



- 335 Stresorji in izgorelost med študenti medicine – primerjava med Medicinsko fakulteto v Ljubljani in Mariboru – *Jošt Kokalj, Marjan Bilban*
- 347 Ultrasonografija perifernega živčevja – *Simon Podnar*
- 359 Odprto ovalno okno – *Mojca Škafar, Katja Prokšelj*
- 369 Akutna ledvična okvara po operaciji na srcu – *Aleksandar Gavrić, Jurij Matija Kališnik*
- 381 Katamenialni pnevmotoraks: posebna oblika spontanega pnevmotoraksa – *Katja Bricej, Matevž Srpič*
- 391 Pilonidalni sinus – *Jošt Kokalj*
- 399 Programi zmanjševanja škode pri osebah, ki uporabljajo psihoaktivne snovi – *Anja Tomašević, Andrej Kastelic*
- 413 Negativni učinki intenzivnega športa na prebavila – *Luka Emeršič, Lucija Galič, Rok Oreš*
- 423 Sheehanov sindrom s hitrim kliničnim potekom – prikaz primera – *Jan Žmuc, Hugon Možina, Tomaž Kocjan*
- 433 Primerjalna raziskava terapevtske enakovrednosti med testnim in referenčnim zdravilom fiksne kombinacije 3 miligramov benzidaminijevega klorida in 1 miligrama cetilpiridiniijevega klorida pri preiskovancih z vnetim žrelom, povezanim z okužbami zgornjih dihal – *Primož Košir*
- 443 Novice
- 455 Seznam diplomantov
- 457 Navodila avtorjem

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Jernej Drobež, Tjaša Gortnar,
Kristina Jevnikar, Nik Krajnc, Ožbej
Kunšič, Klemen Lovšin, Andraž Nendl,
Miha Oražem, Saša Štupar, Lana Vodnik,
Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Hana Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Nik Krajnc

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

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

- 335 Stresorji in izgorelost med študenti medicine – primerjava med Medicinsko fakulteto v Ljubljani in Mariboru – *Jošt Kokalj, Marjan Bilban*
- 347 Ultrasonografija perifernega živčevja – *Simon Podnar*
- 359 Odprto ovalno okno – *Mojca Škafar, Katja Prokšelj*
- 369 Akutna ledvična okvara po operaciji na srcu – *Aleksandar Gavrič, Jurij Matija Kališnik*
- 381 Katamenialni pnevmotoraks: posebna oblika spontanega pnevmotoraksa – *Katja Bricelj, Matevž Sprčić*
- 391 Pilonidalni sinus – *Jošt Kokalj*
- 399 Programi zmanjševanja škode pri osebah, ki uporabljajo psihoaktivne snovi – *Anja Tomašević, Andrej Kastelic*
- 413 Negativni učinki intenzivnega športa na prebavila – *Luka Emeršič, Lucija Galič, Rok Orel*
- 423 Sheehanov sindrom s hitrim kliničnim potekom – prikaz primera – *Jan Žmuc, Hugon Možina, Tomaž Kocjan*
- 433 Primerjalna raziskava terapevtske enakovrednosti med testnim in referenčnim zdravilom fiksne kombinacije 3 miligramov benzidaminijevega klorida in 1 miligrama cetilpiridinijevega klorida pri preiskovancih z vnetim žrelom, povezanim z okužbami zgornjih dihal – *Primož Košir*
- 443 Novice
- 455 Seznam diplomantov
- 457 Navodila avtorjem
- 463 Guidelines for Authors

Jošt Kokalj¹, Marjan Bilban²

Stresorji in izgorelost med študenti medicine – primerjava med Medicinsko fakulteto v Ljubljani in Mariboru

Stressors and Burnout among Medical Students – Comparison between Medical Faculty in Ljubljana and Maribor

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stres, izgorelost, študenti medicine, študij medicine

IZHODIŠČA. Študij medicine velja za zelo stresnega. Kljub temu, da stres predstavlja normalen, potreben in neizogiben pojav, ima lahko tako trenutne kot dolgotrajne posledice, slednje pa velikokrat vodijo v izgorelost. Cilj raziskave je predstaviti potencialne stresorje, njihovo naravo in raven stresa, ki ga povzročajo in primerjati ravni stresa med dveh slovenskima medicinskima fakultetama. **METODE.** Napravljena je bila presečna raziskava med 186 študenti, od tega je sodelovalo 124 študentov Medicinske fakultete v Ljubljani in 62 študentov Medicinske fakultete v Mariboru. Zajeti so bili študenti šestih letnikov in absolventi v študijskem letu 2013/2014. Za identifikacijo virov stresa je bil uporabljen spletni vprašalnik *Medical Students Stressor Questionnaire*, ki je bil za ta namen preveden iz angleškega v slovenski jezik. Podatki so bili obdelani s statističnim programom SPSS, verzije 20.0. **REZULTATI.** Stresorji, pri katerih se raven stresa statistično pomembno razlikuje, in sicer je višja med študenti Medicinske fakultete v Ljubljani, so slabe ocene ($p = 0,009$), potreba po uspehu (pričakovanja drugih) ($p = 0,000$), pomanjkanje vodenja s strani profesorjev ($p = 0,044$) in pogosta prekinitev na razpravah s strani drugih (študentov) ($p = 0,001$). Prisotnost na predavanjih in predstavitev povzroča višjo raven stresa pri študentih Medicinske fakultete v Mariboru ($p = 0,010$). Primerjava skupin stresorjev (akademskih, osebnih in stresorjev povezanih z našo okolico in ljudmi, ki nas obdajajo) med obema fakultetama je pokazala, da v Ljubljani višjo raven stresa kot v Mariboru povzročajo stresorji, ki so povezani z okolico in ljudmi, ki nas obdajajo ($p = 0,032$). Naša hipoteza, da se (skupna) raven stresa, izračunana na podlagi 40 stresorjev, med medicinskima fakultetama ne razlikuje, ni bila ovržena. **ZAKLJUČKI.** Raziskava ni pokazala statistično značilnih razlik v skupni ravni stresa med medicinskima fakultetama. Dejstvo, da najvišjo raven stresa povzročajo prav akademski stresorji, je zaskrbljujoče. Sprememba učnega načrta bi najverjetneje prinesla pozitivne spremembe v ravni stresa med študenti medicine.

¹ Jošt Kokalj, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jost.kokalj@gmail.com

² Prim. prof. dr. Marjan Bilban, dr. med., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: stress, burnout, medical students, medical education

BACKGROUND. Studying medicine is perceived as very stressful. Despite the fact that the regular stress is a necessary and an inevitable phenomenon, it can also have short-term and long-term consequences, the latter often resulting in burnout. The aim of the study was to present the potential stressors, their nature, stress levels caused by them and to compare stress levels between two Slovenian medical faculties. **METHODS.** A cross-sectional study among 186 students was carried out, 124 students were from Faculty of Medicine in Ljubljana and 62 students were from Faculty of Medicine in Maribor. Sixth year medical students and graduates were included in the study. To identify the sources of stress Medical Students Stressor Questionnaire online questionnaire was used and was, for this purpose, translated from English to Slovene. The data were analyzed with statistical program SPSS, version 20.0. **RESULTS.** Stressors that show statistically significant difference in the level of stress and cause higher level of stress among students of Faculty of Medicine in Ljubljana are getting poor marks ($p = 0,009$), need to do well (imposed by others) ($p = 0,000$), lack of guidance from teachers ($p = 0,044$) and frequent interruption of work by others (students) ($p = 0,001$). On the other hand participation in class discussions ($p = 0,010$) cause higher level of stress among students from Faculty of Medicine in Maribor. Comparison between groups of stressors showed that the stressors associated with the surroundings and the surrounding people cause higher stress levels in Ljubljana than in Maribor ($p = 0,032$). Stress level calculated out of 40 measured stressors does not exhibit statistically significant difference between medical faculties and therefore our hypothesis was not rejected. **CONCLUSIONS.** The study did not show statistically significant difference in overall stress level. The fact that the highest levels of stress are caused by academic stressors is concerning. Changes in curriculum would probably bring positive changes in stress levels amongst medical students.

UVOD

Stres predstavlja normalen, potreben in neizogiben življenjski pojav, ki lahko povzroča trenutno nelagodje in/ali ima dolgotrajne posledice (1). Za izgorelost, ki je negativna reakcija na stres, tega ne moremo trditi. Ta je odvisna od posameznikovih sposobnosti obvladovanja stresa. Najbolj so izgorelosti izpostavljeni poklici, ki se ukvarjajo s pomočjo ljudem (2).

Definicija stresa je težavna (3). Zaznavanje, odnos, kulturna ozadja, akademske teorije in pristop vplivajo na to, kako je definiran (4). Poleg tega se zaznavanje stresa močno razlikuje od države do države in iz situacije v situacijo (5). Stres je psihično in fizično stanje, ki nastane, ko sposobnosti posameznika ne zadostujejo za soočanje

z zahtevami in pritiski v določeni situaciji (6). To se navadno odraža v negativnih mislih in zaznavah, ki naredijo posameznika nesposobnega spopadati se z vsakodnevnimi življenjskimi dogodki (7).

Robbins stres opredeli kot dinamično razmerje, v katerem se posameznik sooča s priložnostjo, omejitvijo ali zahtevo, povezano s tem, kar si želi in za katero je rezultat negotov in pomemben (8). Stres podobno definira Richards, in sicer kot tristransko razmerje med zahtevami posameznika, odnosom do teh zahtev in sposobnostjo, da se s temi zahtevami spopade (9). »Stresor, ki je lahko dogodek ali pogoj, predstavlja določeno zahtevo, obremenitev in/ali izziv. Posameznik ga zazna kot ogrožajočega ali škodljivega, kar povzroči stanje napetosti.

Kognitivna ocena se nanaša tako na oceno stresorja, kakor tudi na ovrednotenje virov za njegovo obvladovanje. Kratkotrajna reakcija predstavlja trenutni odziv na zahteve, ki jih prinaša stresor« (10).

Izraz izgorelost (angl. *burnout*) je prvič uporabil ameriški psihiater Freudenberg v sedemdesetih letih dvajsetega stoletja in opredeljuje stanje zmanjšane osebnega dosežka in čustvene izpraznjenosti, ki je posledica dolgotrajnega izpostavljanja stresu (11). Pri sebi in sodelavcih je opazil, da delo z zahtevnimi in težko bolnimi pacienti sčasoma lahko pripelje do čustvene izčrpanosti, izgube motivacije in zavzetosti za delo, kar spremlja vrsta telesnih (npr. utrujenost) in psihičnih (npr. občutek frustriranosti) simptomov. Za to stanje je uporabil izraz »*burnout*«, s katerim so navadno opisane posledice kronične zlorabe drog (12).

Izgorelost tako označuje neželene stresne reakcije v delovnem okolju posameznika, ki zmanjšajo njegovo sposobnost za delo in pripeljejo do nezadovoljstva z lastno kariero (13). Po raziskavah pogostost izgorelosti med študenti medicine v zadnjih letih narašča ter se skozi čas študija in kasneje poklica povečuje (14). Pokazalo se je, da prav pritiski in zahteve pri študiju medicine odločilno vplivajo na psihično in fizično počutje med študenti. V obdobju specializacije in v prvih letih opravljanja zdravniške prakse se stres še stopnjuje in vpliva na akademsko uspešnost posameznika (15–17).

