja, so netumorogene (8). Zaradi mnogih zelenih lastnosti se hAM vedno pogosteje uporablja v klinične namene, predvsem pri rekonstrukciji očesne površine, ustne sluznice in kože (8, 16).

RAZPOK PLODOVIH OVOJEV

Spontan razpok plodovih ovojev je v približno polovici primerov sestavni del normalno potekajočega poroda (17). Latenca pomeni čas med razpokom plodovih ovojev in porodom ter je obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo (18). V Sloveniji je PP približno 6 % (19). Približno tretjina PP je induciranih, skoraj dve tretjini PP se začne spontano, polovica od teh se prične s popadki, polovica pa s spontanim razpokom plodovih ovojev (PROM) (19).

Področje plodovih ovojev nad materničnim vratom je pogosto mesto razpoka ovojev (20). Imenujemo ga tudi šibki predel, saj ima spremenjeno morfolgijo z debelejším vezivnim tkivom, ki kaže na otekanje tkiva, manjšo debelino celičnih slojev in manjšo natezno trdnost v primerjavi s plodovimi ovoji vstran od razpoka (10). Celično-molekularne značilnosti tega mesta so nižja vsebnost kolagena, povišana koncentracija MMP in vnetnih označevalcev, povečana apoptoza ter oksidativni stres (21).

RAZPAD KOLAGENA V HUMANI AMNIJSKI MEMBRANI IN PREZGODNJI PREDČASNI RAZPOK PLODOVIH OVOJEV

PP predstavlja tveganje za slabše preživetje in zdrave nedonošenčka, zato so v trenutne raziskave vključeni številni načini ocenjevanja dejavnikov tveganja, ki vodijo

do PP. Eno izmed številnih področij raziskav je prav zgradba hAM. Glavni predmet raziskav predstavlja razpad intersticijskega kolagena, ki ga proizvajajo AMSC in zagotavlja glavno natezno trdnost ovojev. Podedovane mutacije, ki uravnavajo zgradbo kolagena, lahko tako predstavljajo dovzetnost za predispozicijo za PROM (22). To pomeni, da bi lahko genetsko testirali prisotnost morebitnih mutacij v genih za kolagen. Dodatni izziv predstavlja glikozilacija prokolagena, ki se dogaja v Golgijevem aparatu; če le-ta ni pravilna, lahko prav tako vodi v manj funkcionalna ali celo nefunkcionalna kolagenska vlakna. Družina MMP je vključena v obnavljanje in razgradnjo kolagena (22). Pri nosečnicah s pPROM so v plodovnici našli povišano koncentracijo MMP-2 in MMP-9, ki sta značilna za razgradnjo kolagena tipa IV (22, 23). Aktivnost MMP uravnavajo njihovi tkivni zaviralci, kot so TIMP-1, -2, -3 in -4 (22, 24). Številni TIMP se v primeru pPROM v plodovnici pojavljajo v znižani koncentraciji. Področje raziskovanj PP so tudi vnetni odzivi in snovi, ki uravnavajo njihov potek, saj oboji vodijo k slabši kakovosti plodovih ovojev (22).

Znano je, da imajo v primeru pPROM pomembno vlogo strukturne lastnosti plodovih membran (25). Drobne poškodbe (mikrofrakcije), ki nastanejo zaradi zmanjšane hidrofobnosti in trenja med hAM ter hCM, predstavljajo mesto prehoda plodovnice, vnetnih celic in mikrobov (26).

EPITELIJSKO-MEZENHIMSKI IN MEZENHIMSKO-EPITELIJSKI PREHOD TER APOPTOZA V HUMANI AMNIJSKI MEMBRANI MED NOSEČNOSTJO IN PORODOM

Amnijske celice so sposobne proliferacije, migracije in procesa epiteljsko-mezenhimskega prehoda (angl. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT) ter obratno – mezenhimsko-epiteljskega prehoda (angl. *mesenchymal-epithelial transition*, MET) (27). EMT je proces, v katerem celice izgubijo

svoje epitelijske značilnosti in pridobijo značilnosti mezenhimske celice, ki imajo manj tesne celične stike (28). EMT je še posebej dinamičen proces tik pred in med porodom, v katerem celice pridobijo ravno obratne značilnosti (27). Oksidativni stres s pospeševanjem celičnega staranja in vnetja prepreči preurejanje hAM (29, 30). Dva glavna dejavnika, ki verjetno vplivata na celični prehod med nosečnostjo, sta spreminjajoči rasti dejavnik β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β) in progesteron 4 (P4) (27). TGF- β spodbuja EMT (31). Zavira ga P4 kot hormon, ki vzdržuje nosečnost, delno tudi zaradi spodbujanja MET (28). Centurione in sodelavci so leta 2018 ugotovili, da sta procesa EMT in MET bistvena za vzdrževanje celovitosti hAM ob mehanskih poškodbah in oksidativnem stresu. Nepovratni proces EMT in kopičenje amnijskih mezenhimske celice sta značilna za hAM ob porodu (12).

Apoptoza oz. programirana celična smrt je povezana z značilnimi morfološki spremembami v strukturi celice in z od

encimov odvisnimi biokemičnimi procesi (32). Začetek apoptoze je odvisen od aktivacije proteaz oz. kaspaz (33). Poznamo dve vrsti kaspaz, t. i. začetne (iniciatorske) in izvajalske (eksekutorske) kaspaze (32). Ob proučevanju od aktivne kaspaze 3 odvisne celične smrti v hAM so ugotovili, da je prisotnost aktivne kaspaze 3 statistično značilno višja v skupini vzorcev pPROM kot v skupini porodov ob terminu (33).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PREZGODNJI PREDČASNI RAZPOK PLODOVIH OVOJEV

pPROM povzročajo številni klinični in epidemiološki dejavniki, ki jih povzema tabela 2 (19). Med najpomembnejšimi so okužbe rodil s horioamnionitisom ali brez, ki jih lahko povzročajo *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis*. Ostaja nejasno, do kolikšne mere so okužbe vzrok ali posledica pPROM. Med dejavniki, ki vplivajo na pPROM, so tudi (22):

- poškodbe DNA zaradi oksidativnega stresa,

Tabela 2. Pregled dejavnikov tveganja za prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, pPROM) (1, 2). ITM – indeks telesne mase.

Maternalni dejavniki tveganja	<ul style="list-style-type: none"> • predhodni pPROM • krvavitev iz nožnice • kronično zdravljenje s steroidi • nekatere sistemske bolezni (Ehlers-Danlosov sindrom, sistemski lupus eritematozus) • neposredna poškodba trebuha • kajenje • droge (kokain) • slabokrvnost • ITM < 19,8 • pomanjkanje bakra in vitamina C • nizek družbenoekonomski status • izvenzakonska skupnost
Maternično-posteljni dejavniki tveganja	<ul style="list-style-type: none"> • razvojne nepravilnosti maternice • prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice • popuščanje materničnega vratu • predhodna operacija na materničnem vratu (konizacija) • povečana količina plodovnice • horioamnionitis
Plodovi dejavniki tveganja	<ul style="list-style-type: none"> • večplodna nosečnost

- prek beljakovine 38 (angl. *protein 38*, p38) in mitogeno aktivirane protein kinazne (MAPK) signalne poti in
- pospešeno celično staranje ob znižani aktivnosti telomeraze.

S pPROM sta povezani povečana apoptoza in nekroza membranskih celičnih razdelkov (kompartimentov) ter povečana raven značilnih proteaz (MMP-2 in MMP-9) v plodovih ovojevih in plodovnici, ki razgrajujejo kolagen (22). Dodatne dejavnike tveganja predstavljajo še mnogoplodna nosečnost, povečana količina plodovnice (polihidramnij), krvavitev iz nožnice, popuščanje materničnega vratu in predhodni kirurški posegi na maternici. Ugotovili so, da lahko na pPROM vpliva nizek družbenoekonomski status nosečnice, nizek indeks telesne mase (ITM) nosečnice ($< 19,8 \text{ kg/m}^2$), pomanjkanje hranil, stres, slabokrvnost in kajenje v nosečnosti (1).

Kajenje povzroča oksidativni stres oz. nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti (angl. *reactive oxygen species*, ROS). Posledično nastane neravnovesje med ROS (vodikov peroksid, superoksid in hidroksilni radikal) in antioksidanti (superoksid dismutaza (SOD) in predstopnja glutationa N-acetilcistein (NAC)). Fibrilarni kolagen, ki ga na molekule 4-hidroksiprolina cepi superoksid, se je v hAM izkazal kot glavna tarča ROS (1). SOD in NAC sicer znižujeta delovanje MMP-9, ki sodeluje pri preoblikovanju in razgradnji zunajceličnega matriksa, vendar se zaradi njune povečane porabe ob kajenju aktivnost MMP-9 zviša (1, 7). Opisane biokemične posledice zato lahko znižajo prag za razpok plodovih ovojev pri ženskah, ki v nosečnosti kadijo (1).

DIAGNOSTIČNI PRISTOPI ZA PREPOZNAVANJE PREDČASNEGA IN PREZGODNJEGA PREDČASNEGA RAZPOKA PLODOVIH OVOJEV

Medtem ko lahko *post facto* postavimo diagnozo pPROM s številnimi testi, še ne

poznamo nobenega zanesljivega načina za napovedovanje pPROM (1). Postavitev diagnoze PROM in pPROM predstavlja poseben izziv ob počasnem in občasnem uhajanju plodovnice, ob prekomerni prisotnosti krvi v izločku materničnega vratu in nožnice ali ob odsotnosti nenadnega in nebolečega odtekanja plodovnice iz nožnice (34, 35). Prepoznavo razpoka plodovih ovojev z nabiranjem plodovnice v svodu nožnice omogoča sterilni pregled s spekulomom, ki je subjektiven in zato nezanesljiv (36). Ginekološki pregled se ob sumu na odtekanje plodovnice zaradi tveganja za okužbo odsvetuje, vendar se ob aktivnem porodu dopušča (37). Pri diagnozi lahko pomaga UZ s prepoznavo premajhne količine plodovnice (38).

Uveljavljena pristopa za ugotavljanje PROM oz. pPROM sta mikroskopski test kristalizacije (angl. *fern test*) in nitrazinski test s preverjanjem pH plodovnice, ki je bolj alkalna (7,1–7,3) od normalnega pH nožnice (4,5–6,0) (38). Prisotnost krvi, semenske tekočine, alkalnih antiseptikov ali bakterijsko vnetje nožnice lahko povzročijo lažno pozitiven rezultat nitrazinskega testa (3). Plodov fibronektin (angl. *fetal fibronectin*, fFN) je glikoprotein, ki ga izločajo plodovi ovoji in se kot biološko lepilo nahaja med hCM in deciduo. Zaznava fFN v izcedku iz nožnice pomeni povečano verjetnost PP; ima visoko občutljivost, a nizko specifičnost za določanje odtekanja plodovnice (39).

Novjši pristopi v prepoznavanju PROM in pPROM zadevajo biološke označevalce, kot sta npr. inzulinu podoben rastni dejavnik vezoča beljakovina 1 (angl. *insulin-like growth factor-binding protein 1*, IGFBP-1) – ActimPROM® in α -makroglobulin 1 posteljice (angl. *placental α -microglobulin-1*, PAMG-1) – AmniSure® (41). Zadnje raziskave na tem področju predlagajo imunološki test z mešanico monoklonalnih oz. poliklonalnih protiteles za zaznavanje določenih beljakovin v plodovnici (IGFBP-1, APMG-1, α -fetoprotein, beljakovina posteljice

12 (angl. *placental protein 12*, PP12)) (36). Določitev interleukina (IL) 8 v zbrani plodovnici pomeni prisotnost vnetja znotraj hAM pri pPROM (41).

Odtokanje plodovnice pri približno eni petini do eni četrtini nosečnic ni prepričljivo in jasno vidno, zato bi bil razvoj najboljšega možnega diagnostičnega testa pomemben korak k hitrejšemu in učinkovitejšemu prepoznavanju PROM (40). Idealen test bi bil neinvaziven, hiter, natančen, poceni, praktičen in dostopen.

MOŽNI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ZA NAPOVEDOVANJE PREZGODNJEGA PREDČASNEGA RAZPOKA PLODOVIH OVOJEV

Strategije za napovedovanje pPROM temeljijo na prepoznavanju dejavnikov tveganja in zaznavanju značilnih bioloških označevalcev, ki so trenutno vključeni v številne raziskave ter bi jih lahko v prihodnosti uvedli v klinično prakso (42). Med drugim so predmet proučevanja proteoglikana biglikan in dekorin skupaj s serumsko beljakovino spolne hormone vezoči globulin (angl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) pri asimptomatskih nosečnicah v drugem trimesečju, C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) in oksidativni označevalci v povezavi s trajanjem latence, materin serumski amiloid A, razmerje med trombociti in limfociti, topna žilna celična adhezijska molekula 1 (angl. *soluble vascular cell adhesion molecule 1*, sVCAM-1), topna znotrajcelična adhezijska molekula 1 (angl. *soluble intercellular adhesion molecule-1*, sICAM-1) ter beljakovina posteljice 14 (angl. *placental protein 14*, PP14) (35, 43–47). PP14 se je v raziskavi, kjer so proučevali proteomski profil plodovnice in materine plazme, izkazal za najbolj točen možni biološki označevalac za diagnozo pPROM (35).

pPROM poveča tveganje za horioamnionitis (49). CRP in prokalcitonin v mate-

rinem serumu, IL-6 in dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) v plodovnici ter koncentracija prepepsina v materini plazmi so diagnostični in prognostični označevalci za prepoznavanje subkliničnega horioamnionitisa pri porodnicah s potrjenim pPROM (49–51). Ugotovitve teh raziskav bi lahko zmanjšale incidenco PP, povezanih s pPROM.

ZAKLJUČEK

Pravočasno prepoznavanje PROM oz. pPROM je ključno za ustrezno vodenje poroda in reševanje možnih zapletov. Pomembno je, da porodnico v oskrbo sprejmejo terciarni centri, ki imajo oddelek za intenzivno nego in terapijo nedonošenčkov z izkušenimi neonatologi. V prispevku smo opisali številne vidike pPROM, ki so v večini spontani, idiopatski in nepojasneni ter zaradi velikega deleža predstavljajo pomemben izziv v porodništvu in na področju preprečevanja obolenosti ter umrljivosti novorojenčkov. Nadaljnje raziskovanje zgradbe in delovanja plodovnih ovojev nam bo omogočilo zgodnje predvidevanje oz. napovedovanje tveganja za pPROM, s čimer bi razvili protokole za preprečevanje in obravnavo pPROM. Poleg uveljavljenih diagnostičnih pristopov se zaradi poglobljenega poznavanja patofizioloških poti vedno bolj uveljavljajo nekateri biološki označevalci in imunološki testi, ki bi lahko napovedovali pPROM.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Porodnišnici Ljubljana Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, vsem porodnicam, ki so darovale hAM v raziskovalne namene, in bobicam za pomoč ob raziskovalnem delu v porodnišnici.

LITERATURA

1. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41 (7): 409–19.
2. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1 (1): 11–22.
3. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006; 73 (4): 659–64.
4. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD004735.
5. van der Heyden JL, van Kuijk SMJ, van der Ham DP, et al. Subsequent pregnancy after preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation. *AJP Rep.* 2013; 3 (2): 113–8.
6. Gomes JAP, Romano A, Santos MS, et al. Amniotic membrane use in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16 (4): 233–40.
7. Gupta A, Kedige SD, Jain K. Amnion and chorion membranes: Potential stem cell reservoir with wide applications in periodontics. *Int J Biomater.* 2015; 2015: 274082.
8. Erdani Kreft M, Dragin Jerman U. Amnijska membrana v tkivnem inženirstvu in regenerativni medicini. *Zdrav Vestn.* 2010; 79 (10): 707–15.
9. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2008; 15: 88–99.
10. Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta.* 2019; 79: 40–5.
11. Weidinger A, Poželen L, Wolbank S, et al. Sub-regional differences of the human amniotic membrane and their potential impact on tissue regeneration application. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 8: 613804.
12. Centurione L, Passaretta F, Centurione MA, et al. Mapping of the human placenta: Experimental evidence of amniotic epithelial cell heterogeneity. *Cell Transplant.* 2018; 27 (1): 12–22.
13. Koizumi N, Inatomi T, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res.* 2000; 20 (3): 173–7.
14. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-receptor type ii, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol.* 1999; 179 (3): 325–35.
15. Talmi YP, Sigler L, Inge E, et al. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta.* 1991; 12 (3): 285–8.
16. Toda A, Okabe M, Yoshida T, et al. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci.* 2007; 105 (3): 215–28.
17. Diguisto C. Term prelabor rupture of membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Definition, epidemiology, complications and risk factors. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48 (1): 19–23.
18. Frenette P, Dodds L, Armsen BA, et al. Preterm prelabour rupture of membranes: Effect of latency on neonatal and maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35 (8): 710–7.
19. Lucovnik M, Trojner Bregar A, Steblovnik L, et al. Changes in incidence of iatrogenic and spontaneous preterm births over time: A population-based study. *J Perinat Med.* 2016; 44 (5): 505–9.
20. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: A novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101 (5): 375–86.
21. Reti NG, Lappas M, Riley C, et al. Why do membranes rupture at term? Evidence of increased cellular apoptosis in the supracervical fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196 (5): 484.e1–10.
22. Preterm birth. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al., eds. *Williams Obstetrics*, 25e. New York: McGraw Hill; 2018. p. 855–80.
23. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. MMP/TIMP imbalance during PROM: An indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med.* 1999; 27 (5): 362–8.
24. Parry S, Strauss J 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998; 338 (10): 663–70.
25. Chua WK, Oyen ML. Do we know the strength of the chorioamnion? A critical review and analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144 (Suppl 1): 128–33.
26. Verbruggen SW, Oyen ML, Phillips ATM, et al. Function and failure of the fetal membrane: Modelling the mechanics of the chorion and amnion. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0171588.