Študij medicine je poznan kot eden bolj stresnih študijev. Na temo stresa med študenti medicine je bilo narejenih razmeroma veliko raziskav, katerih rezultati kažejo visoko prevalenco stresa med študenti medicine (18–20). Ta se giblje med 21 % in 56 %, predvsem v prvih letih študija, ko se študentje soočijo s težkimi situacijami, prilagajanjem na novo okolje medicinske prakse in nov, njim neznan način poučevanja (21–26). Stresu in izgorelosti lahko pripisemo visoko stopnjo samomorilskih misli, ki je višja med študenti medicine kot med

posamezniki podobne starosti v splošni populaciji (27).

Podobna slika se kaže pri zdravnikih, kjer je prevalenca stresa 28 % višja v primerjavi s splošno delovno populacijo, kjer je prevalenca 18 % (28). Slovenska raziskava je pokazala, da največje obremenitve med zdravniki predstavljajo strokovni dvomi, zahtevni pacienti in njihovo nezaupanje, nekolegialni odnosi na delovnem mestu in pomanjkanje prostega časa (29).

Dolžina študija, velika količina snovi, pomanjkanje prostega časa, soočanje s pacienti, zahtevni posegi itd., so tisti, ki najpogosteje povzročajo višjo raven stresa v primerjavi s splošno populacijo študentov. Prepoznavi stresa med študenti medicine bi morali nameniti večjo pozornost in razviti strategije, ki bi bile osredotočene tako na individualne kot na situacijske faktorje, da bi se stanje izboljšalo (30).

Prisotnost dveh medicinskih fakultet v Sloveniji ponuja možnost za raziskavo in primerjavo stresa oziroma stresorjev. Pojav razlik bi odprl različna področja za ukrepanje glede pristopa in načina študija. Na obeh medicinskih fakultetah v Sloveniji, tj. v Ljubljani in Mariboru, poteka šestletni (dvanajst semestrov dolg) univerzitetni dodiplomski študij medicine. V Ljubljani oddelek za medicino sprejme 200 (v letu 2013 165 študentov) v Mariboru pa med 80 in 100 (v letu 2013 86 študentov) študentov letno. Študijsko leto traja 30 tednov, celoten obseg programa pa je 5.500 ur študijskih obveznosti (31–33).

»Pedagoško delo poteka v obliki predavanj, problemsko zasnovanega poučevanja (angl. *Problem Based Learning*, PBL), seminarskega dela in drugih učnih oblik v večjih skupinah, vaje pa potekajo v manjših skupinah« (31). V prvih letnikih študentje poslušajo osrednje predklinične predmete, kasneje pa spremljajo teoretični in praktični pouk temeljnih kliničnih predmetov. Velik del pouka medicine poteka na kliničnih vajah ob pacientu. Skupno program medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani

obsega 40 predmetov in devet obveznih izbirnih predmetov, v Mariboru pa 56 predmetov, med katerimi so štirje izbirni predmeti in osem problemsko zasnovanih modulov (31, 32).

Na Medicinski fakulteti v Mariboru poleg klasičnega pouka poteka tri ure tedensko tudi PBL pouk. Ta sodobna oblika študija se je razvila pred več kot dvajsetimi leti zaradi številnih zahtev in posebnosti zdravniškega poklica. Temelji na reševanju problemov v majhnih skupinah, ki jih vodi tutor, ki je v vlogi pospeševalca učenja (34).

»Večina študentov diplomira prej kot v sedmih letih in prejme naziv doktor/doktorica medicine« (31). »Študij na medicinskih fakultetah je dobro organiziran in primerljiv s podobnimi fakultetami po svetu. Daje tudi mednarodno primerljivo znanje (diplome so priznane v Evropi) in možnost zaposlitve v mednarodnem prostoru« (31).

Medicinski fakulteti v Ljubljani in Mariboru sta v študijskem letu 2009/2010 začeli izvajati prenovljeni program študija medicine. Gre za enovit magistrski študij, ki je pripravljen v skladu z zahtevami bolonjskega procesa, s katerim poskuša fakulteta doseči sprotnost študija, integracijo predmetov, poenotenje izvajanja pouka, izbirnost študijskih vsebin in dejavno vlogo študenta, uvesti moderne oblike pouka ter stik s stroko in bolnikom od prvega letnika dalje (35, 36).

Z raziskavo želimo opredeliti vire stresa, njihovo naravo, raven, ki jo le-ti povzročajo in primerjati ravni stresa med obema slovenskima medicinskima fakultetama. Kljub podobnosti programov bi lahko različni pristopi in načini študija predstavljali različno raven stresa, kar bi lahko bila osnova za nadaljnjo raziskovanje o načinu poučevanja in možnostih za izboljšave, ter hkrati opozorilo, katerim področjem je treba posvetiti več pozornosti in kje so potrebne spremembe. Glede na podobnosti v programu je bila za namen raziskave postavljena hipoteza, da ni statistično pomembne raz-

like v ravni stresa med študenti Medicinske fakultete v Ljubljani in Medicinske fakultete v Mariboru.

METODE

V raziskavi, ki je skladna z načeli Helsinško-tokijske deklaracije, je uporabljena kvantitativna metoda raziskovanja, anketiranje z uporabo spletnega vprašalnika. Anketa je bila predstavljena Republiški komisiji za medicinsko etiko, ki je podala mnenje, da raziskava in poročilo za objavo nista etično sporna. Napravljena je bila presečna raziskava med 186 študenti Medicinske fakultete v Ljubljani in v Mariboru. Zajeti so bili študenti šestih letnikov in absolventi v šolskem letu 2013/2014. Z namenom izboljšati odzivnost smo študente iz naše ciljne skupine preko elektronskih poštinih list na spletni vprašalnik opomnili trikrat, z enotedenskim zamikom.

Za identifikacijo virov stresa je bil z dovoljenjem avtorja uporabljen spletni vprašalnik MSSQ (angl. *Medical Students Stressor Questionnaire*) in preveden iz angleškega v slovenski jezik (37). Vprašalnik je bil preverjen v različnih tujih raziskavah, pred osrednjo uporabo pa smo ga na manjšem vzorcu preverili tudi sami (38–40). Osmim študentom iz naše ciljne skupine smo posredovali vprašalnik z namenom, da ga izpolnijo in v primeru nejasnosti komentirajo vprašanja. Na podlagi povratnih informacij smo napravili izboljšave.

Vprašalnik je vključeval štirideset dogodkov oziroma postavk, ki predstavljajo možne vire stresa med študenti medicine. Vprašani so bili naprošeni, da ocenijo posamezne postavke z izbiro enega od petih odgovorov Likertove lestvice in sicer, »ne povzroča nobenega stresa«, »povzroča blag stres«, »povzroča zmeren stres«, »povzroča visok stres«, »povzroča zelo visok stres«. MSSQ je ovrednoten s točkami od 1 do 5, ki ustrezajo različnim odzivom, po principu »ne povzroča nobenega stresa« je ovrednoteno kot 1 in »povzroča zelo visok stres« je ovrednoteno kot 5 (21).

Za namen analize rezultatov smo stresorje razdelili v tri skupine, in sicer na akademske, osebne ter stresorje, povezane z našo okolico in ljudmi, ki nas obdajajo. Osemnajst stresorjev je akademskih (izpit/izpraševanje, veliko snovi za študij, pomanjkanje časa za ponovitev snovi iz predavanj, slabe ocene, nepravilno ocenjevanje, premalo praktičnega dela, zaostanek za planom študija, veliko nalog, težave z razumevanjem snovi, nezmožnost odgovoriti na vprašanja profesorja, vsebina študija, prisotnost pri razpravah, doseganje pogojev, neprimerne naloge, premalo študijske literature, prisotnost na predavanjih/predstavitvah, nezmožnost odgovoriti na vprašanja pacientov in delo z računalnikom), dvanaest je osebnih (negotovost, kaj se pričakuje od mene, pomanjkanje časa za družino in prijatelje, potreba po uspehu (samopričakovanje), občutek nekompetentnosti, slaba motivacija za študij, pogovor s pacienti o osebnih zadevah, konflikti z drugimi študenti, soočanje z boleznijo in smrtjo pacientov, družinske obveznosti, konflikti z osebjem, konflikti s profesorji in pomanjkanje želje za študij medicine), deset je stresorjev povezanih z našo okolico in ljudmi, ki nas obdajajo (pomanjkanje prepoznavne vloženega truda (s strani drugih), premalo povratnih informacij s strani profesorjev, verbalno ali fizično nasilje s strani profesorjev, verbalno ali fizično nasilje s strani drugih študentov, verbalno ali fizično nasilje s strani osebja, pomanjkanje pedagoških sposobnosti pro-

fesorjev, želja staršev, da študiram medicino, potreba po uspehu (pričakovanja drugih), pogosta prekinitev na razpravah s strani drugih in pomanjkanje vodenja s strani profesorjev).

Podatki iz raziskave so bili obdelani s programom za statistično analizo SPSS, verzije 20.0. Za primerjavo ravni stresa, ki jo povzroča določen stresor, med dvema neodvisnima vzorcema je bil uporabljen neparametrični test Mann Whitney U. Rezultate smo dodatno preverili s χ^2 preizkusom za enakost deležev ter parametričnim neodvisnim t-testom. Za primerjavo ravni stresa, ki ga povzroča določena skupina stresorjev, med dvema neodvisnima vzorcema smo izvedli neodvisni t-test. Vrednost $p < 0,05$ je določala območje statistične pomembnosti.

REZULTATI

Vprašalnik je ustrezno dokončalo 186 študentov (32,5 % odziv), od tega 124 iz Medicinske fakultete v Ljubljani in 62 iz Medicinske fakultete v Mariboru. Razlika v številu sodelujočih študentov med fakultetama je odraz velikosti populacije, t.j. manjšega števila vpisanih študentov na medicinski fakulteti v Mariboru. 114 (61,3 %) študentov je študentov šestega letnika in 72 (38,7 %) absolventov, 130 (69,9 %) je bilo žensk in 56 (30,1 %) moških (tabela 1).

Stresorji, ki v povprečju povzročajo najvišjo raven stresa, so izpiti/izpraševanje, veliko snovi za študij in potreba po uspehu

Tabela 1. Profil študentov.

Spremenljivka	Skupina	Število	Odstotek
Fakulteta	Ljubljana	124	66,7
	Maribor	62	33,3
Spol	Moški	56	30,1
	Ženski	130	69,9
Letnik študija	Šesti	114	61,3
	Absolvent	72	38,7

(samopričakovanje). V nasprotju s tem pa želja staršev, da študiraš medicino, delo z računalnikom, pogovor s pacienti o osebnih zadevah v povprečju najmanj vplivajo na raven stresa. Tabela 2 prikazuje primerjavo povprečnih vrednosti ravni stresa po posameznih stresorjih med medicinskima fakultetama.

V nadaljevanju (slika 1–6) so predstavljene frekvenčne porazdelitve odgovorov za stresorje, ki predstavljajo najvišjo raven stresa ali različno raven stresa med fakultetama. Izpiti/izpraševanje predstavlja 80 % in 79 % študentom Medicinske fakultete v Ljubljani in v Mariboru visoko ali zelo visoko raven stresa (slika 1). 40 % študentom Medicinske fakultete v Ljubljani veliko snovi za študij predstavlja visoko raven stresa in 35 % študentom Medicinske fakultete v Mariboru. Pomanjkanje vodenja s strani profesorjev 31 % študentom Medicinske fakultete v Ljubljani povzroča visoko raven stresa in le 16 % študentom Medicinske fakultete v Mariboru (slika 3). Potreba po uspehu (pričakovanje drugih) sploh ne povzroča stresa 21 % študentom Medicinske fakultete v Mariboru in 9 % študentom Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer 14 % več študentom (37 % študentom) omenjeni stresor povzroča zmerno raven stresa (slika 4). Na vprašanje, kakšno raven stresa študentom povzroča pogosta prekinitev na razpravah s strani drugih, je z zelo visoko odgovorilo 6 %, z zmerno 39 % in z ne povzroča stresa 10 % študentov Medicinske fakultete v Ljubljani, medtem ko je z zelo visoko odgovorilo 0 %, z zmerno 19 % in z ne povzroča stresa 23 % študentov Medicinske fakultete v Mariboru (slika 5). Prisotnost na predavanjih/predstavitvah 42 % študentom Medicinske fakultete v Ljubljani ne povzroča stresa, za razliko od 18 % študentov Medicinske fakultete v Mariboru. Visoko ali zelo visoko raven stresa omenjeni stresor predstavlja 8 % ljubljanskih študentov in 16 % mariborskih študentov (slika 6).

Najvišjo raven stresa študentom obeh fakultet predstavljajo akademsko povezani stresorji, sledijo jim osebni stresorji. Primerjava povprečne ravni stresa, ki jo povzročajo akademski oziroma osebni stresorji, ni pokazala statistično pomembnih razlik med Ljubljano ($M = 2,91$; $SD = 0,59$ oziroma $M = 2,85$; $SD = 0,70$) in Mariborom ($M = 2,85$; $SD = 0,54$ oziroma $M = 2,69$; $SD = 0,74$); $t(184) = 0,65$; $p = 0,518$ oziroma $t(184) = 1,42$; $p = 0,159$. Statistično pomembna razlika obstaja pri stresorjih povezanih z okolico in ljudmi, ki nas obdajajo med Ljubljano ($M = 2,77$; $SD = 0,71$) in Mariborom ($M = 2,51$; $SD = 0,87$); $t(184) = 2,16$; $p = 0,032$, in sicer rezultati kažejo, da je raven stresa pri študentih Medicinske fakultete v Ljubljani višja.

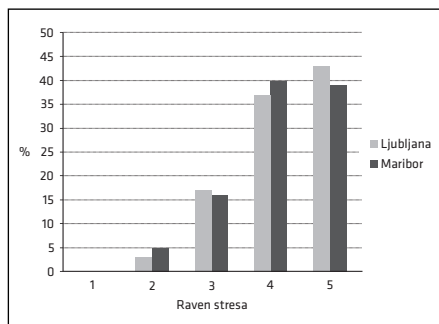
S primerjavo ravni stresa, ki jo povzročajo posamezni stresorji, je bilo ugotovljeno, da pri večini stresorjev ni statistično značilnih razlik med Medicinsko fakulteto v Ljubljani in Mariboru. Statistično značilne razlike se pokažejo pri slabih ocenah ($U = 2,979$; $p = 0,009$), potrebi po uspehu (pričakovanja drugih) ($U = 3.168.500$; $p = 0,000$), pomanjkanju vodenja s strani profesorjev ($U = 3.168.500$; $p = 0,044$) in pri pogosti prekinitvi s strani drugih (študentov) ($U = 2,938$; $p = 0,001$), ki povzročajo višjo raven stresa pri študentih Medicinske fakultete v Ljubljani. Prisotnost na predavanjih in predstavitev pa povzroča višjo raven stresa pri študentih Medicinske fakultete v Mariboru ($U = 2.712.500$; $p = 0,01$). Da v skupni ravni stresa na Medicinski fakulteti v Ljubljani ($M = 2,86$; $SD = 0,59$) in Medicinski fakulteti v Mariboru ($M = 2,72$; $SD = 0,61$) ni statistično pomembnih razlik, smo pokazali z neodvisnim t-testom; $t(184) = 1,48$; $p = 0,14$ in naša hipoteza ni bila ovržena.

RAZPRAVA

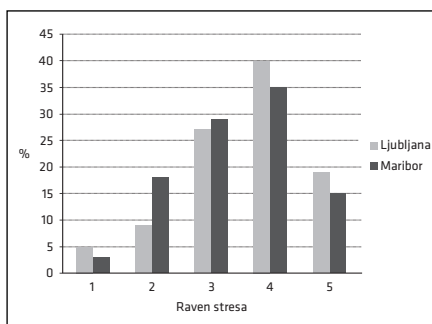
Pri študiju medicine je stres neobhoden. Raven stresa, ki jo doživljajo študenti, je odvisna od različnih faktorjev, tako individualnih kot situacijskih. Napravljena raziskava

Tabela 2. Prikaz ravni stresa po posameznih stresorjih in primerjava med fakultetama; povprečna vrednost stresa (glede na ocenjevalno lestvico MSSQ) in standardna deviacija. SDL – standardna deviacija Ljubljana, SDM – standardna deviacija Maribor.

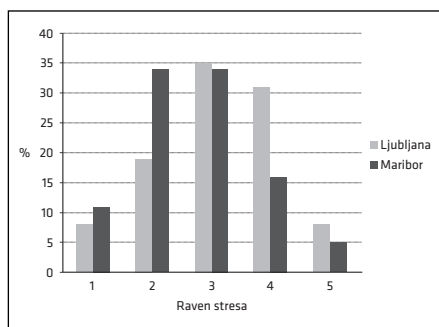
Postavka/stresor	Ljubljana	SDL	Maribor	SDM
Izpiti/izpraševanje	4,2	0,84	4,1	0,86
Veliko snovi za študij	3,6	1,04	3,4	1,05
Potreba po uspehu (samopričakovanje)	3,5	1,07	3,2	1,03
Zaostanek za planom študija	3,5	1,02	3,1	1,02
Nezmožnost odgovoriti na vprašanja profesorja	3,5	1,09	3,2	1,17
Občutek nekompetentnosti	3,4	1,21	3,2	1,33
Pomanjkanje časa za družino in prijatelje	3,4	1,02	3,1	1,13
Profesorji – pomanjkanje pedagoških sposobnosti	3,4	1,08	3,2	1,13
Nepravično ocenjevanje	3,3	1,11	3,4	1,05
Negotovost, kaj se pričakuje od mene	3,3	1,08	3,1	1,14
Premalo praktičnega dela	3,2	1,12	2,9	1,02
Pomanjkanje časa za ponovitev snovi iz predavanj	3,1	1,15	3,3	1,13
Slabe ocene	3,1	1,04	2,7	0,98
Slaba motivacija za študij	3,1	1,22	2,8	1,27
Potreba po uspehu (pričakovanje drugih)	3,1	1,10	2,7	1,30
Pomanjkanje vodenja s strani profesorjev	3,1	1,06	2,7	1,03
Pomanjkanje prepoznave vloženega truda (s strani drugih)	3,1	1,07	2,9	1,14
Nezmožnost odgovoriti na vprašanja pacientov	3,0	1,08	3,0	1,13
Premalo povratnih informacij s strani profesorjev	3,0	1,06	2,7	0,95
Doseganje pogojev	2,9	1,22	2,8	1,12
Soočanje z boleznijo in smrtjo pacientov	2,9	1,14	2,9	1,04
Veliko nalog	2,8	0,99	2,8	1,03
Konflikti z osebjem	2,8	1,24	2,8	1,29
Konflikti s profesorji	2,8	1,27	2,8	1,23
Verbalno ali fizično nasilje s strani profesorjev	2,8	1,39	2,6	1,61
Težave z razumevanjem snovi	2,7	0,99	2,8	1,09
Družinske obveznosti	2,7	1,12	2,4	0,97
Pogosta prekinitev na razpravah, s strani drugih	2,7	0,99	2,2	0,92
Neprimerne naloge	2,6	1,00	2,9	1,11
Verbalno ali fizično nasilje s strani osebja	2,6	1,30	2,5	1,55
Vsebina študija	2,5	1,07	2,2	0,95
Premalo študijske literature	2,5	1,12	2,3	0,96
Verbalno ali fizično nasilje s strani drugih študentov	2,4	1,29	2,2	1,47
Konflikti z drugimi študenti	2,3	1,15	2,2	1,20
Pomanjkanje želje za študij medicine	2,2	1,28	2,0	1,20
Prisotnost pri razpravah	2,1	0,89	2,2	0,97
Prisotnost na predavanjih/predstavitvah	1,9	1,05	2,5	1,07
Pogovor s pacienti o osebnih zadevah	1,8	0,92	1,8	0,98
Delo z računalnikom	1,7	0,83	1,4	0,67
Želja staršev, da študiraš medicino	1,5	0,83	1,5	0,88



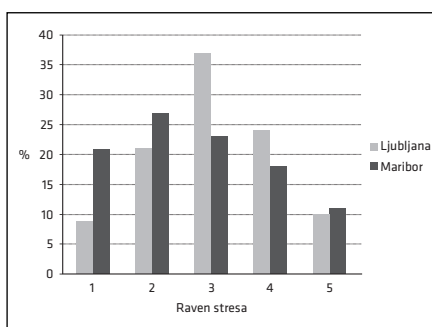
Slika 1. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavljajo izpiti/izpraševanje.



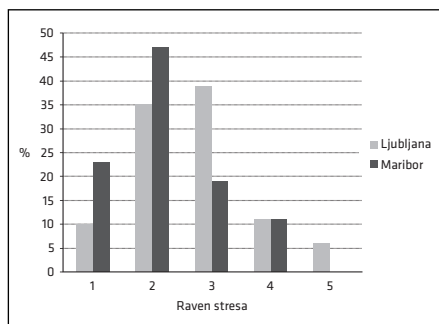
Slika 2. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavlja veliko snovi za študij.



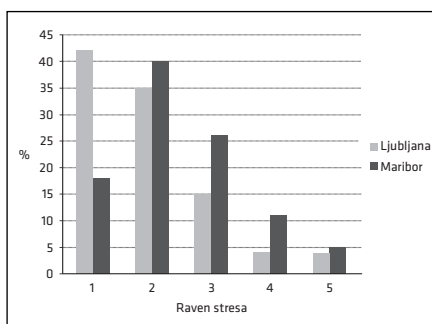
Slika 3. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavlja pomanjkanje vodenja s strani profesorjev.



Slika 4. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavlja potreba po uspehu (pričakovanje drugih).



Slika 5. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavlja pogosta prekinitev na razpravah s strani drugih.



Slika 6. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanje kakšno raven stresa vam predstavlja prisotnost na predavanjih/predstavitvah.