27. Richardson LS, Taylor RN, Menon R. Reversible EMT and MET mediate amnion remodeling during pregnancy and labor. *Sci Signal*. 2020; 13 (618): eaay1486.
28. Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends Cell Biol*. 2019; 29 (3): 212–26.
29. Zhang LL, Jiang XM, Huang MY, et al. Nagilactone E suppresses TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion in non-small cell lung cancer cells. *Phytomedicine*. 2019; 52: 32–9.
30. Ooshima A, Park J, Kim SJ. Phosphorylation status at Smad3 linker region modulates transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. *Cancer Sci*. 2019; 110 (2): 481–8.
31. Canciello A, Russo V, Berardinelli P, et al. Progesterone prevents epithelial-mesenchymal transition of ovine amniotic epithelial cells and enhances their immunomodulatory properties. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 3761.
32. D'Arcy MS. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019; 43 (6): 582–92.
33. Saglam A, Ozgur C, Derwig I, et al. The role of apoptosis in preterm premature rupture of the human fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288 (3): 501–5.
34. Workineh Y, Birhanu S, Kerie S, et al. Determinants of premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017: Case control study design. *BMC Res Notes*. 2018; 11 (1): 927.
35. Wang Y, Luo H, Che G, et al. Placental protein 14 as a potential biomarker for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Mol Med Rep*. 2018; 18 (1): 113–22.
36. Rogers LC, Scott L, Block JE. Accurate point-of-care detection of ruptured fetal membranes: Improved diagnostic performance characteristics with a monoclonal/polyclonal immunoassay. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2016; 10: 15–8.
37. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183 (4): 1003–7.
38. Eskicioglu F, Gur EB. Diagnostic modalities in premature rupture of membranes. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 2015; 3 (2): 89–92.
39. Chen J, Gong G, Zheng W, et al. Diagnostic accuracy of quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: A meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 153 (2): 220–7.
40. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: Inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32 (6): 561–9.
41. Oh KJ, Lee JH, Romero R, et al. A new rapid bedside test to diagnose and monitor intraamniotic inflammation in preterm PROM using transcervically collected fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223 (3): 423.e1–15.
42. Ghafoor S. Current and emerging strategies for prediction and diagnosis of prelabour rupture of the membranes: A narrative review. *Malays J Med Sci*. 2021; 28 (3): 5–17.
43. Underhill LA, Avalos N, Tucker R, et al. Serum decorin and biglycan as potential biomarkers to predict PPRM in early gestation. *Reprod Sci*. 2019; 1933719119831790.
44. Ryu HK, Moon JH, Heo HJ, et al. Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 136 (2): 145–50.
45. Köseoğlu SB, Guzel AI, Deveer R, et al. Maternal serum amyloid A levels in pregnancies complicated with preterm prelabour rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 2014; 85 (7): 516–20.
46. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017; 18 (3): 122–6.
47. Sak S, Barut M, Incebiyik A, et al. Comparison of sVCAM-1 and sICAM-1 levels in maternal serum and vaginal secretion between pregnant women with preterm prelabour ruptures of membranes and healthy pregnant women. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2019; 32 (6): 910–5.
48. Satar M, Turhan E, Yapicioglu H, et al. Cord blood cytokine levels in neonates born to mothers with prolonged premature rupture of membranes and its relationship with morbidity and mortality. *Eur Cytokine Netw*. 2008; 19 (1): 37–41.
49. Li K, Yu H, Wang X, et al. Predictive value of procalcitonin or c-reactive protein for subclinical intrauterine infection in patients with premature rupture of membranes (PROM). *J Prenat Med*. 2016; 10 (3–4): 23–8.
50. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (1): 96.e1–8.
51. Çakar E, Çakar ŞE, Taşan HA, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin for subclinical chorioamnionitis in pregnancies between 23–28 week with preterm premature rupture of the membranes. *Balkan Med J*. 2016; 33 (6): 668–74.

Miha Jesenko¹, Tomaž Kocjan², Blaž Krhin³, Simona Gaberšček⁴

Odpornost na ščitnične hormone β

Resistance to Thyroid Hormone β

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ščitnični hormoni, odpornost, genska bolezen

Odpornost na ščitnične hormone β je genska bolezen, ki jo označuje zmanjšana občutljivost tkiv na ščitnične hormone. Povzroča jo mutacija gena, ki kodira zapis za receptor za ščitnične hormone β . Značilnost odpornosti na ščitnične hormone β je povišana serumska vrednost ščitničnih hormonov ob nezadostno zavrtem tirotropinu, katerega serumska koncentracija je normalna ali blago povišana. Klinična slika bolezni je zelo raznolika, od asimptomatskih bolnikov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipotiroze ali hipertiroze, ki potrebujejo posamezniku prilagojeno zdravljenje (nadomeščanje ščitničnih hormonov, zaviralci receptorjev β). Diagnozo odpornosti na ščitnične hormone β potrdimo z genetskim testiranjem. V prispevku želimo predstaviti glavne genetske in klinične značilnosti odpornosti na ščitnične hormone β , diagnostiko, zdravljenje in lastne izkušnje pri obravnavi teh bolnikov. Poudariti želimo tudi pomen diferencialne diagnostike stanj, kjer najdemo enako neskladje med serumsko vrednostjo ščitničnih hormonov in tirotropinom kot pri odpornosti na ščitnične hormone β (adenom hipofize, ki izloča TSH, družinska disalbuminemična hipertiroksinemija, laboratorijska napaka).

ABSTRACT

KEY WORDS: thyroid hormones, resistance, genetic disease

Resistance to thyroid hormone β is a genetic disease defined by an impaired sensitivity of target tissue to the thyroid hormone caused by a mutation of the thyroid hormone receptor β gene. The characteristic biochemical profile of resistance to thyroid hormone β is an elevated serum thyroid hormone level and an inappropriate serum thyrotropin level, which is normal or elevated. The clinical picture is variable ranging from asymptomatic patients to patients with overt signs of hyperthyroidism or hypothyroidism. The treatment of resistance to thyroid hormone β should be individually tailored (substitution with thyroid hormones, β blockers). The diagnosis of resistance to thyroid hormone

¹ Miha Jesenko, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;

³ Znan. sod. dr. Blaž Krhin, univ. dipl. kem., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; simona.gaberscek@kclj.si

β is confirmed by genetic testing. In this article we want to present the main genetic and clinical features of resistance to thyroid hormone β , the diagnostics, treatment, and our own experience with these patients. We also emphasize the meaning of the differential diagnosis of conditions, where the same disbalance between serum thyroid hormone level and serum thyrotropin level, which is found at resistance to thyroid hormone β , is present (thyrotropin producing pituitary adenoma, familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, laboratory interference).

UVOD

Odpornost na ščitnične hormone β (angl. *resistance to thyroid hormone β* , RTH β) je dokaj pogosta genska bolezen. Označuje jo zmanjšana občutljivost tkiv na ščitnične hormone (angl. *thyroid hormone*, TH) zaradi mutacije gena za receptor za ščitnične hormone β (angl. *thyroid hormone receptor β gene*, THRB), ki kodira zapis za receptor ščitničnih hormonov β (angl. *thyroid receptor β* , TR β). Bolezen je bila prvič opisana leta 1967, mutacijo THRB pa so odkrili leta 1989 (1, 2). Značilnost RTH β je povišana serumska koncentracija prostega tiroksina (pT $_4$) in običajno tudi prostega trijodtironina (pT $_3$) ob neustrezno normalni ali blago povišani serumski koncentraciji tiotropina (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) (1). Klinična slika boleznin je zelo raznolika in sega od asimptomatskih bolnikov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipertiroze ali celo hipotiroze (3).

Veliko redkeje se pojavlja odpornost na ščitnične hormone α (angl. *resistance to thyroid hormone α* , RTH α), ki jo povzroča mutacija gena za receptor za ščitnične hormone α (angl. *thyroid hormone receptor α gene*, THRA), odkrita leta 2012 (4, 5). Do sedaj je bilo odkritih 32 posameznikov z RTH α . Bolezen se kaže s hudimi motnjami v duševnem razvoju in zaostankom v rasti, ob tem pa so laboratorijski izvidi ščitničnih hormonov običajno v mejah normale (6).

RAZVRSTITEV

RTH β delimo na generalizirano obliko odpornosti na ščitnične hormone β (angl.

generalized resistance to thyroid hormone β , GRTH β) in redkejšo, centralno odpornost na ščitnične hormone β (angl. *pituitary resistance to thyroid hormone β* , PRTH β). Razdelitev temelji na klinični sliki. Bolniki s PRTH β imajo bolj izraženo hipofizno odpornost. Povišani TH zato bolj vplivajo na periferna tkiva, bolniki pa imajo zaradi tega izrazitejše klinične znake hipertiroze (7). Razlikovanje obeh oblik RTH β na podlagi genetskih preiskav ali laboratorijskih parametrov za zdaj ni možno. Mutacije THRB so pri GRTH β in PRTH β enake (8–10). Pri obeh oblikah odpornosti najdemo enako neskladje med serumsko koncentracijo TH in TSH ter primerljive vrednosti serumskih kazalcev, ki odražajo vpliv TH na periferna tkiva (globulin, ki veže spolne hormone (angl. *sex-hormone binding globulin*, SHBG), alkalna fosfataza, feritin, holesterol, trigliceridi) (3).

INCIDENCA, ETIOLOGIJA IN GENETIKA

Pri presejalnem testiranju novorojenčkov za kongenitalno hipotirozo merimo le serumsko koncentracijo TSH, ki je pri RTH β večinoma normalna, zato natančna incidenca boleznin ni znana. Raziskave, ki so vključevale manjše število novorojenčkov, pri katerih so poleg TSH merili tudi serumsko koncentracijo pT $_4$, so pokazale incidenco RTH β 1 na 40.000 rojstev (11–13). Tudi kasneje, v otroški in odrasli dobi, pri laboratorijskih meritvah običajno najprej izmerimo koncentracijo TSH in šele ob njegovih patoloških vrednostih tudi koncentracijo

pT_4 in pT_3 , zaradi česar veliko primerov RTH β ostaja neodkritih (14). RTH β se enako pogosto pojavlja pri moških in ženskah. Večinoma se deduje avtosomno dominantno, v 20 % se pojavlja sporadično, pri eni družini pa je bil način dedovanja avtosomno recesiven (15).

Vzrok RTH β je mutacija *THRB*, ki kodira zapis za TR β in se nahaja na kromosomu 3. Vse mutacije so doslej našli na eksonih 7, 8, 9 in 10. Največkrat gre za zamenjavo enega nukleotida, redke so zamenjave dveh nukleotidov, vstavitve, izgube, podvojitve. Do sedaj je bilo ugotovljenih 236 različnih mutacij pri 805 družinah, skupno je bila bolezen prepoznana pri več kot 4.000 bolnikih. Mutacije ležijo v predelu gena, ki kodira vezavno mesto TR β za trijodtironin (T_3) (14). Čeprav so mutacije pri GRTH β in PRTH β enake, se nekatere mutacije pri PRTH β pojavljajo pogosteje (mutacije R338W, R338L, R429Q) (16). Ali bo določena mutacija povzročila klinično sliko GRTH β ali PRTH β , ni odvisno samo od vrste mutacije, temveč tudi od nekodirajočih področij DNA. Tako bo polimorfizem enega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) v intronskem regulatornem področju *THRB* v kombinaciji z mutacijo R338W povzročil hipofizno specifično povečano izražanje mutiranega TR β 2 in klinično sliko PRTH β (9).

Pri 15 % bolnikov z značilnimi laboratorijskimi izvidi za RTH β (ob izključitvi drugih možnih vzrokov – laboratorijska napaka, družinska disalbuminemična hipertiroksinemija (angl. *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH), hipofizni TSH-adenom) niso odkrili mutacije *THRB*. V takih primerih govorimo o RTH brez mutacije *THRB*, kjer gre najverjetneje za motnjo v delovanju katerega od kofaktorjev (koaktivatorji, korepresorji, koregulatorji), ki sodelujejo pri vezavi T_3 na TR β ali pri prepisovanju tarčnih genov, ki ga povzroči vezava T_3 na TR β (17–22).

FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Ščitnična hormona tetrajodtironin oz. tiroksin (T_4) in T_3 vplivata na rast, razvoj in številne presnovne procese v telesu, večino biološkega učinka ima T_3 . Izgradnjo ščitničnih hormonov uravnava os hipotalamus (tvori tiroliberin, (angl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH)) – hipofiza (tvori TSH) – ščitnica (tvori T_4 in T_3), ki deluje po mehanizmu negativne povratne zanke. Višje koncentracije TH zavirajo, nižje pa stimulirajo izločanje TRH in TSH. Ves T_4 in manjši del T_3 nastaneta v ščitnici, od koder se izločita v kri, kjer se vežeta na vezavne beljakovine (vezavni globulin za tiroksin (angl. *thyroxine-binding globulin*, TBG), transtiretin in albumin). Samo 0,1 % T_4 in 0,3 % T_3 se nahaja v prosti obliki (pT_4 , pT_3), v kateri lahko hormona vstopata v tarčne celice z difuzijo in s pomočjo prenašalnih beljakovin v celični membrani. V citoplazmi encim dejodaza katalizira odstranitev joda z zunanlega obroča in s tem pretvorbo T_4 v T_3 , ki nato vstopi v jedro. Tam se veže na specifične jedrne receptorje za ščitnične hormone (angl. *thyroid receptor*, TR), katerih afiniteta je 10–15-krat večja za T_3 kot za T_4 (23–25). TR so vezani na specifično zaporedje DNA, odzivno na ščitnične hormone (angl. *thyroid hormone response element*, TRE), ki se nahaja v promotorskem področju tarčnih genov. Vežava T_3 na TR sproži zaporedje dogodkov, ki povzročijo prepisovanje tarčnih genov, ki vplivajo na rast, razvoj, presnovo, srčno frekvenco in druge fiziološke procese (26).

Poznamo dva tipa receptorjev za ščitnične hormone TR α in TR β , ki sta v tkivih različno razporejena. TR α najdemo v srčni mišici, možganih in skeletnih mišicah.

Različna začetna točka prepisovanja omogoča, da iz enega gena za TR β , ki se nahaja na kromosomu 3, nastaneta dve izoobliki TR β 1 in TR β 2. TR β 1 najdemo v vseh tkivih, TR β 2 pa v hipofizi, hipotalamusu in notranjem ušesu (9, 23).

Zaradi mutacije *THRB* se pri RTH β spremeni vezavna domena TR β za T $_3$. Posledično se zniža afiniteta receptorja za T $_3$, kar bi v primeru normalnih serumskih koncentracij TH povzročilo celično hipotirozo. Povišana serumska koncentracija TH pri bolnikih z RTH β je prilagoditveni (kompenzatorni) mehanizem, s katerim poskuša organizem premagati znižano afiniteto receptorja za T $_3$ in vzdrževati evtirotično stanje. Hipotalamus in hipofiza zaradi zmanjšane občutljivosti zaznavata lažno nižjo koncentracijo TH od dejanske serumske koncentracije TH, TSH je tako višji (vrednosti TSH so pri RTH β normalne ali blago povišane), kot bi pričakovali glede na serumsko koncentracijo TH (14, 23, 24).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika RTH β je raznolika in neznanična. Večina bolnikov z RTH β ustrezno kompenzira tkivno odpornost s povišano serumsko koncentracijo TH. Ti bolniki so lahko asimptomatski ali pa imajo zaradi delovanja povišanih TH na tkiva, ki izražajo predvsem TR α (srce, možgani), klinične znake hipertiroze. Hipotiroza se razvije samo pri hujših oblikah odpornosti. Najpogostejša klinična najdba pri bolnikih z RTH β je golša (pri 80 % bolnikov), pogosto se pojavljajo tahikardija (pri 40 % bolnikov), palpitanje (pri 30 % bolnikov), hiperaktivnost (pri 40 % bolnikov), redkeje atrijska fibrilacija ali undulacija (pri 10 % bolnikov), zaostanek v rasti (pri 20 % bolnikov) in duševna manjrazvitost (pri 10 % bolnikov) (7, 23, 27).

Zaradi tkivno specifične razporeditve izooblik TR (TR α prevladuje v srcu, možganih in skeletnih mišicah, v drugih tkivih pa TR β) klinična slika pri posamezniku včasih zajema kombinacijo znakov hipotiroze in hipertiroze. Povišana koncentracija TH stimulira TR α in lahko povzroča tahikardijo, palpitanje ali hiperaktivnost, odpornost na TH v tkivih, ki izražajo predvsem TR β , pa znake hipotiroze (zaostanek v rasti, duševna manjrazvitost) (28, 29).

Pri GRTH β , kjer so vsa tkiva enakomerno odporna na TH, so bolniki pogostejše klinično evtirotični, medtem ko so pri bolnikih s PRTH β , kjer so periferna tkiva manj odporna na TH kot hipofiza in tako bolj dovzetna za vpliv TH, bolj izraženi znaki hipertiroze (7).

Nekatere mutacije *THRB* povzročajo izrazitejšo odpornost tkiv na TH. V takih primerih so lahko zaradi preprečevanja celične hipotiroze serumske vrednosti TH izrazito visoke, klinična slika pa bolj izražena (7, 30–33).

Bolniki z enako mutacijo *THRB* imajo lahko zelo različno klinično sliko. Simptomi in znaki RTH β se lahko razlikujejo tudi pri posameznikih znotraj prizadete družine (3, 34, 35). Poleg mutacije *THRB* na klinično sliko vplivajo še drugi genetski dejavniki. Pomembno vlogo imajo nekodirajoči regulatorni odseki DNA (npr. SNP znotraj intronskega kontrolnega področja), ki vplivajo na izražanje mutiranih TR β in se pri posameznikih z enako mutacijo *THRB* lahko razlikujejo (9).

DIAGNOZA

Pri bolnikih z RTH β najdemo v serumu neskladje med vrednostjo TH in TSH – povišana je vrednost pT $_4$ in običajno tudi pT $_3$ (s starostjo se pT $_3$ fiziološko znižuje) ob nezavrtem TSH (normalna ali blago povišana vrednost TSH). Vrednosti pT $_4$ in pT $_3$ segajo od blago povišanih do vrednosti, ki so nekajkrat nad zgornjo mejo normale (14).

Zlati standard za potrditev diagnoze RTH β je genetsko testiranje, s katerim ugotovimo mutacijo *THRB*.

TSH in TH izmerimo tudi pri svojcih. Najdba značilnih laboratorijskih izvidov pri svojcih posredno potrdi diagnozo RTH β že pred pridobitvijo rezultatov genetskega testiranja, na katere običajno čakamo več mesecev, obenem pa posredno izključijo možnost TSH-adenoma, ki se ne pojavlja družinsko (razen v primeru multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN1)).

V odsotnosti mutacije *THRB* moramo opraviti dodatne preiskave zaradi možnosti RTH brez mutacije *THRB*, TSH-adenoma (MR hipofize, stimulacijski test s TRH, supresijski test s T_3 , oktreetidni test) in FDH (genetsko testiranje) (36).