Slika 1–6. Frekvenčna porazdelitev odgovorov na vprašanja kakšno raven stresa vam predstavljajo različni stresorji. 1 – »ne povzroča nobenega stresa«, 2 – »povzroča blag stres«, 3 – »povzroča zmeren stres«, 4 – »povzroča visok stres«, 5 – »povzroča zelo visok stres«.

je pokazala, da v skupni ravni stresa med študenti Medicinske fakultete v Ljubljani in Medicinske fakultete v Mariboru ni statistično pomembnih razlik (postavljena hipoteza ni bila ovržena). Primerljiva raven stresa med fakultetama bi lahko bila odraz podobnega učnega načrta in sistema študija.

Izpostavitev desetih stresorjev, ki povzročajo najvišjo raven stresa, je zgovorna; med temi stresorji je namreč polovica akademsko povezanih (tabela 2). Razloge za primerljivost rezultatov med fakultetama lahko iščemo v zelo podobnem učnem načrtu. Da najvišjo raven stresa povzročajo prav akademski stresorji, je pokazala tudi raziskava iz Malezije, pri kateri je med desetimi stresorji z največjim vplivom na raven stresa devet akademskih (21). Štirje stresorji, ki se uvrščajo na seznam desetih, so osebni stresorji. Prav osebnostne lastnosti so tiste, ki lahko v veliki meri vplivajo na raven stresa (1, 41). Rezultati študij kažejo potrebo po povečani prepoznavi stresorjev med študenti medicine, ne samo akademskih temveč tudi osebnih.

Primerjava med fakultetama po skupinah stresorjev pokaže statistično značilno razliko le pri skupini stresorjev povezanih z okolico in ljudmi, ki nas obdajajo, in sicer predstavljajo višjo raven stresa v Ljubljani. To lahko izhaja iz višjih pričakovanj okolice do študentov Medicinske fakultete v Ljubljani, iz odnosov med študenti in zaposlenimi na omenjeni učni ustanovi, lahko pa je posledica drugih dejavnikov.

Z raziskavo smo pokazali, da višjo raven stresa za študente Medicinske fakultete v Ljubljani kot za študente Medicinske fakultete v Mariboru predstavljajo slabe ocene, pomanjkanje vodenja s strani profesorjev in pogosta prekinitev na razpravah s strani drugih. Vzroke za omenjeno vidimo predvsem v večjem številu vpisanih študentov. Slabe ocene in pogoste prekinitve na razpravah s strani drugih povezujemo z ambicioznostjo in zavedanjem o večji konkurenci. Študenti bolj stremijo k dokazovanju

svojega znanja in sposobnosti. Posledično to lahko vodi k večji tekmovalnosti in višji ravni stresa. Situacijske dejavnike, kot so polni bolnišnični oddelki, prezasedenost profesorjev in veliko število študentov, ter tudi pomanjkanje pedagoških sposobnosti, pa povezujemo s pomanjkanjem vodenja s strani profesorjev. Prisotnost na predavanjih in predstavitev povzroča višjo raven stresa pri študentih Medicinske fakultete v Mariboru, kar najverjetneje sovпада z večjim številom obveznih predavanj.

Raziskavo bi lahko razširili na študente vseh letnikov. Glede na to, da so študenti vključno s petim letnikom že vključeni v enoviti magistrski študij, raziskava ne bi podala primerljivih rezultatov. Relevantna bi bila tudi raziskava ravni stresa v odvisnosti od spola. V nasprotju s pričakovanji in glede na aktualnost tematike, ki jo raziskava obravnava, je bila odzivnost v primerjavi z drugimi raziskavami relativno nizka 32,5 % (18, 21). Anketo je pričelo reševati 439 študentov, ustrezno jo je dokončalo le 186. Razlog je najverjetneje v relativno dolgi spletni anketi. V kolikor bi bila anketa izvedena osebno, bi najverjetneje dosegli višjo stopnjo odzivnosti.

ZAKLJUČKI

Z raziskavo smo pokazali, da sta ravni stresa med fakultetama enaki. Dejstvo, da je med desetimi stresorji, ki povzročajo najvišjo raven stresa, največ akademskih, pa je nepričakovano in odpira razpravo o možnih izboljšavah. Medicinska fakulteta v Ljubljani je nedavno z izdajo priročnika za učinkovitejše učenje in delo pokazala zavedanje o težavnosti študija in stresa med študijem ter storila prvi korak k reševanju problema (42). Najverjetneje bi tudi sprememba učnega načrta prinesla pozitivne spremembe v ravni stresa med študenti medicine.

Z ozirom na rezultate raziskave se postavlja vprašanje o kakovosti sistema in pedagoških sposobnostih profesorjev. Ali je enoviti magistrski študijski program vsebinsko

boljši in prijaznejši za študente z vidika stresa, bomo videli v prihodnosti. Trenutno je odgovornost posameznika, da identificira vire, ki vodijo k stresnim situacijam, da se zaveda svojih zmožnosti, da se delu ne predaja popolnoma in si vzame čas zase, da misli pozitivno in da se nauči sprostiti. Le tako bomo zmanjšali raven stresa (43).

ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem sodelujočim študentom, ki so sodelovali v raziskavi in na ta način tudi omogočili njeno izvedbo.

LITERATURA

1. Dumitru VM, Cozman D. The relationship between stress and personality factors. *Human & Veterinary Medicine, Int J Bioflux Soc.* 2012; 4 (1): 34–9.
2. Bilban M, Pšeničny A. Izgorelost. *Delo in varnost.* 2007; 52 (1): 22–9.
3. Govender I, Mutunzi E, Okonta HI. Stress among medical doctors working in public hospitals of the Ngaka Modiri Molema district (Mafikeng health region), North West province, South Africa. *S Afr J Psychol.* 2012; 18 (2): 42–6.
4. Selye H. *The stress of life.* New York: McGraw Hill; 1976.
5. Di Martino V. The relationship between stress and workplace violence in the health sector. Working Paper of the Joint ILO/ICN/WHO/PSI Program on Workplace Violence in the Health Sector [internet]. c2003 [citirano 2013 Dec 5]. Dosegljivo na: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/interpersonal/WVstresspaper.pdf
6. Michie S. Causes and management of stress at work. *Occup Environ Med.* 2002; 59 (1): 67–72.
7. Hashmi F, Ahmad M. Stress levels in medical residents of a teaching university in the province of Sindh, Pakistan: its effects on the quality of life of residents. *Annals of Punjab Medical College, APMC.* 2008; 2 (1): 41–5.
8. Robbins SP, Judge TA, Hasham ES. *Organizational behavior.* Essex: Pearson Education Ltd; 2012.
9. Richards C. *The health of doctors.* London: Kings Fund; 1989.
10. Selič P. Stres – sodobne biopsihosocialne perspektive. In: Turk H, Stepanović A, eds. 9. Fajdigovi dnevi: zbornik predavanj; 2007 Oct 26–27; Kranjska Gora, Slovenia. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2007. p. 77–94.
11. Freudenberger HJ. Staff burnout. *J Soc Issues.* 1974; 30 (1): 159–65.
12. Pšeničny A. Razširjenost izgorelosti v Sloveniji. *Delo in varnost.* 2009; 54 (1): 23–30.
13. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP, eds. *Maslach burnout inventory: manual.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
14. Dyrbye LN, Thomas MR, Huntington JL, et al. Personal life events and medical student burnout: a multicenter study. *Acad Med.* 2006; 81 (4): 374–84.
15. Linn BS, Zeppa R. Stress in junior medical students: relationship to personality and performance. *J Med Educ.* 1984; 59 (1): 7–12.
16. Selič P, Stegne - Ignjatović T, Klemenc - Ketiš Z. Burnout among slovenian family medicine trainees: a cross-sectional study. *Zdrav Vestn.* 2012; 81 (3): 218–24.
17. Sohail N. Stress and academic performance among medical students. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013; 23 (1): 67–71.
18. Hamza MA, Abdulaziz AA, Ebrahim SM, et al. Stress and its effects on medical students: a cross-sectional study at a College of Medicine in Saudi Arabia. *J Health Popul Nutr.* 2011; 29 (5): 516–22.
19. Sanni M, Mahfouz MS, Bani I, et al. Prevalence of stress among medical students in Jizan University, Kingdom of Saudi Arabia. *GMJ.* 2012; 1 (1): 19–25.

20. Solanky P, Desai B, Kavishwar A, et al. Study of psychological stress among undergraduate medical students of government medical college, Surat. *Int J Med Sci Public Health*. 2012; 1 (2): 38–42.
21. Yusoff MS, Abdul Rahim AF, Yaacob MJ. Prevalence and sources of stress among University Sains Malaysia Medical Students. *Malays J Med Sci*. 2010; 17 (1): 30–7.
22. Mamo J, Buttegieg R, Vassallo D, et al. Psychological stress amongst maltese undergraduate medical students. *Int J Collab Res Internal Med Public Health*. 2012; 5 (4): 840–9.
23. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross sectional study. *Med Educ*. 2005; 39 (6): 594–604.
24. Saipanish R. Stress among medical students in a Thai medical school. *Med Teach*. 2003; 25 (5): 502–6.
25. Wilkinsos TJ, Gill DJ, Fitzjohn J, et al. The impact on students of adverse experiences during medical school. *Med Teach*. 2006; 28 (2): 129–35.
26. Yusoff MSB, Yee LY, Wei LH, et al. A study on stress, stressors and coping strategies among Malaysian medical students. *Int J Stud Res*. 2011; 1 (2): 45–50.
27. Dyrbye LN, Thomas MR, Massie FS, et al. Burnout and suicidal ideation among U.S. medical students. *Ann Intern Med*. 2008; 149 (5): 334–41.
28. Olkinuora M, Asp S, Juntunen J, et al. Stress symptoms, burnout and suicidal thoughts in Finnish physicians. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1990; 25 (2): 81–6.
29. Kocmur M. Naveličanost, preutrujenost, izgorelost: poklicne obremenitve farmacevtov in zdravnikov. *Farmacevtski Vestn*. 2006; 57 (3): 204–7.
30. Brissie JS, Hoover-Dempsey KV, Bassler OC. Individual, situational contributors to teacher burnout. *J Educ Res*. 1988; 82 (2): 106–12.
31. Ribarič S. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2007.
32. Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru [internet]. Univerzitetni študijski program »Splošna medicina«. Maribor; c2014 [citirano 2013 Dec 5]. Dosegljivo na: http://www.mf.uni-mb.si/attachments/article/83/program_sm.pdf
33. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta [internet]. Seznam predavanj za študijsko leto 2013/2014. Ljubljana; c2013 [citirano 2013 Dec 5]. Dosegljivo na: http://www.uni-lj.si/studij/koristne_informacije/seznam_predavanj/2014090810231369/
34. Kranjc I. Izobraževanje zdravnikov, predstavitev učnega programa medicinske fakultete Univerze v Mariboru [internet]. 2005 [citirano 2013 Dec 5]. Dosegljivo na: http://www.szd.si/user_files/vsebina/Zdravniški_Vestnik/vestnik/st5-12/st5-12-781-823-01.htm
35. Švab I, Plemenitaš A, Ribarič S, et al. Enoviti magistrski študij na Medicinski fakulteti v Ljubljani. *Zdrav Vestn*. 2012; 81 (1): 70–6.
36. Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru [internet]. Splošna medicina, enovit magistrski študijski program. Maribor; c2014 [citirano 2013 Dec 5]. Dosegljivo na: http://www.mf.uni-mb.si/attachments/article/78/2012_2013_Predstavitvena%20knjizica%20Medicinska%20fakulteta.pdf
37. Yusoff MSB, Abdul rahim AF, eds. The medical students stressor questionnaire (MSSQ) manual [internet]. Kelantan, Malaysia: KKMED Publications; c2010 [citirano 2014 Dec 10]. Dosegljivo na: http://www.researchgate.net/publication/200640404_The_Medical_Student_Stressor_Questionnaire_%28MSSQ%29_Manual/links/05df35ae-b03d7b035f5f5559
38. Yusoff MSB. The stability of MSSQ to measure stressors among medical students. *Int Med J*. 2013; 20 (2): 1–3.
39. Yusoff MSB. A confirmatory factor analysis study on the medical student stressor questionnaire among Malaysian medical students. *Edu Med J*. 2011; 3 (1): 44–55.
40. Yusoff MSB. A multicenter study on validity of the medical students stressor questionnaire (MSSQ). *Int Med J*. 2011; 18 (1): 14–8.
41. Kaur R, Chodagiri VK, Reddi NK. A psychological study of stress, personality and coping in police personnel. *Indian J Psychol Med*. 2013; 35 (2): 141–7.
42. Ribarič S. Umotvor 6: priročnik za učinkovitejšo učenje in delo [internet]. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; c2014 [citirano 2015 Jan 16]. Dosegljivo na: <http://www.mf.uni-lj.si/media-library/2014/10/1132ae00e4a82e81d7ddc750439ac9e5.pdf>
43. Bilban M. Kako razpoznati stres v delovnem okolju. *Delo in varnost*. 2007; 52 (1): 30–5.

Simon Podnar¹

Ultrasonografija perifernega živčevja

Ultrasonography of the Peripheral Nervous System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diagnostika, okvara ulnarnega živca v komolcu, polinevropatije, sindrom zapestnega prehoda, ultrasonografija, žariščne nevropatije

Bolezni in poškodbe perifernega živčevja običajno diagnosticiramo z nevrološkim pregledom ter elektrodiagnostičnimi preiskavami. Periferne živce pa je mogoče pregledati tudi s slikovnimi preiskavami, od katerih se v zadnjem času posebej uveljavlja ultrasonografija (US). Ob US-pregledu perifernih živcev smo najbolj pozorni na ploščino prečnega preseka. Ta je pri žariščnih nevropatijah na mestu utesnitve zvečana. Pogosto pa je zvečana tudi pri demielinizacijskih polinevropatijah. US je uveljavljena metoda diagnostike žariščnih nevropatij: medianega živca v zapestnem prehodu, ulnarnega živca v komolcu, globoke veje radialnega živca ob prehodu skozi supinatorno mišico, fibularnega živca v področju glavnice mečnice, zunanega kožnega živca za stegno. Zelo uporabna je tudi pri preiskovanjih s kliničnimi in elektrodiagnostičnimi znaki popolne okvare perifernih živcev, še posebej pri poškodbah, pri katerih ne moremo izključiti prekinitve živca. V redkih primerih lahko z US diagnosticiramo tudi napredujočo okvaro periferne živca zaradi ekspanzivnega procesa. US nam omogoča ločevanje tako dednih (npr. bolezni Charcot-Marie-Tooth 1A) kot pridobljenih (npr. kronični demielinizacijski poliradikulonevritis) demielinizacijskih polinevropatij od aksonskih polinevropatij. US omogoča tudi vodene terapevtske infiltracije steroida v okolico utesnjene živca. US je torej v nevrologijo periferne živčevja vnesla novo, morfološko dimenzijo in lahko pri izbranih bolnikih pomembno izboljša obravnavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: diagnosis, ulnar neuropathy at the elbow, polyneuropathies, carpal tunnel syndrome, ultrasonography, focal neuropathies

Disorders of peripheral nerves are usually diagnosed by neurological examination and electrodiagnostic methods. However, we can investigate peripheral nerves also with imaging methods, particularly by ultrasonography (US). During US examination we are particularly interested in nerve cross-sectional areas. These are often enlarged at entrapment or compression points in focal neuropathies. Cross-sectional areas may be also enlarged in demyelinating polyneuropathies. US is an established method for diagnosing main focal neuropathies: median at the wrist, ulnar at the elbow, posterior interosseal at the supinator muscle, fibular at the fibular head, lateral cutaneous nerve of the thigh. It is very useful

¹ Prof. dr. Simon Podnar, dr. med., Klinični inštitut za nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; simon.podnar@kclj.si

also in patients with clinical and electrodiagnostic signs of complete nerve lesion, particularly due to trauma, where nerve transection cannot be ruled out. In rare patients US can also diagnose progressive peripheral nerve lesion due to expansive lesion. It is also useful in diagnosing demyelinating polyneuropathies, both hereditary (e.g., Charcot-Marie-Tooth disease 1A) and acquired (e.g., chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy). Likewise, US enables guided infiltrations in the region of nerve entrapment. US introduced a new, morphologic dimension in the neurology of peripheral nerves that can significantly improve the management and outcome in selected patients.

UVOD

Bolezni in poškodbe perifernega živčevja običajno diagnosticiramo s kliničnim nevrološkim pregledom in elektrodiagnostičnimi preiskavami (EDP). EDP so zelo uporabne, saj nam omogočajo (1–3):

- potrditev prizadetosti perifernih živcev,
- določitev natančnejšega mesta okvare,
- oceno stopnje prizadetosti in
- opredelitev mehanizma prizadetosti živcev.

Žal pa imajo EDP tudi svoje omejitve, saj (1–4):

- običajno ne morejo opredeliti vzroka okvare živcev,
- pogosto ne morejo ugotoviti natančnega mesta okvare,
- (v zgodnjih fazah) ne morejo ločiti med aksonotmezo in nevrotmezo živcev in
- so boleče ter neprijetne.

Periferne živce je mogoče pregledati tudi s slikovnimi preiskavami. Ena takšnih je

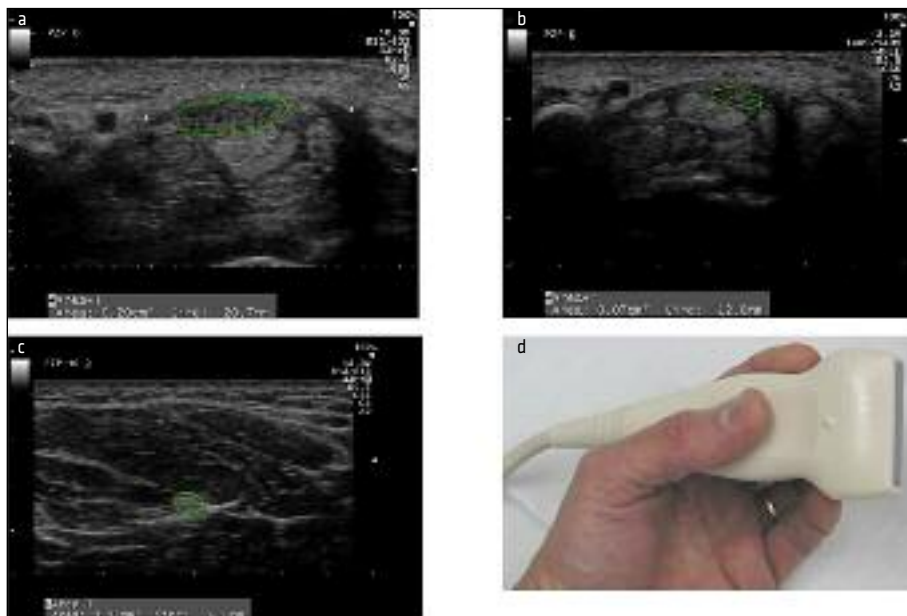
Tabela 1. Zgornje meje referenčnih vrednosti za ploščine prečnega preseka izbranih perifernih živcev. Vrednosti in razmerja nad navedenimi so patološka in veljajo za meritve znotraj hiperehogenega oboda živca. PPP – ploščina prečnega preseka.

Periferni živec	Mesto	PPP (mm ²)
Mediani	zapestni prehod	11
	podlaket	8
	nadlaket	10
Ulnarni	zapestje	7
	podlaket	7
	komolec	9
	nadlaket	7
Radialni	nadlaket	6
Globoki radialni	komolec	2
Povrhnji radialni	distalna podlaket	3
Fibularni	glavica mečnice	11
	zakolenska jama	13
Tibialni	gleženj	9
	zakolenska jama	14
Suralni	distalna golen	2
Safeni	golen	2
Zunanji kožni živec za stegno	stegno	2

MRI, ki pa je precej okorna in draga metoda in se zato pri okvarah perifernih živcev uporablja manj kot v diagnostiki okvar živčnih korenin (radikulopatij). Na Kliničnem inštitutu za nevrofiziologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo zato z zanimanjem spremljali razvoj ultrasonografskih (US) metod za pregled perifernih živcev. Že pred letom 2009 smo se občasno srečali s preiskovanci, ki so prinašali US-izvide revmatologov in radiologov s prikazom zadebelitve medianega živca v zapestnem prehodu. Vendar pa se v Sloveniji nihče ni sistematično posvetil US perifernih živcev. Proti koncu leta 2009 smo zato začeli s pregledovanjem perifernih živcev zdravih preiskovancev (preiskovancev brez simptomov), v začetku leta 2010 pa tudi preiskovancev z obstoječimi težavami. Na našem Kliničnem inštitutu od tedaj opravljamo US-preglede vsak teden po dve uri; na leto opravimo približno 350 preiskav.

US-pregled perifernih živcev zahteva sodoben aparat in linearno sondo frekvence najmanj 12 MHz (slika 1). Na trgu so na voljo tudi sonde frekvence 21 MHz, katerih slabost pa je slabša prodornost in zato slabša preglednost globoko ležečih živcev (npr. bedrnega živca). Na našem inštitutu uporabljamo linearno sondo s frekvenčnim območjem 4–13 MHz.

Ob US-pregledu perifernih živcev smo najbolj pozorni na njihov prečni presek. Ploščina prečnega preseka (PPP) je zvečana na mestu utesnitve pri žariščnih nevropatijah. Prav tako je pogosto zvečana pri demielinizacijskih polinevropatijah bodisi na posamičnih mestih ali pa tudi vzdolž celotne dolžine (1–4). Pri US-preiskavi izmerimo PPP perifernih živcev znotraj zunanjega hiperehogenega obroča, ki predstavlja epinevrij, nato pa izmerjene vrednosti PPP primerjamo z referenčnimi (tabela 1) (1, 2).



Slika 1. Ultrasonografski pregled medianega živca v zapestju (a, b) in podlakti (c). Diagnozo sindroma zapestnega prehoda potrdimo, če je prečni presek živca $> 11 \text{ mm}^2$ ali pa razmerje ploščin prečnega preseka v zapestju in podlakti $> 1,8$. a – Ploščina prečnega preseka živca znaša 20 mm^2 , kar potrjuje utesnitev. b – Ploščina prečnega preseka pri preiskovancu brez izraženih simptomov znaša 7 mm^2 . d – Linearna sonda frekvence 4–13 MHz, ki jo uporabljamo za US-pregled perifernih živcev. Area – prečni presek živca, circ – obseg.