Meritev parametrov vpliva TH na periferna tkiva (SHBG, alkalna fosfataza, feritin, holesterol, trigliceridi) pomaga pri oceni učinka povišanih vrednosti TH. UZ ščitnice v večini primerov pokaže povečano ščitnico, ki je normalne strukture (23).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Laboratorijske napake, ki jih povzročajo heterofilna protitelesa proti mišjim antigenom (angl. *human anti-mouse antibodies*, HAMA), avtoprotitelesa proti T_4 , sprememba v koncentraciji ali afiniteti vezalnih beljakovin za TH, uživanje biotina, so pogoste in lahko povzročijo enako neskladje med TH in TSH kot pri RTH β , čeprav so dejanske koncentracije TH v serumu normalne. Izključitev laboratorijskih napak dovolj zanesljivo omogoča samo dvostopenjska imunokemična metoda meritve TH, ki pa v Sloveniji ni na voljo. Za meritev serumskih vrednosti TH v Sloveniji in drugod po svetu uporabljamo enostopenjske imunokemične metode, ki omogočajo hitro meritev TH in so cenovno ugodne, je pa pogostnost laboratorijskih napak pri uporabi teh metod večja (36, 37).

Enako neskladje med TH in TSH kot pri RTH β najdemo še pri adenomu hipofize, ki izloča TSH (TSH-adenom) in FDH. TSH-adenom se pojavlja z incidenco 1 na 1.000.000 in predstavlja do 1 % hipofiznih adenomov. Izredno redko se pojavlja družinsko, posamezni družinski primeri TSH-adenoma so bili opisani v sklopu MEN1 (38). Diagnoza TSH-adenoma temelji na slikovni diagnostiki (MR) in hormonskem testiranju (odsotnost porasta TSH po stimulaciji s TRH, odsotnost supresije TSH po obremenitvi s T_3 , povišana vrednost SHBG) (39). Ob dokazani mutaciji *THRB* običajno ni težav

pri razlikovanju RTH β od TSH-adenoma. V literaturi je opisan samo en primer TSH-adenoma pri bolniku z RTH β (40). Diagnostično težavo predstavlja predvsem razlikovanje med redkejšimi oblikami RTH (RTH brez mutacije *THRB*) in TSH-adenomom (36). Dodatno pa lahko diagnostiko zapletejo še incidentalomi hipofize, ki jih s sodobnimi slikovnimi preiskavami odkrivamo vse pogosteje (41, 42). Pri razlikovanju teh redkih stanj so izredno pomembni dinamični in drugi hormonski testi, s kombinacijo katerih lahko postavimo pravilno diagnozo praktično v vseh primerih (TRH-test pri porastu TSH za več kot 5,2-krat z 92-% občutljivostjo in 96-% specifičnostjo loči med RTH β ali RTH brez mutacije *THRB* in TSH-adenomom, obremenitveni test s T_3 je pomemben v dokazovanju TSH-adenoma, oktreetid pri večini TSH-adenomov zniža vrednosti TH za okrog 40 % in veliko manj pri RTH β ali RTH brez mutacije *THRB*) (36, 40). V Sloveniji je trenutno stalno dostopen samo oktreetid, TRH-test le občasno, medtem ko supresijski test s T_3 za zdaj ni na voljo.

FDH je pogosta, ampak redko diagnosticirana avtosomno dominantna genska bolezen, ki se pojavlja z incidenco 1 na 10.000. Vzrok je mutacija gena za albumin *ALB*, ki povzroči spremembo vezavne afinitete albumina za T_4 , kar povzroči laboratorijsko napako pri meritvi serumskega pT_4 , redkeje pT_3 , in lažno neskladje med TH in TSH (lažno povišana vrednost pT_4 in pT_3 ob normalni vrednosti TSH). Bolniki s FDH so asimptomatski in ne potrebujejo zdravljenja. Bolezen dokažemo z genetskim testiranjem (43).

ZDRAVLJENJE

Tkivna RTH β je skoraj vedno delna in zadostno kompenzirana s povišano koncentracijo TH, bolniki z RTH β pogosto ne potrebujejo nobenega zdravljenja. Zaradi različne stopnje izraženosti kliničnih simptomov in znakov potrebujejo simptomatski

bolniki posamezniku prilagojeno zdravljenje (29).

Golša, ki je najpogostejši klinični znak RTH β , običajno ne povzroča težav in ne potrebuje zdravljenja. Možnosti zdravljenja simptomatske golše pri bolnikih z RTH β so zdravljenje z visokimi odmerki liotironina (L-T₃) ali definitivno zdravljenje (radiojod ali tiroidektomija). Po definitivnem zdravljenju so za vzdrževanje evtiroze (TSH v normalnem območju) običajno potrebne zelo visoke doze levotiroksina (L-T₄) (7, 44–46).

Za zdravljenje tahikardije in palpitacij uporabljamo zaviralce receptorjev β (propranolol, atenolol). Tirostatikov zaradi izrazitega porasta TSH, ki lahko ob dolgotrajnem zdravljenju povzroči hiperplazijo hipofize, običajno ne uporabljamo (23).

V literaturi so pri bolnikih z RTH β opisani primeri uspešnega zdravljenja z analogom T₃, trijodotiroacetno kislino (angl. *triiodothyroacetic acid*, TRIAC), ki ima pri nekaterih mutacijah *THRB* večjo afiniteto do mutiranega TR β kot T₃ (47–51).

Kriteriji zdravljenja RTH β pri otrocih niso jasno določeni, kot vodilo nam delno lahko služi izid bolezni pri starših, ki v otroštvu niso bili zdravljeni. Ob znakih hipotiroze (zaostanek v rasti in razvoju) je smiselno zdravljenje z L-T₃ ali L-T₄ ob pogostem spremljanju presnovnega stanja (SHBG, osteokalcin). Tahikardijo in palpitacije zdravimo z zaviralci receptorjev β (18, 23).

NAŠE IZKUŠNJE

Glede na incidenco bolezni je v Sloveniji približno 40 družin z RTH β . Z genetskim testi-

ranjem na RTH β smo na Oddelku za bolezni ščitnice v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana pričeli leta 2022. Prvi primer RTH β smo dokazali julija 2022 pri asimptomatski 63-letni bolnici z golšo. Genetska analiza je v eksonu 8 *THRB* pokazala heterozigotno zamenjavo arginina s histidinom na mestu 320 (R320H). Mutacija je že opisana v genskih bazah pri bolnikih z RTH β . Z meritvijo TH pri svojcih smo RTH β potrdili tudi pri njenem sinu. Pri več bolnikih s sumom na RTH β trenutno še čakamo na izvide genetskega testiranja. Prepoznavna bolezen bo omogočila spremljanje prizadetih družin in ustrezno zdravljenje simptomatskih posameznikov.

ZAKLJUČEK

RTH β je dokaj pogosta genska bolezen z značilnim neskladjem med serumsko vrednostjo TH in TSH, ki pa je redko prepoznana. Genetsko testiranje nam pri ugotovljenem neskladju med TH in TSH omogoča postavitev diagnoze RTH β in enostavno razlikovanje RTH β od TSH-adenoma. Možnost dvostopenjske imunokemične metode določanja TH in stalna razpoložljivost dinamičnih hormonskih testov (TRH-test, supresijski test s T₃) bi nam v kombinaciji z genetskim testiranjem in slikovnimi metodami omogočila razlikovanje, postavitev pravilne diagnoze, izbiro ustreznega zdravljenja ali izogib napačnemu zdravljenju pri vseh stanjih, ki povzročajo neskladje med TH in TSH (laboratorijska napaka, RTH β , RTH brez mutacije *THRB*, TSH-adenom, FDG).

LITERATURA

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; 27 (2): 279–94.
2. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86 (22): 8977–81.
3. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid.* 1994; 4 (2): 225–32.
4. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med.* 2012; 366 (3): 243–9.
5. Van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, et al. Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med.* 2012; 366 (15): 1451–3.
6. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone alpha-emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (7): 2636–9.
7. Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 656551.
8. Adams M, Matthews C, Collingwood TN, et al. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J Clin Invest.* 1994; 94 (2): 506–15.
9. Alberobello AT, Congedo V, Liu H, et al. An intronic SNP in the thyroid hormone receptor beta gene is associated with pituitary cell-specific over-expression of a mutant thyroid hormone receptor beta2 (R338W) in the index case of pituitary-selective resistance to thyroid hormone. *J Transl Med.* 2011; 9: 144.
10. Safer JD, O'Connor MG, Colan SD, et al. The thyroid hormone receptor-beta gene mutation R383H is associated with isolated central resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (9): 3099–109.
11. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr.* 2003; 143 (3): 296–301.
12. Tajima T, Jo W, Fujikura K, et al. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res.* 2009; 66 (3): 312–6.
13. Vela A, Perez-Nanclares G, Rios I, et al. Spanish group for the study of thyroid hormone resistance from newborns to adults: A Spanish experience. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42 (8): 941–9.
14. Pappa T, Refetoff S. Human genetics of thyroid hormone receptor beta: Resistance to thyroid hormone beta (RTHbeta). *Methods Mol Biol.* 2018; 1801: 225–40.
15. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, et al. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74 (1): 49–55.
16. Wan W, Farboud B, Privalsky ML. Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta2 isoform function. *Mol Endocrinol.* 2005; 19 (6): 1529–42.
17. Weiss RE. »They have ears but do not hear« (Psalms 135:17): Non-thyroid hormone receptor beta (non-TRbeta) resistance to thyroid hormone. *Thyroid.* 2008; 18 (1): 3–5.
18. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptors α or β genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (12): 4196–203.
19. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without thyroid hormone receptor β or α genes mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3609–17.
20. Koenig RJ. Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. *Thyroid.* 1998; 8 (8): 703–13.
21. Mamasasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, et al. Mosaicism of a thyroid hormone receptor (TR) beta gene mutation in resistance to thyroid hormone (RTH). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (9): 3471–7.
22. Weiss RE, Xu J, Ning G, et al. Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J.* 1999; 18 (7): 1900–4.
23. Dumitrescu AM, Korwutthikulransi M, Retetoff S. Impaired sensitivity to thyroid hormone: Defects of transport, metabolism, and action. In: Braverman LE, Cooper DS, Kopp P, eds. *The Thyroid.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p. 868–881.

24. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al. Anatomy and physiology. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al. *Thyroid disease in adults*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 5-25.
25. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001; 81 (3): 1097-42.
26. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012; 122 (9): 3035-43.
27. Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, et al. Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinol (Paris)*. 2021; 82 (3-4): 167-9.
28. Toumba M, Neocleous V, Fanis P, et al. Phenotype variability and different genotype of four patients with thyroid hormone resistance syndrome due to variants in the THR β gene. *Hippokratia*. 2019; 23 (3): 135-9.
29. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 15: 458: 82-90.
30. Wu SY, Cohen RN, Simsek E, et al. A novel thyroid hormone receptor-beta mutation that fails to bind nuclear receptor corepressor in a patient as an apparent cause of severe, predominantly pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (5): 1887-95.
31. Machado DS, Sabet A, Santiago LA, et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (23): 9441-6.
32. Meier CA, Dickstein BM, Ashizawa K, et al. Variable transcriptional activity and ligand binding of mutant beta 1,3,5,3'-triiodothyronine receptors from four families with generalized resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol*. 1992; 6 (2): 248-58.
33. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80 (11): 3246-56.
34. Pohlenz J, Wirth S, Winterpacht A, et al. Phenotypic variability in patients with generalised resistance to thyroid hormone. *J Med Genet*. 1995; 32 (5): 393-5.
35. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, et al. Homozygous thyroid hormone receptor β -gene mutations in resistance to thyroid hormone: Three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (4): 1328-36.
36. Campi I, Covelli D, Moran C, et al. The Differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: Insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 432.
37. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998; 44 (3): 440-54.
38. Taylor TJ, Donlon SS, Bale AE, et al. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. *Thyroid*. 2000; 10 (11): 1001-7.
39. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2 (2): 76-82.
40. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, et al. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: A diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001; 11 (3): 281-91.
41. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33 (2): 101268.
42. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med*. 2021; 50 (4): 104081.
43. Khoo S, Lyons G, Solomon A, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia confounding management of coexistent autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020; 2020: 19-0161.
44. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid*. 2004; 14 (1): 71-4.
45. Ünlütürk U, Sriprapradang C, Erdoğan MF, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: A report of four cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (6): 2210-7.
46. Moghe R, Exley S, Kabadi UM. Selective pituitary resistance to thyroid hormone: Clinical hyperthyroidism with high TSH on levothyroxine administration in I-131 ablated »Graves disease«. *Open J Endocr Metab Dis*. 2022; 12: 177-83.
47. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, et al. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J Endocrinol Invest*. 1983; 6 (3): 217-23.
48. Radetti G, Persani L, Molinaro G, et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid*. 1997; 7 (5): 775-8.

49. Takeda T, Suzuki S, Liu R-T, et al. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (7): 2033–40.
50. Anzai R, Adachi M, Sho N, et al. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: Pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid.* 2012; 22 (10): 1069–75.
51. Moran C, Habeb AM, Kahaly CJ, et al. Homozygous resistance to thyroid hormone β : Can combined antithyroid drug and triiodothyroacetic acid treatment prevent cardiac failure? *J Endocr Soc.* 2017; 1 (9): 1203–12.

Prispelo 23. 4. 2023

Lučka Marija Neudauer¹, Luka Pušnik², Peter Slak³, Domen Plut⁴

Podvojitve sečnice – prikaz kliničnega primera

Duplication of the Urethra – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pediatrična radiologija, razvojne nepravilnosti, genitourinarni sistem, retrogradna uretrografija, ultrazvok

Podvojena sečnica je redka prirojena nepravilnost sečil. Etiologija nepravilnosti ni povsem raziskana. Podvojitve sečnice je pogosto povezana z drugimi nepravilnostmi genitourinarnega sistema ali drugimi razvojnimi nepravilnostmi. Končno diagnozo postavimo z radiološkimi preiskavami. Najpogosteje opravimo retrogradno uretrografijo v kombinaciji z mikcijskim cistouretrogramom, v pomoč pa so nam tudi intravenski cistouretrogram, MR-uretrografija in UZ. S slikovno diagnostiko natančno opredelimo patoanatomsko stanje, s čimer lahko načrtujemo kirurško zdravljenje, ki ga prilagodimo glede na bolnikove težave; uporabljajo se lahko meatoplastika, uretroplastika, akcesorna uretralna ekscizija, redkeje tudi uretralna reimplantacija. V članku predstavljamo primer šest mesecev starega dečka z redkim tipom Y-podvojene sečnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: paediatric radiology, developmental anomalies, genitourinary system, retrograde urethrography, ultrasound

Duplication of the urethra is a rare congenital malformation of the genitourinary system. The etiology of the malformation has not been fully studied yet. Duplication of the urethra is usually associated with other malformations of the genitourinary tract and other congenital malformations. Radiology is important for determining the diagnosis. Generally, a retrograde urethrogram in combination with a voiding cystourethrography is performed. Other diagnostic methods such as intravenous cystourethrogram, MR urethrography, and ultrasound can also be employed. Diagnostic imaging helps us define the precise pathological anatomical condition, and consequently plan surgical intervention based on the patients' symptoms. Surgical procedures that are used in such malformations are urethroplasty, excision of the accessory urethra, or urethral reimplantation. Herein, we present a case of a six-month-old boy with a rare Y-type duplication of the urethra.

¹ Lučka Marija Neudauer, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; lucka.neudauer@gmail.com

² Asist. Luka Pušnik, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. Peter Slak, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Domen Plut, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

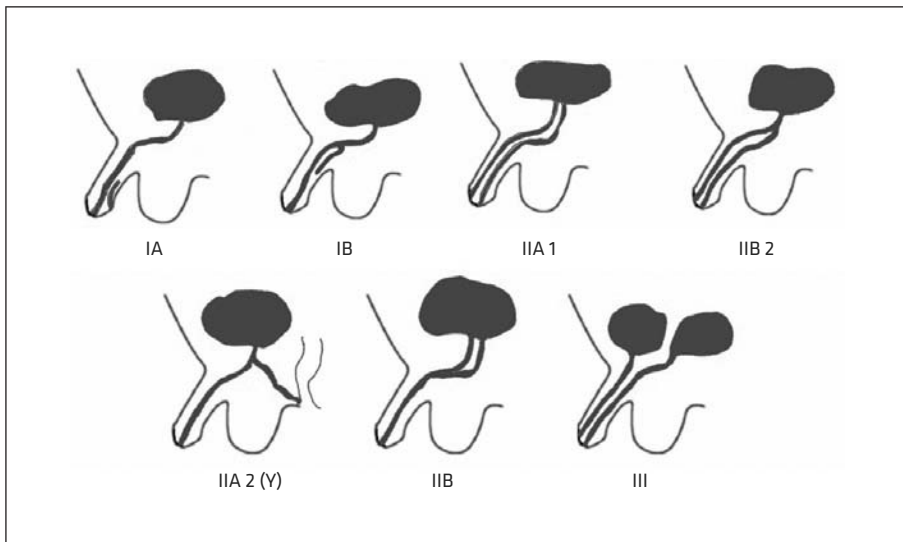
UVOD

Podvojena sečnica je ena najredkejših prirojenih nepravilnosti sečil in pogosteje prizadene dečke (1). Incidenca podvojene sečnice pri dečkih je ocenjena na en primer na 100.000 novorojencev, pri deklicah pa je nepravilnost še približno 13-krat redkejša (2). Etiologija nepravilnega razvoja sečnice ni povsem raziskana in je najverjetneje posledica več napak med embrionalnim razvojem. Podvojena je lahko celotna sečnica ali pa le njen del. Največkrat je podvojitve prisotna v sredinski (sagitalni) ravnini, pri čemer se izvorna sečnica običajno nahaja pred podvojeno sečnico (3). V dveh tretjinah primerov je povezana z drugimi genitourinarnimi nepravilnostmi (npr. hipospadijo, zatekanjem urina iz sečnega mehurja v zgornja sečila (vezikoureteralni refluks), ekstrofijo sečnega mehurja, epispadiazo, kriptorhizmom, ledvično nerazvitostjo) ali drugimi razvojnimi nepravilnostmi (npr. anorektalnimi nepravilnostmi ter atrezijo požiralnika) (4–6). Diagnozo podvojene sečnice najpogosteje postavimo v prvih letih življenja, pri čemer so nam v pomoč različne radiološke preiskave. Zdravljenje

nepravilnosti je zapleteno in v veliki meri odvisno od anatomske vrste (7).

EMBRIOLOŠKI NASTANEK IN KLINIČNA DELITEV

Embriološki nastanek podvojene sečnice ni povsem jasen – obstaja več teorij, nobena pa v celoti ne pojasni nastanka vseh nepravilnosti (8). Casselman in Williams sta v svoji teoriji opisovala delno nezmožnost vraščanja lateralnega mezoderma med ektoderm ter mezoderm kloakine membrane v medijski liniji, kar naj bi tvorilo hrbtni episfadični kanal (9). Nasprotno sta Das in Brosman opisala, da podvojena sečnica nastane iz nenormalnega konca Müllerjevega voda (10). V redni klinični praksi embriološki nastanek podvojene sečnice ni tako pomemben, večji pomen pa imajo simptomi, ki jih ima bolnik zaradi podvojitve. V klinični praksi se najpogosteje uporablja razvrstitev Effmana in Lebowitza, ki deli podvojitve sečnice pri moških na več skupin in podskupin, kot prikazuje tabela 1 ter slika 1 (11). Manj uporaben je sistem po Woodhousu in Williamsu, vendar podrobneje opisuje redkejša oblike podvojene sečnice (12).



Slika 1. Razvrstitev podvojene sečnice po Effmanu in Lebowitzu (7, 13).

Tabela 1. Razvrstitev podvojene sečnice po Effmanu in Lebowitzu (7).

Tip I	Tip II	Tip III
IA: nepopolna podvojitev sečnice z dvema izvodiloma	IIA 1: dve ločeni sečnici brez povezave, ki samostojno izhajata iz sečnega mehurja in se samostojno odpirata	podvojena sečnica s podvojenim mehurjem
IB: nepopolna podvojitev sečnice, ki se slepo konča	IIB 2: dve sečnici, in sicer iz ene od sečnic izhaja podvojitev, pri čemer se obe samostojno odpirata	
	IIA 2 (Y): prostatični del sečnice se razdeli na dva kanala; eden se odpira ventralno na glavici penisa, drugi se odpira v presredku	
	IIB: sečnici izhajata samostojno iz sečnega mehurja, nato se združita in odpirata s skupnim izvodilom	

PRIKAZ PRIMERA

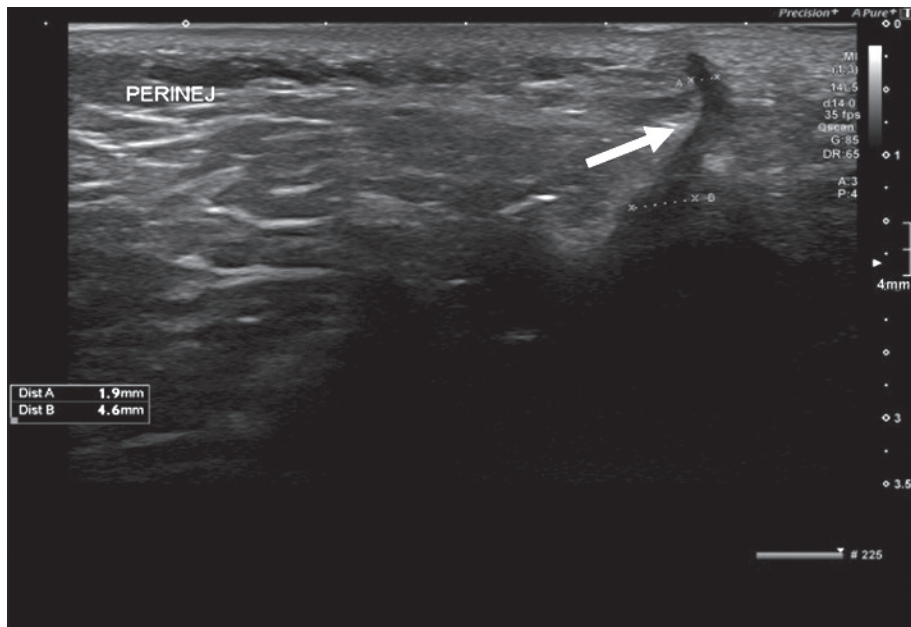
Predstavljeni bolnik je šestmesečni deček, ki je bil obravnavan v nujni urološki ambulanti zaradi odprtine v predelu presredka, ki jo je opazila mati. Iz odprtine je iztekala prozorna ali rumenkasta tekočina, podobna urinu. Na rutinskem sistematskem pregledu, nekaj tednov pred pregledom, je bil izvid urina patološki, z močnim vonjem, vendar nespremenjeno barvo. Deček ni preboleval okužbe in je bil brez povišane telesne temperature. Ob pregledu v nujni ambulanti je bil miren, sodelujoč; imel je mehak in neboleč trebuh ter prosta kilna izstopišča. Oba testisa sta bila normalno tipna v modniku, ki je bil tudi primerno oblikovan. Penis je bil primerne velikosti z normalno oblikovanim prepucijem in širokim ustjem sečnice na vrhu glavice penisa. Hipospadije ni bilo, prav tako ne ukrivljenosti penisa. Anus je bil oblikovan brez jasnih patoloških sprememb. Ob presredku, približno 3 cm pred rektumom, je bila prisotna 2 mm velika odprtina, iz katere je pritekal urin, kadar je otrok zajokal ali se napenjal.

Dečkova družinska anamneza je bila brez posebnosti. Med perinatalnim razvojem je mati imela nosečnostno sladkorno bolezen. Rojen v 38. tednu nosečnosti z vaginalnim

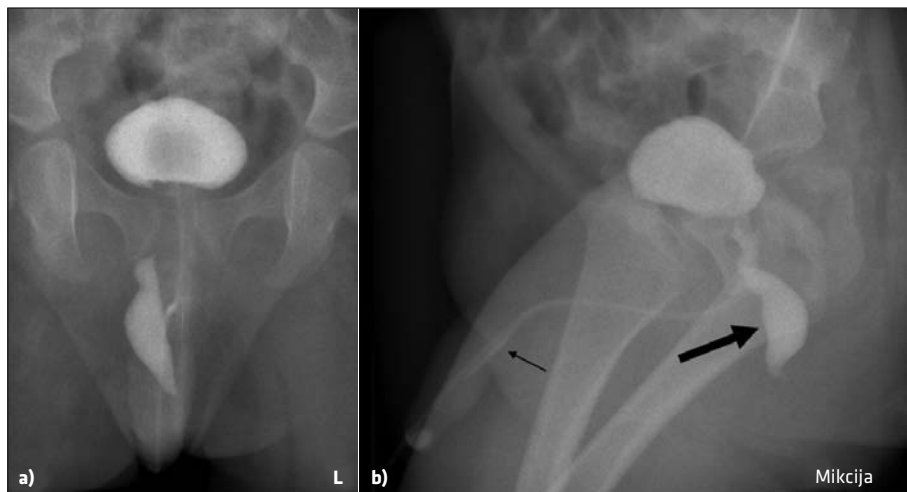
porodom brez zapletov in imel oceno po Apgarjevi lestvici 10 (od možnih 10 točk).

Zaradi natančnejše opredelitve smo pri bolniku opravili UZ. Pri UZ trebuha niso opazili posebnosti. Z visokofrekvenčno linearno sondo smo pregledali tudi presredek, kjer smo prikazali cevasto strukturo, ki se je nadaljevala proti simfizi paramedialno desno (slika 2). S sečnico se je združila v prostatičnem delu, ki je bil nekoliko širši.

Nato smo opravili retrogradno uretrografijo in mikcijski cistouretrogram. S preiskavama smo pri dečku prikazali dodaten kanal v začetnem membranoznem delu sečnice, tj. podvojeno sečnico, ki je vodila od sečnice do kože v predelu presredka (slika 3). Kanal je potekal nekoliko v desno, na koži pa se je končal v mediani liniji. Ta del podvojene sečnice je bil vrečaste (sakulame) oblike, meril 3 cm v dolžino, njegov najširši premer pa je meril 10 mm. Po končani mikciji smo v podvojeni sečnici opazili kontrastno sredstvo, kar je nakazovalo na slabo praznjenje. Glede na anatomsko lokacijo smo podvojeno sečnico razvrstili v tip IIA 2 (Y) po razvrstitvi Effmana in Lebowitza. Predstavljen bolnik trenutno čaka na kirurški poseg, ki bo opravljen v tujini. S kirurškim posegom bodo odstranili podvojeno sečnico in opravili rekonstrukcijo primarne sečnice.



Slika 2. UZ podvojene sečnice s pogledom skozi presredek (perinej). Bela puščica prikazuje hipoehogen kanal, ki povezuje sečnico in kožo – podvojena sečnica.



Slika 3. Mikcijski cistouretrogram podvojene sečnice. Prikazani sta sliki ob mikciji. Slika A je opravljena v antero-posteriorni ravnini in slika B v sagitalni ravnini. Ob mikciji se prikaže široka podvojitev sečnice, ki od prostatičnega dela sečnice vodi zadaj in nekoliko v desno do presredka (debela črna puščica). V prvotno sečnico je vstavljen urinski kateter (tanka črna puščica). Med mikcijo skoraj vse kontrastno sredstvo izhaja skozi podvojeno sečnico z izhodom na presredku.

RAZPRAVA

Radiološka diagnostika omogoča diagnosticiranje podvojene sečnice in natančno patoanatomsko opredelitev tipa te prirodne nepravilnosti. Omogoča tudi diagnosticiranje pridruženih razvojnih nepravilnosti, dodatno pa je pomembna pri načrtovanju nadaljnje interdisciplinarne obravnave bolnika in kirurškega zdravljenja. V našem primeru je bil sum na podvojeno sečnico postavljen ob pojavu patološkega izvida laboratorijskih preiskav urina in anamnestičnem poročanju o odprtini v predelu presredka. Drugi znaki, ki bi lahko nakazovali na podvojitev, so ponavljajoče se okužbe sečil, inkontinenca in vezikoureteralni refluks. V hudi obliki se lahko podvojitev sečnice kaže tudi kot zapora sečil, ki vodi do kronične ledvične odpovedi in z njo povezanih znakov ter simptomov (1).

Sum na podvojeno sečnico, kadar sta prisotni dve odprtini, skozi kateri izhaja urin, običajno postavimo po natančni anamnezi in kliničnem pregledu, pri čemer lahko s slednjim tudi preverimo funkcijsko zmožljivost obeh sečnic. Če se ena izmed odprtin nahaja v področju presredka ali zadnjice, najprej postavimo sum na podvojeno sečnico tipa IIA 2 (Y), kakor je bilo tudi pri predstavljenem bolniku (14). V primerih, ko je prisotna le ena odprtina, diagnozo podvojene sečnice potrdimo šele s slikovno diagnostiko, ki omogoča natančen prikaz in določitev tipa podvojene sečnice. Za zdaj nobena radiološka metoda ni sprejeta kot zlati diagnostični standard, ki bi se enotno uporabljal za diagnostiko in načrtovanje zdravljenja. Prva diagnostična metoda, ki se je poslužujemo, je običajno retrogradna uretrografija v kombinaciji z mikcijskim cistouretrogramom, kar običajno izberemo tudi v naši ustanovi. Retrogradna uretrografija nam omogoča natančen prikaz patoanatomskega stanja obeh sečnic, hkrati pa lahko s to metodo izključimo morebitne rektalne fistule (14, 15). Pri tej preiskavi skozi odprtino sečnice vstavimo Foleyjev kateter.

V predelu glavnice penisa nežno razpremo balonček, da dosežemo tesnitev svetline sečnice. Nato skozi kateter v sečnico brizgamo jodovo kontrastno sredstvo, ki izpolni sečnico in morebitne dodatne povezave (npr. podvojeno sečnico, fistule). Med vbrižgavanjem kontrastnega sredstva stanje opazujemo pod diaskopsko (rentgensko) kontrolo. Ob preiskavi s kontrastnim sredstvom v celoti izpolnimo sečni mehur. Nato kateter odstranimo in pod diaskopskim nadzorom opazujemo tudi dejanje mikcije. Določeni deli podvojitve se med mikcijo boljše prikažejo. Zamenjavo retrogradni uretrografiji predstavlja intravenski cistouretrogram, ki pa je zaradi uporabe intravenskega kontrastnega sredstva in večje doze sevanja bolj invazivna metoda kot retrogradna uretrografija. Slednja se lahko tudi bolj prilagaja patoanatomskim razmeram posameznika, kar je še posebej pomembno v primerih, kadar nedominatna sečnica ni prehodna (14). Kot nadomestna diagnostična metoda za diagnozo podvojene sečnice se v literaturi omenja tudi MR-uretrografija, vendar kot samostojna metoda za zdaj ne velja za dovolj natančno v diagnostiki podvojene sečnice, saj bolje kot podvojeno sečnico prikaže predvsem okolne strukture (14). V teoriji bi prišla v poštev tudi ocena sečnice z UZ po polnitvi z UZ-kontrastnim sredstvom, ki je novejša metoda, vendar za zdaj v literaturi pri tej redki bolezni o uporabi te preiskave še ni podatkov.

Slikovna diagnostika ima ključno mesto pri natančni opredelitvi patoanatomskega stanja in razvrstitvi nepravilnosti, kar je zelo pomembno za načrtovanje kirurškega zdravljenja. Zdravljenje je odvisno od simptomov pri bolniku, dodatno pa tudi od kozmetične narave nepravilnosti. Kirurški pristopi zdravljenja so različni ter odvisni predvsem od tipa podvojene sečnice. Uporabljajo se lahko meatoplastika, uretroplastika, akcesorna uretralna ekscizija, redkeje pa tudi uretralna reimplantacija (14).

Namen kirurškega zdravljenja je vzpostavitev kontinence, preprečevanje okužb sečil, preprečevanje zapore urogenitalnega sistema in odpravev kozmetične nepravilnosti. Zaradi redkosti bolezni standardno zdravljenje ne obstaja. Kirurško zdravljenje se načrtuje in je odvisno predvsem od vodilnih težav, tipa podvojene sečnice in morebitnih pridruženih nepravilnosti. Pogosto je zaradi pridruženih razvojnih nepravilnosti potrebno večstopenjsko zdravljenje (16). V primeru podvojitve sečnice, kjer se ena od sečnic končuje slepo, se opravi odstranitev sečnice, ki se končuje slepo. V takih primerih so objektivne težave bolnikov v glavnem kozmetične, lahko pa prihaja do mukoznega izcedka iz slepe podvojitve. Za doseganje kontinence je včasih treba opraviti še Young-Dees-Leadbetterjevo rekonstrukcijo mehurja ali Mitchellovo rekonstrukcijo mehurja (3). Pri podvojitvi tipa Y po Effmanu in Lebowitzu se pogosto uporabi transrektalni sprednji sagital-

ni pristop (angl. *anterior sagittal trans-rectal approach*, ASTRA) za ločitev sečnice od rektuma, nato pa mu sledi dvostopenjska uretroplastika z uporabo režnja vaginalne tunike testisa (3, 17).

ZAKLJUČEK

Predstavljeni klinični primer prikazuje pomembno vlogo radiološke diagnostike in postavitvi diagnoze podvojene sečnice in načrtovanju zdravljenja. Retrogradna uretrografija v kombinaciji z mikcijskim cistouretrogramom nam omogoča pridobitev podatkov o patoanatomskem stanju podvojene sečnice, za dodatno opredelitev morebitnih pridruženih nepravilnosti pa si lahko pomagamo z UZ. Ker gre za redko nepravilnost, ki zahteva zdravljenje s kirurškim pristopom, je ključnega pomena multidisciplinaren pristop, ki je potreben pri diagnostiki nepravilnosti, med zdravljenjem in tudi pri nadaljnjem sledenju bolnikov.

LITERATURA

1. Baid M, Dutta A. Urethral duplication in a 15-year-old: Case report with review of the literature. *Rev Urol.* 2014; 16 (3): 149–51.
2. Cervellione RM, Mantovani A, Gearhart J, et al. Prospective study on the incidence of bladder/cloacal exstrophy and epispadias in Europe. *J Pediatr Urol.* 2015; 11 (6): 337. e1-337.e6.
3. Onofre LS, Gomes AL, Leão JQDS, et al. Urethral duplication - A wide spectrum of anomalies. *J Pediatr Urol.* 2013; 9(6 PART B): 1064–71.
4. Caione P, Angotti R, Molinaro F, et al. Urethral duplication in male epispadias: A very uncommon association. *Minerva Urol e Nefrol.* 2020; 72(2): 229–35.
5. Dunnick R, Sandler CM NJ. *Textbook of uro radiology.* 5th edn. 2013. 29 p.
6. Kelalis P, King L BA eds. *Clinical pediatric urology.* 3rd ed Philadelphia. 1992. 619–63 p.
7. Bakkaly A El. Urethral duplication in male children's: Report of four cases. *Open Access J Transl Med Res.* 2017; 1 (4): 106–9.
8. Erdil H, Mavi A, Erdil S, et al. Urethral duplication. Vol. 57. *Acta Medica Okayama.* 2003. p. 91–3.
9. Casselman J W DI. Duplic urethra. *Acta Urol Belg.* 1996; (34): 535–41.
10. Das S and Brosman SA. Duplication of the male urethra. *J Urol.* 1977; (117): 452–4.
11. Effmann EL, Lebowitz RL CA. Duplication of the urethra. 1976; (119): 179–85.
12. Woodhouse CR W DI. Duplications of the lower urinary tract in children. *J Urol.* 1979; (51): 481–7.
13. Jahanshahi A, Falaki R, Falahatian M. Voiding cysto-urethrography of complete urethral duplication in a child, a case report. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2022; 53 (1): 1–4.
14. Frankel J, Sukov R. Diagnosing urethral duplication including a novel radiological diagnostic algorithm. *BJR|case reports.* 2017; 3 (2): 20150506.
15. Tlili G, Ahmed K ben, Acacha E, et al. Duplication of the urethra in an adult male presenting with scrotal fistula: A rare case report. *J Surg Case Reports.* 2021; 2021 (9): 1–3.
16. Guglielmetti LC, Delcont M, Walker J, et al. Urethral duplication—Epidemiology, diagnosis, and treatment in a case series of 19 patients. *J Pediatr Urol.* 2020; 16 (3): 385 e1-385.e9.
17. Pinto LOAD, Westin LA, Kietzer KS, et al. ASTRA - An alternative approach for the posterior urethra. *Int Braz J Urol.* 2023; 49 (1): 161–2.