ŽARIŠČNE NEVROPATIJE

Sindrom zapestnega prehoda

Prva tarča naših pregledov so bili preiskovanci s sumom sindroma zapestnega prehoda (SZP), ki je daleč najpogostejša nevropatija in je posledica utesnitve medianega živca v zapestnem prehodu. Pogostejše prizadene ženske, ročne delavce in starejše. Za SZP je značilno neprijetno mravljinčenje in bolečine v prvih štirih prstih rok, ki so najizrazitejše ponoči (zaradi česar se pogosto prebujajo iz spanja) ter ob delu. Posebej dragocen je podatek o mravljinčenju ob držanju krmila avtomobila/kolesa ali ob telefoniranju. Obojestransko mravljinčenje v rokah praktično nikoli ni posledica okvare vratne hrbtenice, ampak skoraj vedno utesnitve medianega živca v zapestnem prehodu. Anamneza je navadno pomembnejša od kliničnega pregleda, ki je ob blagi okvari pogosto normalen. Ob zmerni okvari pa lahko najdemo hipestezijo v prvih treh in radialni polovici četrtega prsta (ključna je primerjava obeh strani prstanca), v težjih primerih pa tudi atrofijo velikega peščaja in šibkost abdukcije palca.

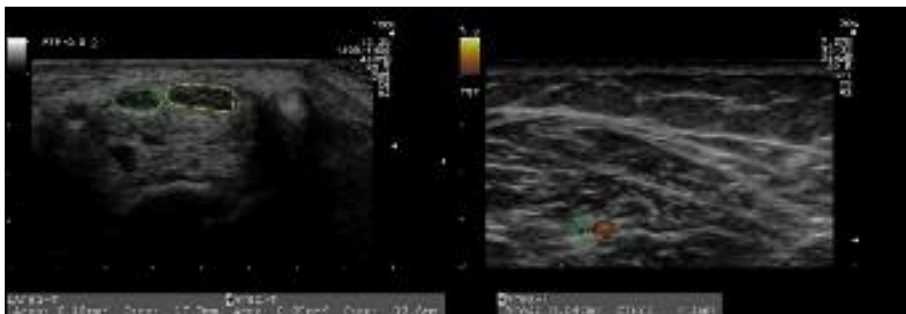
Ob značilni klinični sliki nam je pri diagnozi SZP v veliko pomoč EDP. S pozitivnim EDP-izvidom dokažemo upočasnjeno prevajanje po mieliniziranih živčnih vlak-

nih medianega živca v področju zapestnega prehoda.

Večina okvar medianega živca v zapestnem prehodu se z US kaže z zadebelitvijo živca na mestu utesnitve in proksimalneje (5, 8). Ob pregledu medianega živca zaradi suma SZP izmerimo preseke v višini graška ter 1 cm in 10 cm proksimalno v podlakti (slika 1) (6, 8). Utesnitev živca z US dokažemo, kadar je PPP medianega živca $> 11 \text{ mm}^2$ (v višini graška ali 1 cm proksimalno) ali pa razmerje PPP v zapestju in podlakti $> 1,8$ (tabela 1), kar je nekoliko večje od objavljenih vrednosti (8).

Pričakovali bi, da bo imel mediani živec na mestu utesnitve v zapestnem prehodu zmanjšano PPP, kar pa je vidno le v primerih najtežjih utesnitev, medtem ko je proksimalno od mesta utesnitve mediani živec pri teh preiskovancih izrazito zadebeljen. Ti preiskovanci po navadi nimajo izmerljivega motoričnega odziva (vala M) in senzoričnega odziva (nevrograma) medianega živca, zaradi česar z EDP ne moremo ugotoviti mesta okvare medianega živca. To nam omogoča US-pregled (6, 7).

Na US-pregled smo sprva vabili najhujše prizadete preiskovance, kasneje pa smo se posvetili predvsem preiskovancem s tipičnimi simptomi SZP in negativnim izvidom



Slika 2. Levo razcepljen mediani živec 1 cm (označen z rumeno in zeleno obrobo) in desno mediani živec (označen z zeleno obrobo) ob perzistentni mediani arteriji 10 cm proksimalno od graška. Ultrasonografske najdbe potrjujejo utesnitev živca v zapestnem prehodu; ploščina prečnega preseka znaša 25 mm^2 (patološko $> 11 \text{ mm}^2$), razmerje ploščin prečnih presekov živca v zapestju in podlakti pa $6,25 (= 25/4$; patološko $> 1,8$). V primeru razcepljenega živca ploščine njegovih delov seštejemo (na sliki levo): 16 (rumeno) + 9 (zeleno) = 25 mm^2 . Area – ploščina prečnega preseka, circ – obseg.

EDP. Po analizi naših rezultatov smo ugotovili, da se vrednosti PPP, izmerjene v zapestnem prehodu, pri preiskovancih s simptomi SZP in negativno EDP ne razlikujejo značilno od vrednosti, izmerjenih pri kontrolnih preiskovancih brez simptomov SZP in normalnimi najdbami EDP. Dokazali smo tudi, da je občutljivost US-pregleda pri SZP podobna občutljivosti EDP. Preiskovanca s sumom SZP lahko torej pregledamo bodisi z EDP ali US. Naši rezultati so prav tako pokazali, da v primeru negativne preiskave ene vrste ni indikacije za pregled z drugo. Podobne rezultate so našli tudi drugi (5).

Čeprav US-pregled pri SZP ni občutljiviši od EDP, pa nam (1–3):

- prikaže anatomske razlike (npr. razcepljen mediani živec, perzistentna medianna arterija itd.) (slika 2),
- razkrije vzroke SZP (npr. tumorji, ciste, vnetje kitnih ovojníc itd.) in
- prikaže vzroke za vztrajanje SZP po kirurški sprostitev (npr. neprekinjena palmarna vez, pritisk brazgotine itd.).

Prizadetost pri SZP je napredujoča; kadar je izrazita, traja vsaj 3–6 mesecev in je potrjena z EDP ali US ter največkrat zahteva operativno sprostitev živca.

Nevropatija ulnarnega živca v komolcu

Potem ko smo z diagnosticiranjem SZP dobili nekaj izkušenj z US-pregledom, smo se posvetili diagnosticiranju preiskovancev z drugo najpogostejšo nevropatijo – nevropatijo ulnarnega živca v komolcu (ulnarne nevropatijo v komolcu, UNK).

UNK se najpogosteje kaže z mravljinčenjem ali omrtvičenostjo kože mezinca ter ulnarne površine prstanca in dlani, vključno s hrbtiščem le-te. Pogosteje kot pri SZP se bolniki z UNK pritožujejo zaradi šibkosti roke, ki jo pogosto spremlja atrofija mišic dlani. Klinični pregled je pri tej nevropatiji pogosteje patološki kot pri SZP, s senzoričnim izpadom v ularnem področju, atrofijo in šibkostjo ulnarnih mišic dlani in podlak-

ti. Občasno lahko pri bolniku z UNK ob kliničnem pregledu v komolcu zatipamo zadebeljen ularni živec, ki je lahko tudi občutljiv na pritisk ali potrkavanje.

Pogost problem EDP pri UNK je določitev natančnega mesta okvare. Z EDP dokažemo UNK z najdbo zmanjšane hitrosti ali bloka prevajanja v ularnem živcu prek komolca. O bloku prevajanja govorimo v primeru večje amplitude vala M ob draženju distalno v primerjavi s proksimalnim mestom draženja. Zmanjšana hitrost in blok prevajanja sta značilnost demielinizacijskih okvar. V primeru aksonske okvare s standardnimi EDP pogosto niti ni mogoče postaviti diagnoze UNK niti določiti natančnega mesta okvare živca. Za preudarno obravnavo bolnikov z UNK pa je treba ločiti med utesnitvijo distalno (sindrom kubitalnega tunela) in proksimalno (retrokondilarna okvara) od medialnega epikondila komolca (9). Pri standardni EDP merimo prevajanje prek komolca v 10-centimetrskem odseku, ki ne more ločiti med obema mestoma in vzrokom okvare. Uspešnejša je EDP-meritev v kratkih odsekih, dolgih 1 ali 2 cm, pri katerih najdemo upad amplitude ali upočasnitev prevajanja distalno (sindrom kubitalnega tunela) ali pa proksimalno od medialnega epikondila (retrokondilarna okvara) (9).

V primerih aksonske UNK je uspešnejši US-pregled, ki na mestu prizadetosti pokaže zadebeljen ularni živec (slika 3). Patološka vrednost PPP ulnarnega živca v komolcu je $> 10 \text{ mm}^2$ in razmerje s podlaktjo $> 1,6$ (tabela 1) (10). Rezultati naših raziskav kažejo, da je EDP občutljivejša, US-pregled pa pogosto natančnejša metoda za določanje mesta okvare. Podobno kot pri SZP najdemo zmanjšan PPP ulnarnega živca le v primeru najhujše utesnitve ulnarnega živca v kubitalnem tunelu (10).

Najustreznejše zdravljenje v primeru utesnitve je kirurška sprostitev aponevroze med nadlaktnico in podlaktnico, v primeru retrokondilarne utesnitve pa je vsaj sprva indicirano predvsem konzervativno

zdravljenje – izogibanje naslanjanju na komolce in odlaganju roke na trdo podlago z navzdol obrnjeno dlanjo.

Naši rezultati kažejo, da je sindrom kubitarnega tunela značilen za dominantne roke (praviloma desnice) težkih fizičnih delavcev, pri katerih se aponevroza med nadlaktnico in podlaktnico zadebeli in utesni živec. Nasprotno pa je retrokondilarna utesnitev značilna za nedominantne roke (večinoma leve) uradnikov, študentov in drugih pogostih uporabnikov interneta, ki z dominantno roko (po navadi desnico) vodijo računalniško miško, nedominantno roko (po navadi levo) pa z navzdol obrnjeno dlanjo odložijo na mizo. V tem položaju pride do stisnjenja ulnarne živca med nadlaktnico in mizo.

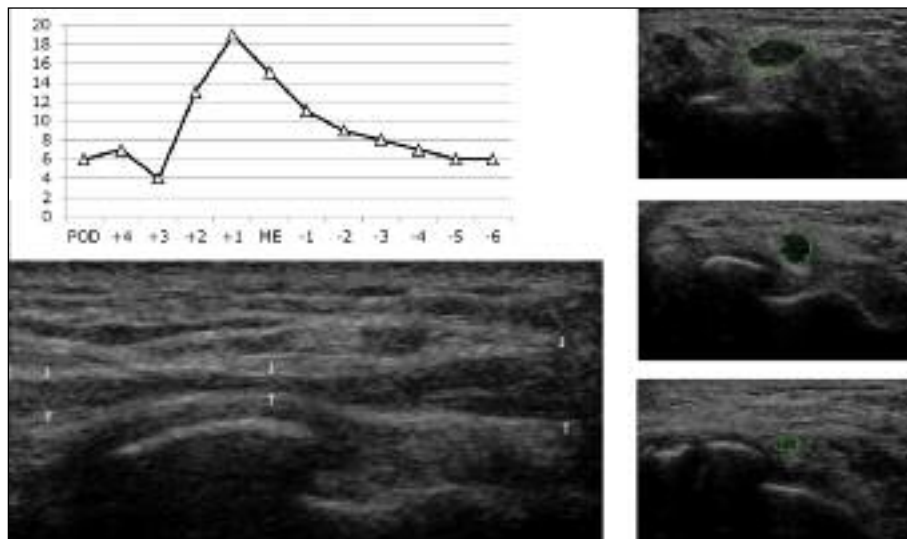
Naši rezultati in rezultati pred kratkim objavljene raziskave kažejo, da preskakovanje ulnarne živca prek medialnega epikondila (izpah in delni izpah v komolcu) ne povzroča UNK. Njegova prevalenca je

namreč enaka pri bolnikih z UNK in preiskovancih brez izraženih simptomov (11).