Prispelo 25. 4. 2023

Priporočila za zdravljenje nevropatične bolečine priporočajo pregabalin kot prvo izbiro zdravljenja. (1)



Več jakosti za več možnosti zdravljenja

Pregabalin Krka

pregabalin

trde kapsule, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg

Sestava Ena trda kapsula vsebuje 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg ali 300 mg pregabalina.
Terapevtske indikacije *Nevropatska bolečina* Zdravljenje periferne in centralne nevropatične bolečine pri odraslih. *Epilepsija* Dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi napadi, sekundarno generalizacijo ali brez nje. *Generalizirana anksiozna motnja pri odraslih* **Odmernik in način uporabe** Odmernik Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg na dan v 2 ali 3 odmerkih. *Nevropatska bolečina* Zdravljenje se lahko začne s 150 mg na dan v 2 ali 3 odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče čez 3 do 7 dni odmerke povečati na 300 mg na dan, in če je treba, čez nadaljnjih 7 dni na največji odmerek 600 mg na dan. *Epilepsija* Zdravljenje se lahko začne s 150 mg na dan v 2 ali 3 odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje se odmerek čez 1 teden lahko poveča na 300 mg na dan. Po dodatnem tednu se lahko doseže največji odmerek, to je 600 mg na dan. *Generalizirana anksiozna motnja* Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg na dan v 2 ali 3 odmerkih. Potrebo po zdravljenju je treba redno ocenjevati. Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom po 150 mg na dan. Glede na bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po 1 tednu poveča na 300 mg na dan. Se 1 teden zatem se lahko odmerek poveča na 450 mg na dan. **Največji dovoljeni odmerek**, ki se lahko doseže 1 teden pozneje, je 600 mg na dan. *Ukinitev pregabalina* Če je treba jemanje pregabalina prekiniti, ga je v skladu s klinično prakso, ne glede na indikacijo, priporočljivo zmanjševati postopoma, vsaj 1 teden. **Bolniki z ledvično okvaro** Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren z očistkom kreatinina, zato je treba pri bolnikih z oslabiljenim ledvičnim delovanjem odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina. Pri bolnikih na hemodializi je treba dnevni odmerek pregabalina prilagoditi ledvičnemu delovanju. Poleg dnevnega odmerka morajo bolniki po vsaki 4-urni hemodializi takoj dobiti dodaten odmerek. **Bolniki z jetrno okvaro** Bolnikom z jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. **Pediatrična populacija** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče dati priporočil o odmerjanju. **Starejši bolniki (po 65. letu)** Če je njihovo ledvično delovanje oslabiljeno, je treba odmerek zmanjšati. **Način uporabe** Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** V skladu s klinično prakso morajo nekaterim bolnikom s sladkorno boleznijo, pri katerih med zdravljenjem s pregabalinom pride do povečanja telesne mase, prilagoditi hipoglikemična zdravila. V obdobju trženja so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. V povezavi z zdravljenjem s pregabalinom so redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Zdravljenje s pregabalinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko pri starejših poveča pogostost nezgodnih padcev (padcev). V obdobju trženja so poročali tudi o izgubi zavesti, zmedenosti in poslabšanju mentalnih sposobnosti, zato je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, dokler ni znano, kako zdravilo učinkuje nanje. V obdobju trženja so poročali o neželenih učinkih na vid, vključno z izgubo vida, zamegljenostjo ali drugimi spremembami ostrine vida, ki so bile v večini primerov prehodnega značaja. Poročali so o primerih ledvične odpovedi; ob prekinitvi zdravljenja je bil ta neželeni učinek v nekaterih primerih reverzibilen. Za ukinitev sočasnega jemanja antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom, ko je pri dodatnem zdravljenju s pregabalinom dosežen nadzor nad napadi, ni zadostnih podatkov. V obdobju trženja so pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pregabalin, poročali o primerih kongestivnega srčnega popuščanja. Takšne reakcije so se večinoma pojavile pri starejših bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, ki so dobivali pregabalin za nevropatično indikacijo. Pri zdravljenju bolnikov s centralno nevropatično bolečino kot posledico poškodbe hrbtnice se je povečala pogostost neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčevjem, posebno

somnolence. Pri bolnikih, ki imajo zmanjšano respiratorno funkcijo, bolezen dihal ali živčevja, ledvično okvaro ali sočasno uporabljajo depresorje osrednjega živčevja, in pri starejših lahko obstaja večje tveganje za pojav hude depresije dihanja. Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z anti epileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Pri bolnikih, ki so dobivali pregabalin v obdobju trženja, so opazili povečano tveganje za pojav samomorilnega vedenja in smrti zaradi samomora. V obdobju trženja so ob sočasnem jemanju pregabalina in zdravil, ki lahko povzročijo zaprtje, kot so opioidni analgetiki, poročali o učinkih, povezanih z zmanjšanim delovanjem spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. o črevesni zapori, paraličnem ileusu, zaprtju). Pri predpisovanju pregabalina sočasno z opioidi je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav depresije osrednjega živčevja. Poročali so tudi o primerih nepravilnega jemanja, zlorabe in odvisnosti. Po prekinitvi kratkotrajnega ali dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Med jemanjem pregabalina ali kmalu po prekinitvi se lahko pojavijo krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči. Predvsem pri bolnikih z osnovnimi stanji, ki lahko izkovejo encefalopatijo, so poročali o primerih encefalopatije. **Medsedbojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pregabalin lahko stopnjuje učinke etanola in lorazepamov. V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi dihanja in primerih kome pri bolnikih, ki so jemali pregabalin in druga zdravila, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja. Kaže, da pregabalin prispeva k okvari kognitivne in grobe motorične delovanja, ki jo povzroča oksikodon. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Zenske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Jemanje pregabalina v prvem trimesežju nosečnosti lahko povzroči večje prirojene napake pri nerojenem otroku. Pregabalin Krka se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če koristi za mater prevladajo nad možnim tveganjem za plod). Pregabalin se izloča v materino mleko. Učinek pregabalina na dojene novorojenčke/dojenčke ni znan. **Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja s pregabalinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.** **Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev** Zdravilo Pregabalin Krka lahko povzroči omotico in somnolenco in tako blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo zmoglost opravljanja takšnih dejavnosti. **Neželeni učinki** Zelo pogosti neželeni učinki so omotica, somnolenca in glavobol. Pogosto se pojavijo nazofaringitis, povečanje apetita, avferično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, zmanjšanje libida, ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, dizartija, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezije, hipestezija, sedacija, motnje ravnoteže, letargija, zamegljen vid, diplopija, vrtoglavica, bruhanje, navzeja, zaprtje, driska, flatulenca, napetost trebušne stene, suha usta, mišični krči, artralgijske bolečine v hrbtu, bolečine v udih, krči v vratu, motnje erekcije, periferne edeme, edemi, nenormalna hoja, padec, občutek pijanosti, nenormalno počutje, utrujenost in povečanje telesne mase. Ostali neželeni učinki se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. **Imetniško dovoljenje za promet z zdravili Krka, d. d.** Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 56 trdih kapsul po 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg ali 300 mg pregabalina. **Datum zadnje revizije besedila** 19. 2. 2023.

1. Priporočila za celostno obravnavo bolnika z nevropatično bolečino. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2022.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite cikel podatkov glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si

Aleksander Stepanović¹, Breda Barbič-Žagar²

Spremljanje učinkovitosti pregabalina pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino

Monitoring Efficiency of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevropatska bolečina, pregabalin, kakovost življenja

IZHODIŠČA. Nevropatska bolečina, ki izhaja iz poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja, prizadene približno 10 % prebivalstva. Zdravljenje je dolgotrajno, rezultati pa so nepredvidljivi. Priporočena zdravila so triciklični antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin in pregabalin. V raziskavi smo proučevali učinkovitost Pregabalina Krka pri zdravljenju tovrstne bolečine ter njegov vpliv na spanje in vsakodnevne aktivnosti. **METODE.** V prospektivno neintervencijsko opazovalno raziskavo je bilo vključenih 379 bolnikov, pri katerih smo v 12 tednih spremljanja podatke zajeli dvakrat. Poleg demografskih podatkov smo zbirali podatke o bolečini, morebitnem prejšnjem zdravljenju, odmerkih zdravila, sočasnem zdravljenju, spremembi bolečine in zadovoljstvu. Na podlagi podatkov smo ocenili učinkovitost in varnost pregabalina. Statistično značilnost smo določili pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% intervale zaupanja. **REZULTATI.** Rezultati kažejo statistično značilno zmanjšanje povprečne jakosti bolečine ($p < 0,001$). Povprečna jakost bolečine v zadnjih 24 urah se je na številčni ocenjevalni lestvici od 0 do 100 zmanjšala s 66,88 na 32,60, kar pomeni povprečno izboljšanje za 46 %. Največja jakost bolečine v zadnjih 24 urah se je prav tako statistično značilno zmanjšala ($p < 0,001$) z 80,37 na 42,20, kar pomeni izboljšanje za 42 %. Večina bolnikov je bila zadovoljna z vplivom zdravljenja na spanje in izboljšanje vsakodnevnih aktivnosti. 93 % bolnikov je zdravljenje dobro prenašalo. Neželenih učinkov je bilo malo in so bili znani že iz prejšnjih raziskav; najpogostejši so bili omotica, vrtoglavica in zaspanost. **RAZPRAVA.** Raziskava potrjuje učinkovitost in varnost Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine v klinični praksi. Pred vključitvijo v raziskavo je manj kot tretjina bolnikov jemala zdravila prve izbire za zdravljenje nevropatske bolečine, največkrat so jemali kombinirane tablete s paracetamolom in tramadolom ter metamizol, ki pa pri zdravljenju nevropatske bolečine niso učinkoviti. Potrebno je nadaljnje izobraževanje zdravnikov o zdravljenju nevropatske bolečine.

¹ Prim. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Območna enota Zdravstveni dom Škofja Loka, Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka; aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

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

ABSTRACT

KEY WORDS: neuropathic pain, pregabalin, quality of life

BACKGROUND. Neuropathic pain, stemming from an injury or illness of the somato-sensory nervous system, affects approximately 10% of the population. Treatment is prolonged, and outcomes are unpredictable. Recommended medications include tricyclic antidepressants, duloxetine, venlafaxine, gabapentin, and pregabalin. The study aimed to assess the effectiveness of Pregabalin Krka in treating this pain, and its impact on sleep and daily activities. **METHODS.** The prospective non-interventional observational study included 379 patients, from whom data were collected during 12-week periods. Demographic information, pain details, prior therapies, medication dosages, concurrent treatments, pain changes, patient satisfaction, and an evaluation of the efficacy and safety of Pregabalin Krka were collected. We interpreted our results as statistically significant at p -value < 0.05 . We used 95% confidence intervals. **RESULTS.** Results indicate a significant reduction in average pain intensity ($p < 0.001$). The average pain intensity in the last 24 hours decreased from 66.88 to 32.60 on the Numerical Rating Scale (NRS), representing an average improvement of 46%. The maximum pain intensity in the last 24 hours also significantly decreased ($p < 0.001$), from 80.37 to 42.20 on NRS, with a 42% improvement. Most patients reported satisfaction with the treatment's impact on sleep and daily activities. 93% of patients tolerated the treatment well. Adverse effects were minimal and consistent with previous research, with dizziness, vertigo, and drowsiness being the most common. **DISCUSSION.** The study confirms the effectiveness and safety of Pregabalin Krka in the clinical practice of treating neuropathic pain. Prior to inclusion in the study, less than a third of the patients received first-line drugs for the treatment of neuropathic pain, most often they received paracetamol in combination with tramadol and metamizole, which is not effective in the treatment of neuropathic pain. Further education of physicians on the approach to the treatment of neuropathic pain is needed.

IZHODIŠČA

Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja (1, 2). Prizadene približno 10 % odraslega prebivalstva, pri specifičnih skupinah bolnikov pa se pojavlja še pogosteje (3, 4). Pomembno vpliva na opravilno sposobnost ter psihološko, družbeno in ekonomsko kakovost življenja bolnikov (5–7). Po izsledkih zadnje raziskave o incidenci nevropatske bolečine v Sloveniji zaradi nje trpi 12 % prebivalcev (8).

Zdravljenje nevropatske bolečine je dolgotrajno, terapevtski odziv pa slabo predvidljiv. Cilj zdravljenja je zmanjšanje bolečine za 30–50 % oz. klinično pomembno zmanjšanje bolečine za 20 točk po šte-

vilčni ocenjevalni lestvici, poleg tega pa je pomembno izboljšati kakovost življenja bolnikov. Farmakološko zdravljenje je praviloma simptomatsko, saj vzroka običajno ne najdemo ali pa ga ne moremo odpraviti. Priporočila so enaka za vse vrste nevropatske bolečine, razen za nevralgijo trigeminalnega živca. Glede na priporočila in metaanalize so zdravila prve izbire tricyklični antidepressivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin in pregabalin (9).

Prospektivna neintervencijska opazovalna raziskava je potekala v Sloveniji. Njen namen je bil oceniti učinkovitost Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine ter vpliv zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

METODE

V raziskavo je bilo vključenih 393 bolnikov obeh spolov, starejših od 18 let, z indikacijo, navedeno med terapevtskimi indikacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (Summary of product characteristics, SmPC) Pregabalin Krka. Zaradi nepopolnih podatkov nekaterih bolnikov jih je bilo v statistično analizo vključenih 379. Prvi bolnik je bil vključen 26. 10. 2020, zadnji vključen bolnik pa je raziskavo zaključil dne 11. 4. 2022. Za vsakega bolnika sta bila med 12-tedenskim spremljanjem predvidena dva zajema podatkov: prvi zajem ob vključitvi v raziskavo (v ambulantni) in drugi zajem ob rednem kontrolnem obisku. Kontrolni obisk je lahko potekal v ambulantni, po telefonu ali prek elektronskega medija. V raziskavi smo zbirali demografske podatke, podatke o bolečini, morebitnem predhodnem zdravljenju bolečine, uvedenem in nadaljevalnem režimu odmerjanja pregabalina, sočasnem zdravljenju, spremembi bolečine in bolnikovem zadovoljstvu z zdravljenjem. Sledila je ocena klinične učinkovitosti in varnosti pregabalina. Ob drugem zajemu podatkov smo ocenili učinkovitost zdravljenja s pregabalinom, in sicer zmanjšanje povprečne jakosti bolečine v zadnjih 24 urah in zmanjšanje največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah (glede na prvi zajem podatkov), spremembe v občutenju bolečine čez dan in ponoči ter zadovoljstvo bolnikov s kakovostjo življenja v obdobju med obema zajemoma.

Jakost bolečine, ocenjeno po vizualni številčni lestvici, smo obravnavali kot intervalno naključno spremenljivko. Rezultate preizkusov smo razumeli kot statistično značilne pri $p < 0,05$. Pri pričakovani razliki vrednosti med obema zajemoma smo upoštevali 95-% interval zaupanja (IZ). Izračuni so bili opravljeni z Microsoftovim programom Excel® 2019.

V skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini smo spremljali neželene dogodke.

Komisija Republike Slovenije (RS) za medicinsko etiko je za neintervencijsko raziskavo 16. 6. 2020 izdala pozitivno mnenje, odobritev vodi pod številko 0120-269/2020/5. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 29. 6. 2020.

REZULTATI

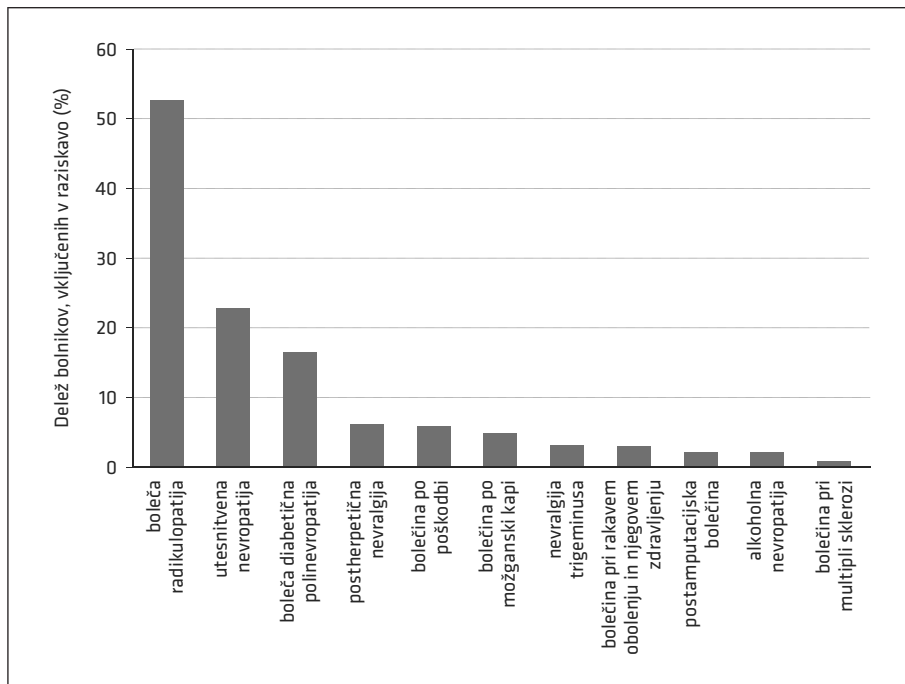
V statistično analizo je bilo vključenih 379 bolnikov, katerih povprečna starost je bila $43,1 \pm 13,5$ leta. Med njimi je bilo 230 (60,7 %) žensk in 149 (39,3 %) moških. V raziskavo so bili vključeni bolniki s periferno ali osrednjo nevropatsko bolečino. Najpogostejša je bila boleča radikulopatija (slika 1). Pri posameznem bolniku se je lahko hkrati pojavljajo več vrst nevropatske bolečine.

Bolniki so bolečino večinoma opisali kot stalno z manjšimi nihanji. Izžarevajočo bolečino je navajalo 288 bolnikov (76,0 %). Pogostost in jakost bolečine nista bili bistveno odvisni od dela dneva.