Redkejšo mesto okvare ulnarne živca je zapestje (utesnitev ulnarne živca v Guyonovem kanalu). Praviloma imajo bolniki z okvaro ulnarne živca na tem mestu ohranjeno senzibiliteto na hrbtni strani ulnarne tretjine dlani ter moč fleksije distalnih falang zadnjih dveh prstov in ulnarne deviacije zapestja. US-pregled lahko v tem področju občasno razkrije tudi vzrok utesnitve (npr. psevdoanevrizmo ulnarne arterije, ganglij, artrozo sklepa med graškom in trivogelnico itd.) (3).

Okvare radialnega živca

Od pomembnih okvar radialnega živca, ki jih lahko odkrijemo z US-pregledom, izstopa utesnitev distalne motorične veje radialnega živca (zadajšnjega medkostnega živca). Ta okvara je sicer redkejša od utesnitvene okvare živca v radialnem žlebu nadlaktnice (paraliza sobotne noči), vendar je diagno-



Slika 3. Stanjšanje ulnarne živca na mestu utesnitve 3 cm distalno od medialnega epikondila komolca in zadebelitev proksimalno od mesta utesnitve pri 58-letnem bolniku s sindromom kubitarnega tunela. Slika zgoraj levo prikazuje ploščine prečnih presekov živca od 4 cm distalno do 6 cm proksimalno od medialnega epikondila. Levo spodaj je ultrasonografski prikaz vzdolžnega preseka živca (označen s puščicami), desno pa njegovih prečnih presekov 1, 2 in 3 cm distalno od medialnega epikondila (označeni z zeleno obrobo od zgoraj navzdol). POD – proksimalno ali distalno (angl. *proximal or distal*), ME – medialni epikondil.

stično zahtevnejša. Klinično se okvara kaže s šibkostjo ekstenzije prstov in radialno deviacijo zapestja ob poskusu ekstenzije zapestja in prstov. Bolniki ne navajajo senzibilitetnih simptomov ali znakov. Okvara zadajšnjega medkostnega živca je navadno posledica utesnitve živca ob prehodu skozi supinatorno mišico takoj po razcepu radialnega živca na motorično in senzorično vejo (12).

Nasprotno pa pride do okvare distalne kožne veje radialnega živca po navadi nekaj cm nad zapestjem zaradi zunanje utesnitve (npr. pretesni zapestni trakovi, ure, policijske lisice itd.). Podobno kot pri medianem in ulnarnem živcu so tudi radialni živec in njegove veje na mestih okvare zadebeljeni (slika 4, tabela 1) (13).

Nevropatija fibularnega (peronealnega) živca ob glavici mečnice

Okvara fibularnega živca v področju glavice mečnice je najpogostejša mononevropa-

tija spodnjih udov. Bolniki navajajo padajoče stopalo ali v blažjih primerih nezmožnost iztegnitve prstov ter omrtvičenost in mravljinčenje po nartu in zunanji površini goleni. Občasno povzroča težave ločitev te nevropatije od najpogostejše radikulopatije L5. Dokaj zanesljivo ju loči ohranjenost inverzije stopala, ki je posledica šibkosti posterioorne tibialne mišice, ki jo oživčujeta korenina L5 in golenski živec. Med pogostejšimi vzroki okvare fibularnega živca so: dolgotrajno sedenje s prekrizanimi nogama, dolgotrajno čepenje, utesnitev v času motene zavesti in večja izguba telesne teže. Živec lahko okvari tudi lokalne poškodbe (npr. izpah kolena) in ekspanzivni procesi. Čeprav lahko US potrdi diagnozo fibularne nevropatije za glavico mečnice, ima pomembnejšo vlogo pri prikazu znotrajživčnih ganglionov (14). Značilnosti tovrstne okvare so: nejasen vzrok okvare, bolečina, nihanje šibkosti, tipna zadebelitev v področju glavice mečnice itd. Sklepna ovojnica



Slika 4. Šibkost iztezanja prstov desnice (2–3/5 po lestvici Medical Research Council – MRC) pri 42-letni bolnici brez bolečin ali senzoričnih motenj. Ultrasonografski pregled, opravljen zaradi suma okvare zadajšnjega medkostnega živca, je pokazal zadebelitev radialnega živca v radialnem žlebu nadlaktnice, in ne v supinatorni mišici. Zaradi suma večžariščne motorične nevropatije z bloki prevajanja je bolnica prejela intravenozno 110 g človeških imunoglobulinov. Tri dni po zadnji infuziji je lahko že povsem iztegnila prste desnice.

zgornjega golenično-mečničnega sklepa se lahko izviha in nastali ganglion prek sklepne veje fibularnega živca vdre pod njegov epinevrij. Od tod se lahko prebije celo v bedrni živec ali redkeje tibialni živec (slika 5). Tovrstno patologijo lahko dokaže le slikovna preiskava. Diagnoza ganglionia fibularnega živca je zelo pomembna, saj zahteva kirurški poseg (15).

Parestetična meralgija

Bolniki s parestetično meralgijo opisujejo omrtnost, mravljinčenje in pekoče bolečine v zunanjem delu enega ali obeh stegen. Vzrok je utesnitev zunanjega kožnega živca za stegno ob izstopišču iz medenice ob zgornjem sprednjem trnu črevnice. Pojavlja se predvsem pri bolnikih s povečano količino trebušnega maščevja ali po kirurških posegih v trebušni votlini. Navadno zadoštuje že klinična diagnoza, ki jo lahko pogosto potrdimo z EDP (meritev senzoričnega nevrograma ali odziva na draženje živca nad možgansko skorjo), ki v prvi vrsti pomaga izključiti druge vzroke simptomov. Uporabnejše od EDP je diagnosticiranje z US, ki na mestu utesnitve prikaže zadebelitev živca, omogoča pa tudi vodenje lokalne infiltracije živca s steroidom. V hujših primerih je možna tudi kirurška sprostitvev živca (16).

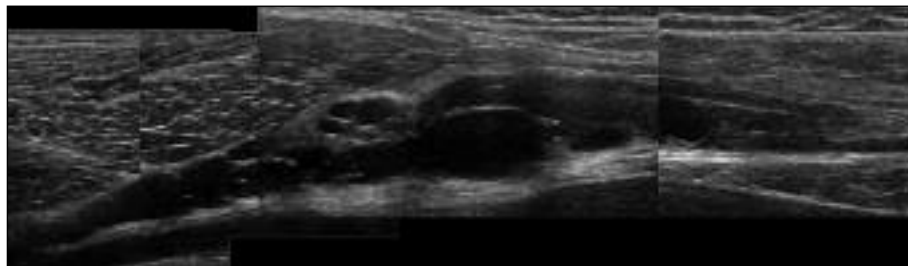
Mortonova metatarzalgija

Bolniki z Mortonovo metatarzalgijo navajajo predvsem bolečine v stopalu in omrtnost.

nost priležne površine kože tretjega in četrtega ter redkeje drugega in tretjega nožnega prsta stojé in med hojo. Vzrok je spuščeni stranski stopalni lok s posledično utesnitveno okvaro skupnega plantarnega digitalnega živca. Na mestu okvare je živec zadebeljen (Mortonov nevrom), kar lahko prikažemo s slikovnimi preiskavami (US in MRI). V prvi vrsti je indicirano konzervativno zdravljenje – nošenje vložkov za čevlje, v primeru slabega odziva pa tudi kirurško zdravljenje (17).

POŠKODBE PERIFERNIH ŽIVCEV

US-pregled je zelo uporaben predvsem pri bolnikih s kliničnimi in EDP-znaki popolne okvare perifernih živcev, še posebej pri poškodbah, pri katerih ne moremo izključiti popolne prekinitev živca (18). Do takšnih okvar lahko pride npr. ob zlomih kosti, kirurških posegih, urezninah in strelnih poškodbah. Pri teh bolnikih EDP v akutni fazi ne more ločiti med aksonotmezo (propad živčnih vlaken distalno od mesta poškodbe ob ohranjeni kontinuiteti živca) in nevrotmezo (prekinitev živca). EDP lahko dokaže aksonotmezo šele nekaj mesecev po nastanku okvare z najdbo zgodnjih reinervacijskih potencialov v prej povsem razživenih mišicah distalno od mesta poškodbe živca ob igelni elektromiografiji. Z US-pregledom pa lahko že neposredno po poškodbi ugotovimo, ali je živec prekinjen (nevrotmeza) ali ne (aksonotmeza) (slika 6). Tako



Slika 5. Tibialni živec pri 19-letnem dijaku z bolečino v zakolenski kotanji in omrtnostjo podplata. Ultrasonografski pregled je v zakolenski kotanji razkril obsežno hipoehogeno multilobularno cistično formacijo – ganglion tibialnega živca.

lahko ločimo med bolniki, ki zahtevajo takojšen kirurški poseg, in drugimi, pri katerih je pričakovati počasno spontano popravljanje okvare in ki zato ne zahtevajo kirurškega posega. Pogostejša mesta in vzroki poškodb perifernih živcev so okvara radialnega živca ob zlomu nadlaktnice, okvara ishiadičnega živca ob zlomu stegenice ali posegu na kolku, okvara fibularnega živca ob izpah kolena in okvara safenskega ali suralnega živca ob posegih na venah nog.