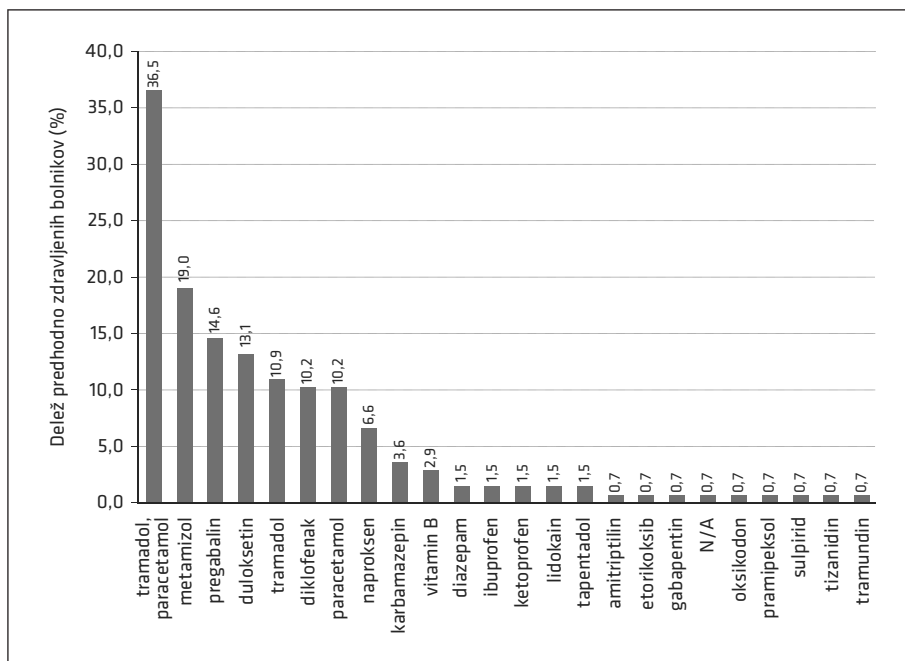
Pred vključitvijo v raziskavo 242 bolnikov (63,9 %) ni jemalo zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine. Predhodno zdravljenih je bilo 137 bolnikov (36,1 %). Učinkovine, s katerimi so bili zdravljeni, so prikazane na sliki 2.

Vsem bolnikom je bilo ob vključitvi v raziskavo uvedeno zdravljenje s pregabalinom (Pregabalin Krka). Prvi dan zdravljenja je bil 361 bolnikom (95,8 %) predpisan večerni odmerek zdravila, 266 bolnikom (70,4 %) pa tudi jutranji odmerek. Povprečni večerni odmerek je znašal 47,5 mg, povprečni jutranji odmerek pa 34,7 mg. V obdobju enega tedna sta se oba odmerka povečevala – osmi dan po uvedbi je povprečni večerni odmerek znašal 66,2 mg, povprečni jutranji odmerek pa 56,0 mg (slika 3).

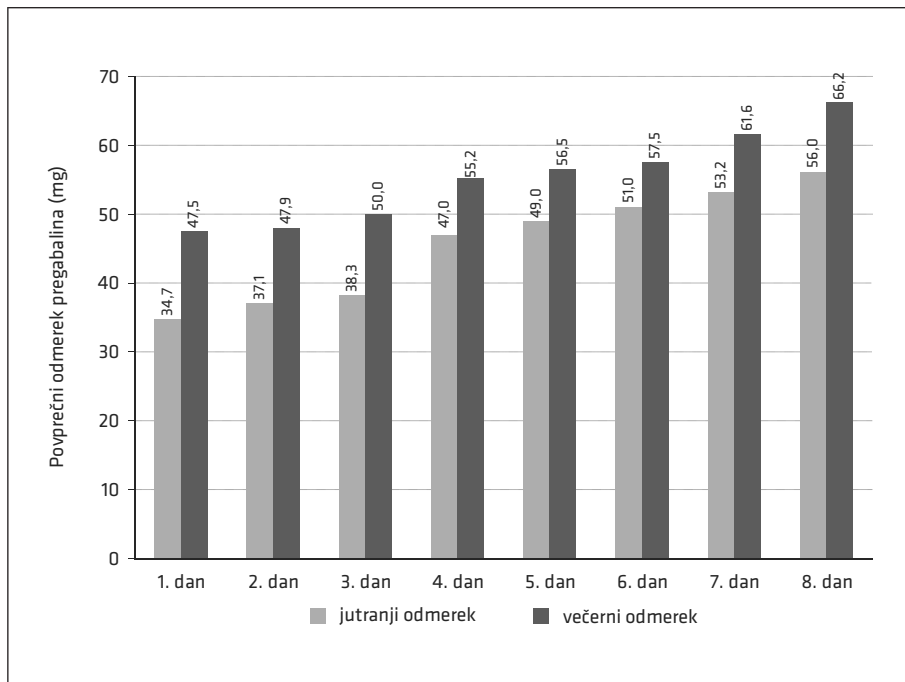
Večini bolnikov je bilo uvedeno zdravljenje s pregabalinom v odmerku po 25 mg in 50 mg. Prvi dan zdravljenja je bil 166 bolnikom (44,0 %) predpisan večerni odmerek v jakosti 25 mg in 90 bolnikom (23,9 %)



Slika 1. Vrste nevropatske bolečine ob vključitvi bolnikov v raziskavo.



Slika 2. Učinkovine, s katerimi so bili bolniki zdravljeni pred uvedbo pregabalina. N/A - podatek ni na voljo (angl. not available).



Slika 3. Povprečni odmerki pregabalina prvih osem dni po uvedbi zdravljenja.

v jakosti 50 mg ter 121 bolnikom (32,0%) jutranji odmerek v jakosti 25 mg in 68 bolnikom (18,0%) v jakosti 50 mg.

52 bolnikom (13,7%) je bilo uvedeno sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, 98 bolnikov (25,9%) pa je nadaljevalo tudi predhodno zdravljenje.

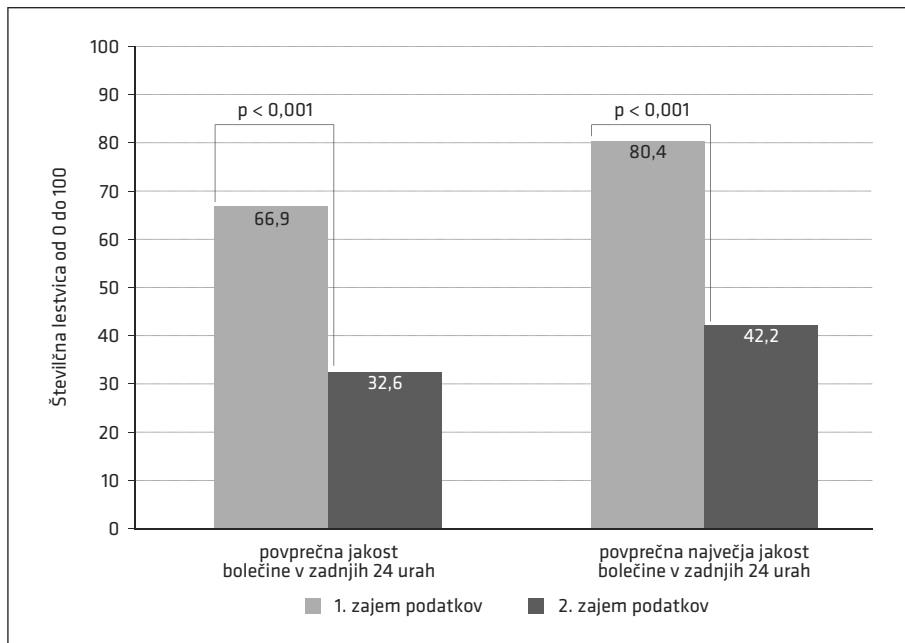
V drugi zajem podatkov je bilo vključenih 368 bolnikov (97,1%); 11 bolnikov (2,9%) ni bilo vključenih. Za 234 bolnikov (63,6%) so bili podatki pridobljeni na kontrolnem obisku v ambulanti, za 130 bolnikov (35,3%) po telefonu in za 4 bolnike (1,1%) prek elektronskega medija. Bolniki so poročali o režimu zdravljenja s pregabalinom v preteklem tednu. Zdravljeni so bili s povprečnim večernim odmerkom po 81,0 mg in povprečnim jutranjim odmerkom po 72,1 mg pregabalina. 126 bolnikov (34,2%) se je sočasno zdravilo z drugimi zdravili, najpogosteje s kombiniranimi tabletami s tramadolom in paracetamolom.

Pri bolnikih je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja povprečne jakosti bolečine ($p < 0,001$), in sicer do absolutnega zmanjšanja za 34,50 (95-% IZ [-36,94; -32,05]) in relativnega zmanjšanja za 46%. Prav tako se je statistično značilno zmanjšala največja jakost bolečine v zadnjih 24 urah ($p < 0,001$), in sicer se je absolutno zmanjšala za 38,26 (95-% IZ [-40,87; -35,65]) in relativno za 42% (slika 4).

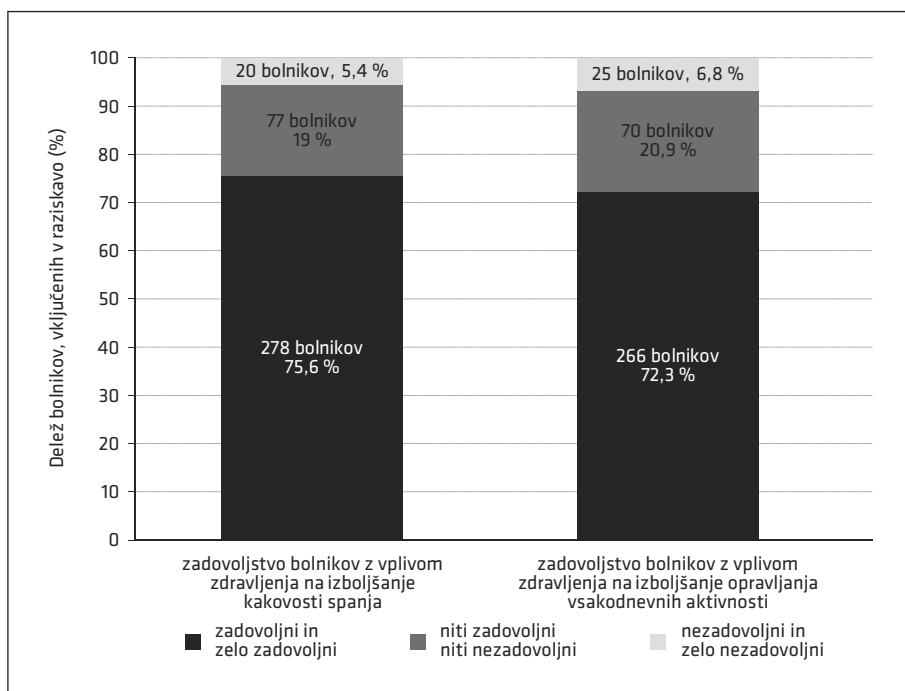
Ob drugem zajemu podatkov je izžarevajočo bolečino navajalo 47,5% manj bolnikov kot ob prvem zajemu ($n = 288$; 76% [$N = 379$]), in sicer le 105 bolnikov (28,5% [$N = 368$]). Bolniki so občutili tudi manj bolečine ponoči kot pred začetkom zdravljenja s pregabalinom.

S pozitivnim vplivom zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti je bila zadovoljna večina bolnikov (slika 5).

Po drugem zajemu podatkov je zdravljenje s pregabalinom nadaljevalo 316 bol-



Slika 4. Zmanjšanje povprečne in največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah med prvim in drugim zajemom podatkov.



Slika 5. Zadovoljstvo bolnikov z vplivom zdravljenja s pregabalinom na izboljšanje kakovosti spanja ter izboljšanje opravljanja vsakodnevnih aktivnosti med prvim in drugim zajemom podatkov.

nikov (85,9 %). Predpisan jim je bil povprečni jutranji odmerek po 85,3 mg in povprečni večerni odmerek po 95,8 mg.

Večina bolnikov je zdravljenje dobro prenašala (N = 350; 92,3 %), 29 bolnikov (7,7 %) pa je imelo neželene dogodke. Od tega so bili pri 26 bolnikih (6,9 %) zabeleženi neželeni učinki zdravil (NUZ), vzročno povezani s Pregabalinom Krka, pri 3 bolnikih (0,8 %) pa neželeni dogodki brez vzročne povezave. Med NUZ so bili najpogostejši omotica, vrtoglavica in zaspanost. Zabeležena sta bila dva resna neželena dogodka. Pri enem bolniku je šlo za erektilno disfunkcijo, povezano z zdravljenjem. Bolnik je zdravljenje prekinil. V resnici je šlo za hud NUZ, ki je bil pomotoma označen kot prekinitiv zdravljenja z resnimi posledicami nezmožnosti (invalidnosti). Pri enem bolniku je prišlo do predčasne izključitve zaradi smrti, ki ni bila povezana z zdravljenjem s pregabalinom.

RAZPRAVA

Z neintervencijsko raziskavo smo pridobili podatke o zdravljenju s pregabalinom ter njegovi učinkovitosti in varnosti v vsakdanji klinični praksi, v kateri se zdravniki srečujejo s heterogeno populacijo bolnikov (različna starost, različne vrste nevropatske bolečine, predhodno in sočasno zdravljenje, uvajanje zdravljenja).

Primarni cilj raziskave je bil oceniti klinično učinkovitost pregabalina po 12 tednih zdravljenja periferne in osrednje nevropatske bolečine. Rezultati kažejo statistično značilno relativno zmanjšanje povprečne jakosti bolečine v zadnjih 24 urah za 46 % in zmanjšanje največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah za 42 %. To dokazuje doseganje ciljev zdravljenja nevropatske bolečine s pregabalinom po strokovnih priporočilih, ki kot cilj navajajo zmanjšanje bolečine za 30–50 % ali klinično pomembno zmanjšanje za 20 točk na številčni ocenjevalni lestvici od 0 do 100.

Dodatno smo želeli oceniti spremembe v pogostosti in poteku bolečine ter vpliv zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti. Bolniki so ob drugem zajemu podatkov navajali izboljšanje pri občutenju bolečine (manj napadov na dan) in pri občutenju bolečine ponoči. Večina je bila z vplivom zdravljenja na kakovost spanja zadovoljna. Prav tako je bila večina zadovoljna z vplivom na opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

Pred vključitvijo v spremljanje 63,9 % bolnikov ni jemalo zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. 36,1 % bolnikov pa se je že zdravilo, najpogosteje s kombinirano tableto s tramadolom in paracetamolom (36,5 %) in z metamizolom (19,0 %). Z nevromodulatorjem, ki je v skladu s strokovnimi priporočili prva izbira za zdravljenje nevropatske bolečine, je bilo zdravljenih manj bolnikov – 14,6 % s pregabalinom in 13,1 % z duloksetinom. To kaže, da je treba zdravnike še naprej izobraževati o zdravljenju nevropatske bolečine.

V skladu s SmPC je bilo zdravilo uvedeno postopno v dveh ločenih odmerkih. Opazen je trend uvajanja zdravila z manjšim večernim odmerkom. Bolniki so v nadaljevanju sledili predpisanemu režimu jemanja in titraciji zdravila. Po drugem zajemu podatkov je zdravljenje s Pregabalinom Krka nadaljevalo 85,9 % bolnikov, kar kaže na dobro učinkovitost in prenašanje zdravila.

NUZ so bili zabeleženi pri 6,9 % bolnikov, večinoma so bili blagi ali zmerni.

Zaključimo lahko, da je uporaba Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine v vsakdanji klinični praksi učinkovita in varna.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Pokroviteljica raziskave je bila Krka, tovarna zdravil, d. d. Novo mesto.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi, vsem zdravnikom, ki so poleg rednega dela z bolniki v svojih

ambulantah našli čas za sodelovanje in izpolnjevanje protokolov, ter podjetju Krka za logistično pomoč in podporo.

LITERATURA

1. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011; 152 (10): 2204–5.
2. Scholz J, Finnerup N, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019; 160(1): 53–9.
3. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies [published correction appears in *Pain*. 2014; 155 (9): 1907]. *Pain*. 2014; 155 (4): 654–62.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17002.
5. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019; 20 (1): S2–12.
6. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019; 175: 16–25.
7. Smith BH, Hebert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: Prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020; 161 (9): S127–37.
8. Kronična bolečina v Sloveniji. Ljubljana: SZZB; 2020.
9. Nevropatska bolečina. Priporočila za celostno obravnavo bolnika. Ljubljana: SZZB; 2022.

Živa Šubic¹

Prazna vreča ne stoji pokonci

52-letni moški je bil marca leta 2020 sprejet na oddelek intenzivne terapije zaradi šoka pri srčni odpovedi, ki je bila sprožena s hipertiroidizmom kot posledica nezdravljene bazedovke. Utrpel je večorgansko odpoved in septični šok. Med zdravljenjem je bil hranjen z enteralno prehrano prek nazogastrične sonde. Zaradi slabega stanja bolnika (dizartrija, disfonija, motorična disfagija, nepokretnost) je mesec kasneje konzultant klinične prehrane opravil konziliarni pregled. Ugotovil je upad bolnikove telesne mase z običajnih 78 kg na 50 kg.

Bolnik je bil premeščen na oddelek za klinično prehrano, kjer so potrdili diagnozo hude podhranjenosti in sarkopenije. Laboratorijski izvidi so pokazali normalne vrednosti magnezija, fosfata in kalija. Klinični dietetik je z meritvijo telesne sestave z denzitometrijo oz. dvoenergjsko rentgensko absorpciometrijo (angl. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) in bioelektrično impedančno analizo (angl. bioelectrical impedance analysis, BIA) izmeril telesno sestavo bolnika. Rezultati meritev z BIA so prikazani na sliki 1.

Time	12:55:08	Time	11:43:12	Time	13:21:25
Date	25/04/20	Date	04/05/20	Date	06/05/20
Test Number	6274	Test Number	6254	Test Number	6274
Gender	Male	Gender	Male	Gender	Male
Age	52 Yrs	Age	52 Yrs	Age	52 Yrs
Height	182 cm	Height	182 cm	Height	182 cm
Weight	50.0 kg	Weight	50.0 kg	Weight	50.0 kg
Activity	Low/Medium	Activity	Low/Medium	Activity	Low/Medium
Fat	23.6 %	Fat	29.8 %	Fat	25.6 %
Normal	16 - 20 %	Normal	16 - 20 %	Normal	16 - 20 %
at	11.8 kg	Fat	14.9 kg	Fat	12.8 kg
Normal	11 - 14 kg	Normal	11 - 14 kg	Normal	11 - 14 kg
Lean	76.4 %	Lean	70.2 %	Lean	74.4 %
Normal	80 - 84 %	Normal	80 - 84 %	Normal	80 - 84 %
Lean	38.2 kg	Lean	35.1 kg	Lean	37.2 kg
Normal	56 - 59 kg	Normal	56 - 59 kg	Normal	56 - 59 kg
Total Wt	50.0 kg	Total Wt	50.0 kg	Total Wt	50.0 kg
Normal	56 - 73 kg	Normal	56 - 73 kg	Normal	56 - 73 kg
Dry Lean	2.9 kg	Dry Lean	3.2 kg	Dry Lean	2.9 kg
TBW	70.6 %	TBW	63.8 %	TBW	66.6 %
Normal	55 - 65 %	Normal	55 - 65 %	Normal	55 - 65 %
TBW	35.3 lt	TBW	31.9 lt	TBW	34.3 lt
Normal	28 - 33 lt	Normal	28 - 33 lt	Normal	28 - 33 lt
ECW	30.8 %	ECW	28.2 %	ECW	30.3 %
Normal	26 %	Normal	26 %	Normal	26 %
ECW	15.4 lt	ECW	14.1 lt	ECW	15.2 lt
Normal	15.4 - 17.5 lt	Normal	14.1 - 16.2 lt	Normal	15.2 - 17.3 lt
ICW	34.2 %	ICW	33.5 %	ICW	34.6 %
Normal	34 %	Normal	34 %	Normal	34 %
ICW	18.2 lt	ICW	16.7 lt	ICW	17.3 lt
Normal	18.2 - 20.1 lt	Normal	16.7 - 18.6 lt	Normal	17.3 - 19.2 lt
Body Cell Mass	29.1 kg	Body Cell Mass	23.9 kg	Body Cell Mass	24.7 kg
Normal	29.1 - 31.0 kg	Normal	23.9 - 25.8 kg	Normal	24.7 - 26.6 kg
3rd Space Water	1.1 lt	3rd Space Water	1.1 lt	3rd Space Water	1.8 lt
Normal	1.1 - 1.1 lt	Normal	1.1 - 1.1 lt	Normal	1.1 - 1.1 lt
Nutrition	0.46	Nutrition	0.46	Nutrition	0.43
Normal	0.43	Normal	0.43	Normal	0.43
PredictionMarker	0.874	PredictionMarker	0.910	PredictionMarker	0.923
BMR	1211 kcal	BMR	1132 kcal	BMR	1198 kcal
Normal	1211 - 1417 kcal	Normal	1132 - 1338 kcal	Normal	1198 - 1404 kcal
EAR	1817 kcal	EAR	1699 kcal	EAR	1779 kcal
Normal	1817 - 2023 kcal	Normal	1699 - 1905 kcal	Normal	1779 - 1985 kcal
BMI	15.1	BMI	15.1	BMI	15.1
Normal	20 - 25	Normal	20 - 25	Normal	20 - 25
BFMI	3.6	BFMI	4.5	BFMI	3.9
Normal	3 - 4	Normal	3 - 4	Normal	3 - 4
FFMI	11.5	FFMI	10.6	FFMI	11.2
Normal	17 - 18	Normal	17 - 18	Normal	17 - 18
Waist/Hip	0.95	Waist/Hip	0.95	Waist/Hip	0.95
High Risk	1.00 >	High Risk	1.00 >	High Risk	1.00 >
Impedance 5 kHz	845 Ω	Impedance 5 kHz	845 Ω	Impedance 5 kHz	730 Ω
Normal	845 - 1000 Ω	Normal	845 - 1000 Ω	Normal	845 - 1000 Ω
Impedance 50 kHz	803 Ω	Impedance 50 kHz	803 Ω	Impedance 50 kHz	700 Ω
Normal	803 - 1000 Ω	Normal	803 - 1000 Ω	Normal	803 - 1000 Ω
Impedance 100 kHz	794 Ω	Impedance 100 kHz	794 Ω	Impedance 100 kHz	696 Ω
Normal	794 - 1000 Ω	Normal	794 - 1000 Ω	Normal	794 - 1000 Ω
Impedance 200 kHz	769 Ω	Impedance 200 kHz	769 Ω	Impedance 200 kHz	674 Ω
Normal	769 - 1000 Ω	Normal	769 - 1000 Ω	Normal	769 - 1000 Ω
Resistance 50 kHz	800 Ω	Resistance 50 kHz	800 Ω	Resistance 50 kHz	699 Ω
Normal	800 - 1000 Ω	Normal	800 - 1000 Ω	Normal	800 - 1000 Ω
Reactance 50 kHz	27.9 Ω	Reactance 50 kHz	27.9 Ω	Reactance 50 kHz	17.2 Ω
Normal	27.9 - 37.9 Ω	Normal	27.9 - 37.9 Ω	Normal	27.9 - 37.9 Ω
Phase Angle 50 kHz	2.0 °	Phase Angle 50 kHz	2.0 °	Phase Angle 50 kHz	1.7 °
Normal	2.0 - 5.0 °	Normal	2.0 - 5.0 °	Normal	2.0 - 5.0 °

Slika 1. Rezultati treh zaporednih meritev z bioelektrično impedančno analizo (angl. *bioelectrical impedance analysis*, BIA). TBW – celokupna telesna voda (angl. *total body water*), ECW – zunajcelična voda (angl. *extracellular water*), BMR – bazalna stopnja presnove (angl. *basal metabolic rate*), EAR – ocena povprečnih dnevniht potreb vnosa energije (angl. *estimated average requirement*), BMI – indeks telesne mase (angl. *body mass index*), BFMI – indeks maščobne telesne mase (angl. *body fat mass index*), FFMI – indeks nemaščobne telesne mase (angl. *fat-free mass index*).

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

Zaradi malabsorpcije je bilo hranjenje z enteralno prehrano neuspešno, zato je bila zaradi nevarnosti za razvoj sindroma ponovnega hranjenja (angl. refeeding syndrome) postopno uvedena ustrezna parenteralna prehrana. Med bolnišnično oskrbo je bil parenteralni vnos hranil prilagojen glede na bolnikove presnovne potrebe. Prehranske vnose (kombinacija enteralne in parenteralne prehrane) so spremljali z redno analizo dejanskega vnosa hrane v primerjavi s priporočili za vnos hrane pri resno obolelem bolniku in spremljali porabo hranil z laboratorijskimi izvidi in meritvami telesne sestave (slika 2). Razlika med dejanskim in priporočenim vnosom hrane odraža stopnjo malabsorpcije. Bolnikovo stanje se je dokaj hitro izboljševalo, popravila se je tudi motorična disfagija, zato so hkrati postopno povečevali vnos hrane per os. Od začetka bolnišnične oskrbe je bila izvajana ciljana fizioterapevtska obravnava s postopki za vertikalizacijo in vadbo za moč.

Telesna teža		nalepka		datum			
71,3 kg				28.07.2020			
	Ocena vnosa			Potrebe		Delež pokrita potreb	
		%	na kg TT		%	na kg TT	%
energija	3813 kcal		53,5 kcal	2496 kcal		35 kcal	153
beljakovine	216 g	23	3,0 g	107 g	17	1,5 g	202
maščobe	96 g	23	1,3 g	92 g	33		104
ogljikovi hidrati	507 g	53	7,1 g	310 g	50		163
		99			100		

Slika 2. Primerjava dejanskega vnosa hrane in presnovnih potreb bolnika glede na strokovna priporočila. TT - telesna teža (opomba: uveljavljeni termin, ki ga danes uporabljamo v klinični prehrani, je telesna masa).

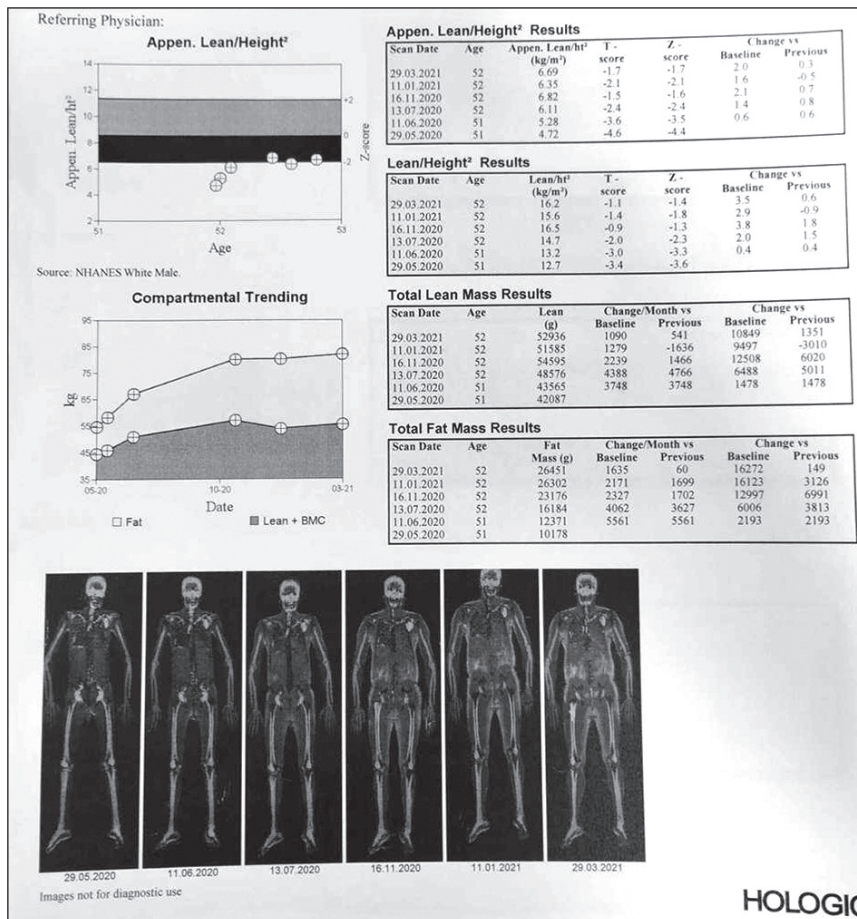
Bolniku so uvedli parenteralno prehrano, in sicer je prek centralnega (angl. midline) venskega katetra prejemal:

- 400 mg vitamina B1 in 200 mg vitamina B6, raztopljenih v 100 ml fiziološke raztopine,
- aminokislino, glukozo in lipide v 1206 ml tekočine,
- vitamine A, E, D2 in K1,
- bakrov (II) klorid dihidrat, cinkov klorid, kalijev jodid, kromov (III) klorid heksahidrat, manganov (II) klorid tetrahidrat, natrijev fluorid, natrijev molibdat dihidrat, natrijev selenit in brezvodni železov (III) klorid heksahidrat ter
- fosfatide, ribje olje in glicerol.

Poleg parenteralne prehrane je prek nazogastrične sonde prejemal 500 ml enteralne prehrane z 20 % beljakovin, 35 % maščob in 45 % ogljikovih hidratov, raztopljenih v vodi, ter beljakovinski prašek.

Po dveh mesecih je bil sprejet na Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Soča, kjer je še naprej prejemal parenteralno prehrano.

Bolnik je vsak mesec redno hodil na kontrolne preglede. Na sliki 3 je prikazano izboljšanje njegove telesne sestave, merjene z DXA, v enem letu po začetku zdravljenja.



Slika 3. Prikaz izboljševanja bolnikove telesne sestave, merjene z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry, DXA*), med zdravljenjem. BMC – vsebnost mineralov v kosti (angl. *bone mineral content*).

Vprašanja:

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere so možne diferencialne diagnoze?
3. Katere nadaljnje preiskave bi bile potrebne pri bolniku? Katere metode merjenja telesne sestave poznamo?
4. Kaj lahko razberemo iz rezultatov, prikazanih na sliki 1?
5. Na podlagi katerih meril diagnosticiramo sarkopenijo?
6. Katere tipe odpovedi prebavil poznamo?
7. Kako bi zdravili in spremljali bolnika? Na kaj moramo biti ob tem pozorni?
8. Kateri bolniki potrebujejo parenteralno prehrano na domu? Kateri so najpogostejši zapleti parenteralne prehrane?
9. Kateri cilji morajo biti doseženi, da lahko bolnik preneha s parenteralno prehrano?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Pri bolniku z izgubo telesne mase, podhranjenostjo in oslabiljenim delovanjem mišične pomislimo na sarkopenijo, ki je na oddelkih intenzivne terapije pogosta. Opredeljena je kot sindrom, za katerega je značilna napredujoča in splošna izguba skeletne mišične mase in delovanja (moči, telesne zmogljivosti) (1, 2). V opisanem primeru bi govorili o sekundarni sarkopeniji, ki je za razliko od primarne sarkopenije, ki je povezana s starostjo, posledica telesne nedejavnosti, različnih bolezenskih stanj (odpoved organov, rakava bolezen, hormonsko neravnovesje) ali motenj prehranjenosti, predvsem podhranjenosti (1, 3).

Sklepamo lahko, da je huda podhranjenost z izgubo puste telesne mase in sarkopenijo povzročila razvoj malabsorpcije, ki je pri bolniku privedla do odpovedi prebavil. Podhranjenost namreč spremeni pretok krvi v prebavilih, zmanjša eksokrino delovanje trebušne slinavke in poveča prepustnost sluznice. Slednje lahko povzroči nezmožnost debelega črevesa za ponovno absorpcijo vode in elektrolitov ter izločanje ionov in tekočin iz tankega in debelega črevesa (4). Čeprav je bil energijski in beljakovinski vnos prek nazogastrične sonde zadosten, zaradi malabsorpcije ni zadostil presnovnim potrebam bolnika.

Odpoved prebavil je po priporočilih Evropskega združenja za klinično prehrano (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) opredeljena kot zmanjšanje delovanja prebavil pod spodnjo mejo, potrebno za zadostno absorpcijo makrohranil in/ali vode in elektrolitov, zaradi česar je potreben intravenski vnos teh za ohranjanje zdravja oz. rasti (5).

2. Ker gre za bolnika s številnimi pridruženimi boleznimi, bi lahko pomislili na krhkost (angl. *frailty*). Slednja je opredeljena kot medicinski sindrom s številnimi vzroki in pridruženimi dejavniki, za katerega je značilno zmanjšanje moči, vzdržljivosti in fiziološkega delovanja, kar poveča posameznikovo tveganje za izgubo samostojnosti ali smrt. K njegovemu razvoju pomembno prispevajo staranje, kronični stres in kronične bolezni (1, 6).

Zaradi disfagije in nepojasnjene izgube telesne mase bi bila možna diagnoza tudi rak zgornjih prebavil (npr. žrela ali požiralnika). Poizvemo lahko o dejavnikih tveganja in simptomih ter znakih, ki bi nas usmerili v to diagnozo (npr. uživanje alkohola, kajenje, rak prebavil v družini, poklic, prebavne težave ali dokazana okužba s *Helicobacter pylori*, posebne diete, perniciozna anemija itd.) (7).

3. Opraviti bi morali laboratorijske preiskave krvi, za izključitev raka zgornjih prebavil pa bi lahko odvzeli biopsije s pomočjo gastroskopa.

Da bi natančno določili bolnikovo telesno sestavo, bi morali opraviti BIA in/ali DXA. BIA je prenosljiva, cenovno ugodna in široko uporabljana metoda za oceno telesne sestave, ki jo za prepoznavanje sarkopenije priznavajo evropske in azijske smernice (5, 8, 9). Temelji na predpostavki, da je upor izmeničnega električnega toka odvisen od telesne sestave, predvsem od vsebnosti in porazdelitve vode in elektrolitov. Na podlagi meritve električne prevodnosti telesa in različne impedance telesnih tkiv ob majhnem izmeničnem toku BIA oceni oz. izračuna količino nemaščobne mase (angl. *fat-free mass*, FFM) v telesu (9).

DXA, ki je sicer bolj znana kot metoda za določanje kostne gostote, je najpogosteje uporabljena metoda za merjenje telesne sestave, saj je, podobno kot BIA, neinvazivna in

cenovno ugodna. Za razliko od prve preiskave ni prenosljiva, a je pri merjenju telesne sestave bolj natančna, saj slednje ne oceni, temveč jo izmeri (10, 11). Temelji na načelu dveh nizkodoznih rentgenskih žarkov z različno energijo, ki se različno absorbirata v kosteh in mehkih tkivih. S pomočjo izmerjene količine žarkov, ki preide skozi telo bolnika, določimo kostno gostoto ter količino maščobne in puste mase (12).

Za merjenje telesne sestave lahko uporabimo tudi bioelektrično impedančno vektorsko analizo (angl. *bioelectrical impedance vector analysis*, BIVA), ki omogoča oceno bolnika z neposrednimi meritvami, izraženimi v obliki impedančnega vektorja (9). Poznamo dve obliki te metode; pri klasični obliki določimo krivuljo upora in reaktance, standardizirano glede na višino bolnika, ter jo izrišemo v grafu reaktance v odvisnosti od upora, pri specifični obliki pa je krivulja poleg višine standardizirana tudi glede na presek roke, pasu in meč. Poleg naštetih metod bi bila mogoča tudi uporaba CT ali MR (9, 13).

4. Rezultati so pokazali vrednost indeksa nemaščobne telesne mase (angl. *fat-free mass index*, FFMI) $11,5 \text{ kg/m}^2$ in indeksa telesne mase (ITM) 15 kg/m^2 , torej je bil bolnik hudo podhranjen in je izgubil 40 % puste mase, kar je bil neposredni vzrok za njegovo opešanje in malabsorpcijski sindrom s klinično sliko odpovedi prebavil tipa 2. Izmerjeni fazni kot (angl. *phase angle*) je znašal le $3,3^\circ$, normalne vrednosti pa znašajo $\geq 5^\circ$. Gre za razmerje med uporom in reaktanco, ki je izraženo kot vektor in je sorazmerno s telesno celično maso (angl. *body cell mass*, BCM). Je označevalec zdravja tkiv in napovedni označevalec številnih bolezenskih stanj (14).

5. Za diagnostično opredelitev sarkopenije v našem prostoru uporabljamo merila Evropske delovne skupine za sarkopenijo pri starejših ljudeh 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2) (3, 15):

- prvo merilo: majhna mišična moč,
- drugo merilo: majhna mišična moč in/ali kakovost in
- tretje merilo: majhna telesna zmogljivost.

Če je izpolnjeno prvo merilo, je prisotnost sarkopenije verjetna. Če je hkrati izpolnjeno drugo merilo, potrdimo diagnozo sarkopenije, če so izpolnjena vsa tri merila, pa gre za hudo obliko sarkopenije (3, 15).

Verjetnost sarkopenije ugotavljamo z uporabo presejalnega vprašalnika za oceno moči oz. sposobnosti prenašanja bremen, pomoči pri hoji, dviganju s stola, vzpenjanja po stopnicah in števila padcev (angl. *strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs and falls*, SARC-F); če je število pridobljenih točk ≥ 4 , to nakazuje na verjetnost, da ima posameznik sarkopenijo (16). Za potrditev diagnoze sarkopenije nato izmerimo mišično moč z meritvijo moči stiska roke (angl. *grip strength*) z dinamometrom (mejne vrednosti znašajo $\leq 27 \text{ kg}$ za moške in $\leq 16 \text{ kg}$ za ženske) ali testom vstajanja s stola. Slednji se lahko izvede kot test petih vstajanj s stola (angl. *five times sit-to-stand*, 5TSTS) (mejna vrednost $> 15 \text{ s}$) ali kot test vstajanja s stola v 30 sekundah (angl. *30-second sit-to-stand test*) (mejne vrednosti so prilagojene na starost in spol preiskovanca) (3). Kadar je mišična moč zmanjšana, je verjetnost sarkopenije velika in diagnozo potrdimo z meritvijo puste mase, s pomočjo katere lahko sklepamo tudi o količini mišične mase. Pusto maso lahko ocenimo z metodami, opisanimi v odgovoru na tretje vprašanje. Z DXA lahko ocenjujemo skeletno mišično maso (SMM) in apendikularno pusto maso (angl. *appendicular lean soft tissue*, ALST) (mejne vrednosti so $< 7,0 \text{ kg/m}^2$ za moške in $< 5,5 \text{ kg/m}^2$ za ženske). Z BIA ocenimo FFMI, pri kateri

so mejne vrednosti $< 17 \text{ kg/m}^2$ za moške in $< 15 \text{ kg/m}^2$ za ženske. Antropometrijo lahko uporabimo le za meritev obsega mečnih mišic, ki je dober pokazatelj funkcionalne zmogljivosti, krhkosti in preživetja med starostniki (3).

Za oceno telesne zmogljivosti uporabljamo (3):

- test hitrosti hoje na 4 metrih (angl. *gait speed*): hitrost hoje $\leq 0,8 \text{ m/s}$ (bolnik za pot potrebuje $\geq 5 \text{ s}$) nakazuje napredovalo sarkopenijo;
- kratek nabor testov telesne zmogljivosti (angl. *short physical performance battery*, SPPB): v ta nabor spadajo test hitrosti hoje na 4 metrih, test statičnega ravnotežja in test vstajanja s stola, na manjšo telesno zmogljivost pa kaže seštevek točk > 8 (največji možni seštevek je 12 točk);
- test vstani in pojdi (angl. *timed up and go test*, TUG): merimo, koliko časa bolnik potrebuje, da vstane s stola, prehodi do 3 metre oddaljene oznake, se vrne nazaj do stola in se spet usede;
- test hoje na 400 metrih: test je pozitiven, če bolnik potrebuje $\geq 6 \text{ min}$, da prehodi to razdaljo ali je ne prehodi.

6. Poznamo tri tipe odpovedi prebavil, in sicer (5, 8, 9):

- tip 1: akutna, kratkoročna, samoomejujoča odpoved, pri kateri je parenteralna prehrana potrebna od nekaj dni do nekaj tednov ($< 28 \text{ dni}$) – običajno je posledica stanj po kirurškem posegu (npr. ileusa) ali kroničnih boleznih;
- tip 2: subakutna odpoved, ki se pogosto razvije pri presnovno nestabilnih bolnikih (npr. sepsa, akutna mezenterična ishemija, po nastanku fistul ali adhezij), ki potrebujejo multidisciplinarno obravnavo in parenteralno prehrano več tednov ali mesecev;
- tip 3: dolgotrajna odpoved, pri kateri bolniki potrebujejo parenteralno prehrano več mesecev ali let in je praviloma nepovratna.

7. Glede na bolnikovo katabolno stanje in malabsorpcijo bi se odločili za parenteralno prehrano, torej za intravenski vnos sterilnih hranil, saj kot omenjeno z enteralno prehrano v tem primeru nismo uspeli zadostiti bolnikovim presnovnim potrebam. Za zvišanje puste mase pa bi se moral bolnik čim prej začeti gibati. Hranila lahko dovajamo s centralnim katetrom ali periferno vstavljenim centralnim katetrom (angl. *peripherally inserted central catheter*, PICC) (17).

Potrebna bi bila natančna določitev energijskih dnevnih potreb s posredno (indirektno) kalorimetrijo. Redno bi določali bolnikovo telesno sestavo z ustreznimi meritvami in temu prilagajali parenteralno prehrano.

Pozorni bi morali biti na pojav sindroma ponovnega hranjenja, ki je opredeljen kot motnja prehranjenosti, za katero je značilno elektrolitsko, tekočinsko in kislinsko-bazično neravnovesje, ki se pojavi po ponovni uvedbi oralnega, enteralnega ali parenteralnega hranjenja pri prej podhranjenih ali stradajočih posameznikih. Najpogosteje se kaže s hipomagneziemijo, hipofosfatemijo in hipokaliemijo, zato bi bilo treba spremljati tudi vrednosti elektrolitov v krvi. Zapletu bi se izognili s postopnim uvajanjem hranjenja, bolniku pa bi uvedli tudi vitamin B1 (1, 18).

8 Parenteralno prehrano na domu ponudimo bolnikom z odpovedjo prebavil, ki s prehranskim vnosom ne zmorejo zadostiti svojim potrebam po posameznih hranilih, tekočini in elektrolitih. Parenteralna prehrana je lahko popolna, kadar prebavila ne delujejo

v celoti, ali pa delna, kadar bolnik del svojih potreb po energiji, posameznih hranilih, elektrolitih in tekočini še lahko zadosti z oralnim ali enteralnim vnosom hrane (19). Najpogostejši in tudi najnevarnejši zapleti parenteralne prehrane so okužbe ter posledična bakteriemija in sepsa. Bolnike moramo ustrezno izobraziti o uporabi parenteralne prehrane in jih opozoriti, naj ob pojavu povišane telesne temperature ali mrzlice to sporočijo svojemu zdravniku. Ostali zapleti so npr. flebitis, tromboza, lokalni hematomi itd. (15).

9. Bolniku ukinemo parenteralno prehrano, ko lahko s peroralno prehrano in/ali enteralnim hranjenjem zadosti svojim prehranskim potrebam. Učinek prehranskih vnosov (s tem ocenjujemo tudi funkcijo prebavil) spremljamo posredno, z merjenjem telesne sestave in spremljanjem laboratorijskih izvidov.

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem izr. prof. dr. Nadi Rotovnik Kozjek, dr. med., z Oddelka za klinično prehrano Onkološkega inštituta Ljubljana in Gašperju Toninu, ki sta mi bila s svojimi izkušnjami v veliko pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

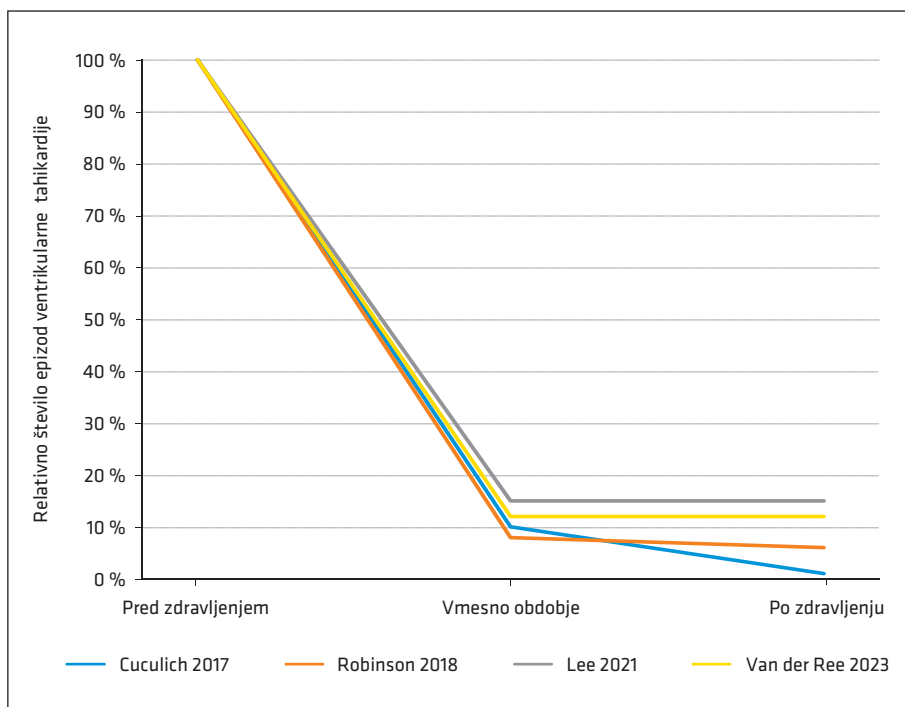
1. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Zdrav Vestn.* 2023; 92: 1–15.
2. Tonin G. Od pojma do termina, definicije in meril: Pomen terminologije za proučevanje in raziskovanje mišice. *Med Razgl.* 2023; 62 (Suppl 3): 39–52.
3. Kozjek AK. Klinični pristop k diagnozi sarkopenije – medicinski pogled v bodočnost. *Med Razgl.* 2023; 62 (Suppl 3): 81–91.
4. Saunders J, Smith T. Malnutrition: Causes and consequences. *Clin Med (Lond).* 2010; 10 (6): 624–7.
5. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel).* 2014; 14 (6): 10895–928.
6. Proietti M, Cesari M. Frailty: What is it? *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1216: 1–7.
7. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018; 41 (3): 210–5.
8. Cheng KYK, Chow SKH, Hung VWY, et al. Diagnosis of sarcopenia by evaluating skeletal muscle mass by adjusted bioimpedance analysis validated with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021; 12 (6): 2163–73.
9. Lapornik N. Bioelektrična impedančna analiza telesne sestave. *Med Razgl.* 2023; 62 (Suppl 3): 59–70.
10. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019; 2019: 3548284.
11. Achamrah N, Colange G, Delay J, et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One.* 2018; 13 (7): e0200465.
12. Jordan T. Metode meritve telesne sestave – splošna izhodišča za diagnostiko mišične mase. *Med Razgl.* 2023; 62 (Suppl 3): 53–7.

13. Campa F, Gobbo LA, Stagi S, et al. Bioelectrical impedance analysis versus reference methods in the assessment of body composition in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122 (3): 561–89.
14. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clin Nutr.* 2021; 40 (5): 3052–61.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31.
16. Ha YC, Won Won C, Kim M, et al. SARC-F as a useful tool for screening sarcopenia in elderly patients with hip fractures. *J Nutr Health Aging.* 2020; 24 (1): 78–82.
17. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009; 28 (4): 365–77.
18. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35 (2): 178–95.
19. Rotovnik Kozjek N, Kovač MB, Peklaj E. Medicinska prehrana. In: Rotovnik Kozjek N, ed. *Praktikum klinične prehrane: Osnove.* Ljubljana: Slovensko združenje za klinično prehrano; 2020. p. 47–74.

Popravek članka Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije

V tretji letošnji številki Medicinskih razgledov smo objavili članek Jarm T, Antolič B, Ratoša I. Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije. Med Razgl. 2023; 62 (3): 359–74. V prispevku je bila napačno objavljena slika 3, zato objavljamo ustrezno različico.

Avtorjem in bralcem se za napako iskreno opravičujemo.



Slika 3. Relativno število epizod ventrikularne tahikardije (VT), izraženo v odstotkih pred zdravljenjem s stereotaktično radioterapijo prekatnih aritmij in po njem. Epizode je zaznal vsaditveni kardioverter defibrilator. Število VT je bilo spremljano v istem časovnem razmiku pred zdravljenjem in po njem (npr. pred 12 meseci in po 12 mesecih). Vmesno obdobje se navezuje na obdobje šestih tednov po zdravljenju (t. i. blanking period), podatki VT-epizod v tem času so bili navedeni samo v raziskavah Cuculich in Robinsona, v drugih dveh raziskavah je privzeto enako število VT-epizod kot po zdravljenju.

Zahvala recenzentom

Acknowledgement to Reviewers

Zahvaljujemo se vsem recenzentom, ki so letos skrbeli za strokovno ustreznost objavljenih prispevkov. Njihovo prostovoljno delo je ključno za kakovostno delovanje naše revije, dragoceni čas, ki so ga namenili pregledu, svetovanju in opombam avtorjem, pa zelo cenjen.

Bojana Bizjak, dr. med.

prof. dr. Zalika Klemenc Ketiš, dr. med.

doc. dr. Marija Menih, dr. med.

dr. Mitja Krajnc, dr. med.

Damjan Grenc, dr. med.

Nadja Šinkovec Zorko, dr. med.

prof. dr. Matjaž Šinkovec, dr. med.

doc. dr. Mitja Ruprecht, dr. med.

doc. dr. Barbara Jemec Zalar, dr. med.

izr. prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.

Aleš Korošec, dr. med.

doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med.

doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

prof. dr. Tomaž Lunder, dr. med.

doc. dr. Rok Schara, dr. dent. med.

Tamara Petrun, dr. med.

doc. dr. Martin Rakuša, dr. med.

dr. Rene Mihalič, dr. med.

asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

prof. dr. Pavel Skok, dr. med.

prim. dr. Damijan Vokač

prim. Andreja Tekauc Golob, dr. med.

prim. Matej Marinšek, dr. med.

Danijela Krković, dr. med.

izr. prof. dr. Faris Mujezinović, dr. med.

Zahvaljujemo se tudi zaposlenim na Katedri za onkologijo in radioterapijo, zaposlenim na Onkološkem inštitutu in vsem drugim, ki so pomagali pri izdaji tematske številke Izbrane teme iz onkologije.

Najlepša hvala vsem!

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 9. avgusta 2023 do 3. novembra 2023

Diplomanti medicine

Filipič Ana	9. 8. 2023	Bole Katarina	7. 9. 2023
Plantan Lija	20. 8. 2023	Firbas Dejan	7. 9. 2023
Jerše Maruša	23. 8. 2023	Janež Renata	7. 9. 2023
Bradeško Petra	28. 8. 2023	Poteko Eva	7. 9. 2023
Jeromel Nika	30. 8. 2023	Rudolf Tjaša	7. 9. 2023
Ključevšek Gaja	30. 8. 2023	Šuligoj Ariana	13. 9. 2023
Laginja Dora	30. 8. 2023	Djukanović Paula	14. 9. 2023
Rotvejn Pajič Vid	30. 8. 2023	Žunič Kristjan	18. 9. 2023
Tršan Uroš	30. 8. 2023	Miljuš Andrej	19. 9. 2023
Zupančič Benjamin	30. 8. 2023	Ban Jelka	29. 9. 2023
Doupona Tajda	1. 9. 2023	Ravnikar Tina	6. 10. 2023
Pavčnik Maja	1. 9. 2023	Mekić Merisa	13. 10. 2023
Bajec Tine	4. 9. 2023	Jamnik Eva	24. 10. 2023
Černač Katarina	6. 9. 2023	Benedik Ana	30. 10. 2023
Habič Maša	6. 9. 2023	Prijon Aljaž	30. 10. 2023
Jahič Andraž	6. 9. 2023	Prodanova Dushica	30. 10. 2023
Kravos Hana	6. 9. 2023		

Diplomanti dentalne medicine

Korent Luka	28. 8. 2023	Dim Klara	18. 9. 2023
Sajko Uršula Julija	28. 8. 2023	Grašič Žana	22. 9. 2023
Mervic Gašper	12. 9. 2023	Mohorič Veronika Nika	28. 9. 2023
Rojs Žiga	12. 9. 2023	Jamnik Sara	19. 10. 2023
Senegačnik Ema	12. 9. 2023	Ilc Jure	26. 10. 2023
Travnšek Tina	12. 9. 2023	Prša Anita	26. 10. 2023
Zorec Jaka	13. 9. 2023	Randl Marko	26. 10. 2023

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Poljanšek Eva	11. 08. 2023	Jerman Nina	21. 09. 2023
Anžel Bernarda	16. 08. 2023	Žagar Andrej	21. 09. 2023
Butinar Nika	22. 08. 2023	Battelino Ula Magdalena	22. 09. 2023
Lamut Kaja	23. 08. 2023	Bartol Ingrid	25. 09. 2023
Kukovičič Andraž	11. 09. 2023	Steničnik Anamarija	26. 09. 2023
Guzelj Domen	18. 09. 2023	Krneta Nastja	26. 09. 2023
Mihajlovič Nika	19. 09. 2023	Srt Luka	29. 09. 2023
Grubelnik Anja	21. 09. 2023	Jakopič Gregor	18. 10. 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, opisan 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.

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Paročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ.* V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete 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

Manca Bregar

MANAGING EDITOR

Hana Rakuša

PRODUCTION EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

Rok Erzar, Anja Horvat, Tamara Jarm,
Matija Kiker, Lucija Kobal, Gaja
Markovič, Nastja Medle, Eva Pušnik,
Zala Roš, Gašper Tonin, 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.



- 425** Foreword – *Gašper Tonin*
- 427** Vedolizumab Serum Concentration and Treatment Success in Bio-naïve Patients with Inflammatory Bowel Disease – *Izabela Milanez, David Drobne*
- 439** Adrenal Gland Hemorrhage in Newborns: Data Analysis for the 2002–2021 Period – *Laura Sušnik, Štefan Grosek*
- 451** Systematic Audit of Severe Postpartum Maternal Morbidity – *Neža Pezdirc, Tatjana Stopar Pintarič, Miha Lučovnik*
- 467** Non-invasive Brain Stimulation Methods of Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia – *Blaž Plaznik Šporin, Jurij Bon, Polona Rus Prelog*
- 477** Surgical Approaches to the Hip Joint in Total Hip Replacement Surgery – *Nejc Kastelic, Gregor Kavčič, Matevž Bajuk*
- 491** Novel Pathophysiological Aspects of Heart Failure Among Patients with Takotsubo Syndrome – *Mark Jovanovič, Gregor Poglajen*
- 503** Preterm Premature Rupture of Membranes – Potential Ways to Reduce the Incidence in the Future – *Valentina Vošner, Larisa Tratnjek, Renata Košir Pogačnik, Mateja Erdani Kreft, Andreja Trojner Bregar*
- 513** Resistance to Thyroid Hormone β – *Miha Jesenko, Tomaž Kocjan, Blaž Krhin, Simona Gaberšček*
- 523** Duplication of the Urethra – A Case Report – *Lučka Marija Neudauer, Luka Pušnik, Peter Slak, Domen Plut*
- 531** Monitoring efficiency of pregabalin in patients with neuropathic pain – *Aleksander Stepanovič, Breda Barbič Žagar*
- 539** Diagnostic challenge
- 547** Correction Notice
- 549** Acknowledgement to Reviewers
- 551** List of Graduated Students
- 559** Guidelines for Authors