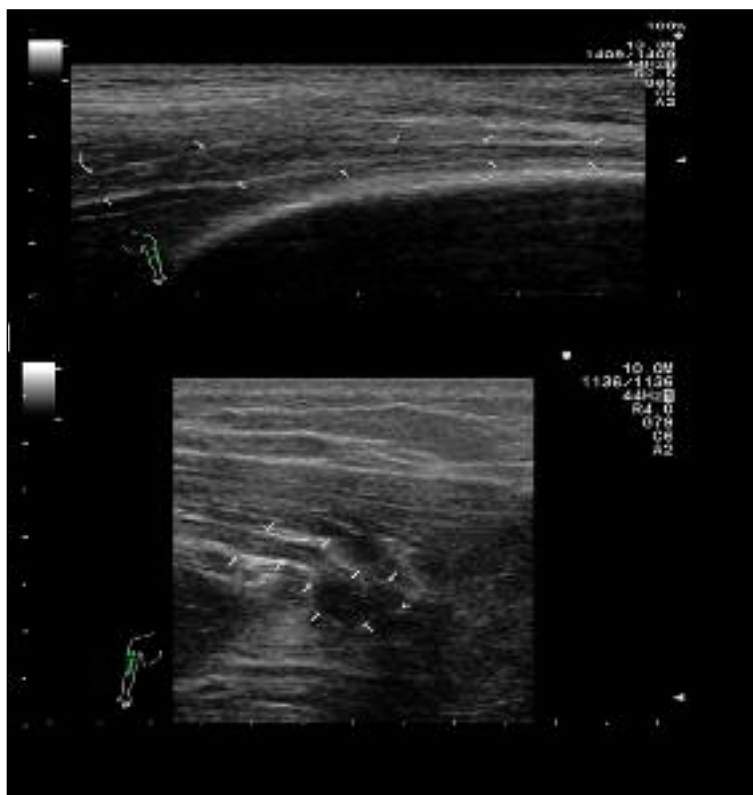
EKSPANZIVNI PROCESI V ALI OB PERIFERNIH ŽIVCIH

V redkih primerih lahko napredujočo okvaro perifernega živca povzročijo tudi ekspan-

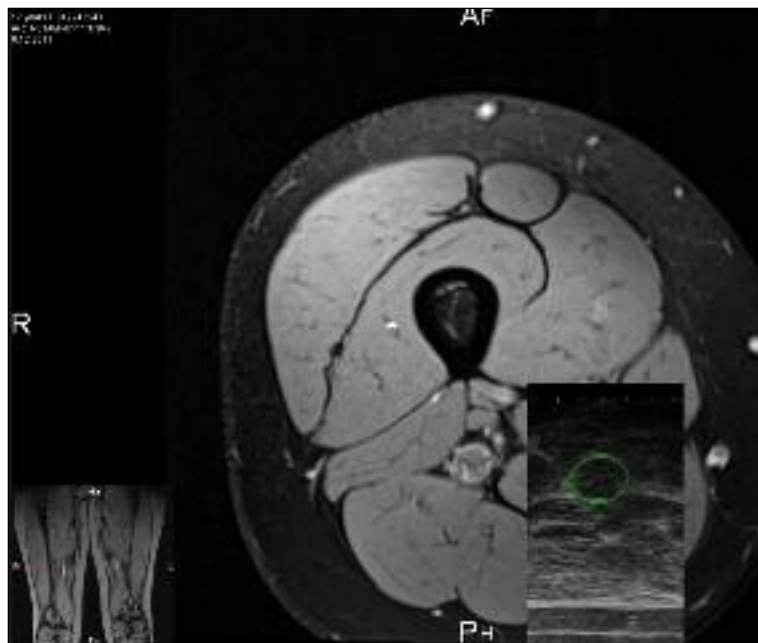
zivni procesi v živcih ali ob njih. US-pregled je v teh primerih še posebej pomemben, saj klinični pregled in EDP ne omogočata izvirne diagnoze (slika 7) (19). Tumorji perifernih živcev so pogostejši pri bolnikih z nevrofibromatozo tipa 1 (lat. *morbus von Recklinghausen*).

POLINEVROPATIJE

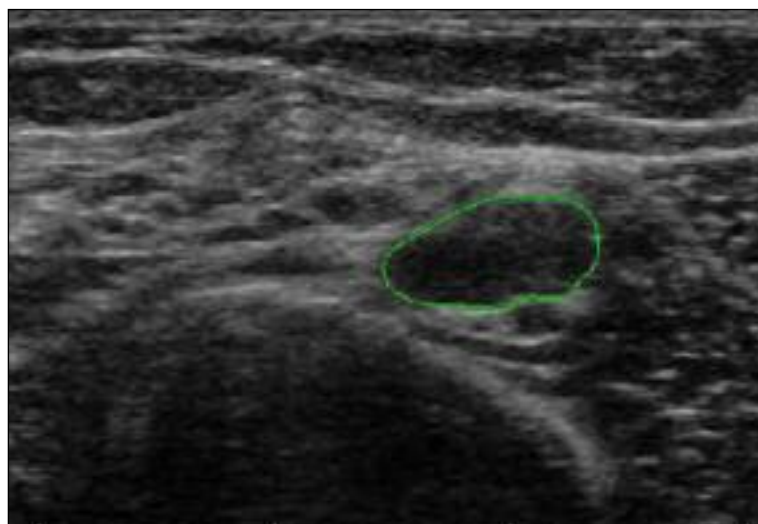
US-pregled je uporaben tudi za diagnosticiranje polinevropatij, za katere je značilna zadebelitev perifernih živcev. Takšne so predvsem različne oblike demielinizacijskih polinevropatij, in sicer tako dednih (npr. bolezen Charcot-Marie-Tooth 1A, CMT1A) (slika 8) kot pridobljenih (npr. kronični



Slika 6. Radialni živec v levi nadlakti pri 15-letnem (zgoraj) in desni nadlakti pri 23-letnem bolniku (spodaj) po zlomu nadlaktnice s popolnim propadom vseh živčnih vlaken distalno od mesta poškodbe. Na zgornji sliki je živec (označen s puščicami) glede na ultrasonografski pregled neprekinjen (aksonotmeza živca), bolnikova simptomatika pa se je spontano popravila. Na spodnji sliki je živec (označen s puščicami) glede na US-pregled prekinjen z nevromoma na mestu prekinutve (nevrotmeza živca). Indicirano je bilo čim hitrejšo kirurško zašitje živca.



Slika 7. MRI in ultrasonografski pregled (izsek desno) ekspanzivnega procesa na desnem ishiadičnem živcu (označen z zeleno obrobo) 15 cm proksimalno od kolena pri 17-letnem dekletu z nebolečim padajočim stopalom. Af – spredaj (angl. *anterior*), Fp – noga (angl. *foot*), Ha – glava (angl. *head*), L – levo (angl. *left*), Ph – zadaj (angl. *posterior*), R – desno (angl. *right*).



Slika 8. Ultrasonografski pregled medianega živca (označen z zeleno obrobo) 20 cm proksimalno od komolca pri 17-letni bolnici z obokanimi stopaloma. Podobno oblikovani stopali ima tudi njen oče. Ploščina prečnega preseka znaša 33 mm² (patološko > 13 mm²). Tudi ostali periferni živci so bili v celotnem poteku izrazito zadebeljeni. Pri bolnici smo z genetsko preiskavo potrdili bolezen Charcot-Marie-Tooth 1A – najpogostejšo obliko dedne demielinizacijske polinevropatije.

demielinizacijski poliradikulonevritis). Praviloma se dedne demielinizacijske polinevropatije kažejo predvsem z dokaj enakomerno in pogosto izrazito zadebelitvijo vzdolž celotnega poteka živca, pridobljene demielinizacijske polinevropatije pa z manj izrazitimi in žariščno poudarjenimi zadebelitvami. Prav tako je US-pregled zelo uporaben pri bolnikih s sumom amiloidoze, saj se amiloid pri bolnikih z znaki okvare perifernih živcev odlaga na le-teh (1, 4).

ZAKLJUČEK

US-pregled je v postopek diagnosticiranja okvar in bolezni perifernega živčevja vnesel novo, slikovno dimenzijo. Omogoča nam postavitev nekaterih diagnoz, ki jih v naši klinični praksi prej nismo mogli (npr. nevropatije na neznakičnih mestih, npr. v stegnu, podlakti itd.). Omogoča tudi vodene infiltracije steroida v okolico živca pri SZP in parestetični meralgiji. US-vodenje uporabljamo tudi za varnejšo igelno elektromiografijo trebušne prepone.

Na US-pregled lahko preiskovance naročijo tudi drugi zdravniki, vendar praviloma po opravljenem kliničnem nevrološkem pre-

gledu in EDP. Pregledamo le preiskovance z dovolj izrazito klinično simptomatiko, pri katerih presodimo, da bo US-pregled pomembno prispeval k postavitvi diagnoze, opredelitvi prognoze in izboru zdravljenja. Trenutne indikacije za US-pregled na našem Kliničnem inštitutu so:

- sum prekinitve živca,
- sum žariščne nevropatije pri bolnikih s hudo polinevropatijo (npr. SZP pri bolniku s CMT1A ali težko diabetično polinevropatijo),
- UNK nejasnega mesta (še posebej na dominantni roki pri težkih fizičnih delavcih),
- druge žariščne nevropatije (npr. radialnega, fibularnega, tibialnega živca),
- demielinizacijske polinevropatije dednega (CMT1A itd.) in vnetnega (kronični demielinizacijski poliradikulonevritis, sindrom Guillain-Barré, večžariščna motorična nevropatija z bloki prevajanja, sindrom Lewis-Sumner) izvora,
- amiloidoza z znaki okvare perifernih živcev in
- nevrofibromatoza tipa 1 z znaki okvare perifernih živcev.

LITERATURA

1. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009; 40 (6): 960–6.
2. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, et al. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2008; 37 (5): 566–71.
3. Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N, et al. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs. *Radiographics*. 2000; 20 Spec No: S199–213; discussion S213–7.
4. Goedee HS, Brekelmans GJ, van Asseldonk JT, et al. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy – a review of the literature. *Eur J Neurol*. 2013; 20 (10): 1342–51.
5. Mondelli M, Filippou G, Gallo A, et al. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (3): 357–66.
6. Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, et al. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2006; 31 (5): 726–32.
7. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79 (1): 63–7.
8. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, et al. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119 (6): 1353–7.
9. Campbell WW, Pridgeon RM, Sahni KS. Short segment incremental studies in the evaluation of ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve*. 1992; 15 (9): 1050–4.
10. Beekman R, Schoemaker MC, Van Der Plas JP, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology*. 2004; 62 (5): 767–73.
11. Van Den Berg PJ, Pompe SM, Beekman R, et al. Sonographic incidence of ulnar nerve (sub)luxation and its associated clinical and electrodiagnostic characteristics. *Muscle Nerve*. 2013; 47 (6): 849–55.
12. Djurdjevic T, Loizides A, Löscher W, et al. High resolution ultrasound in posterior interosseous nerve syndrome. *Muscle Nerve*. 2014; 49 (1): 35–9.
13. Marx SC, Dhalapathy S, Marx CA, et al. Ultrasonographical and histological cross-sectional study of the human superficial branch of the radial nerve. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52 (3 Suppl): 1081–90.
14. Lo YL, Fook-Chong S, Leoh TH, et al. High-resolution ultrasound as a diagnostic adjunct in common peroneal neuropathy. *Arch Neurol*. 2007; 64 (12): 1798–800.
15. Young NP, Sorenson EJ, Spinner RJ, et al. Clinical and electrodiagnostic correlates of peroneal intraneural ganglia. *Neurology*. 2009; 72 (5): 447–52.
16. Avsenik J, Podnar S. Meralgija parestetika: diagnostika in zdravljenje. *Med Razgl*. 2012; 51 (2): 197–203.
17. Wu KK. Morton neuroma and metatarsalgia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12 (2): 131–42.
18. Padua L, Di Pasquale A, Liotta G, et al. Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124 (6): 1237–43.
19. Padua L, Aprile I, Pazzaglia C, et al. Contribution of ultrasound in a neurophysiological lab in diagnosing nerve impairment: A one-year systematic assessment. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118 (6): 1410–6.

Mojca Škafar¹, Katja Prokšelj²

Odprto ovalno okno

Patent Foramen Ovale

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: odprto ovalno okno, paradokсна embolija, možganska kap, migrena, transezofagealna ehokardiografija, perkutano zapiranje

Odprto ovalno okno je ostanek embrionalne povezave med preddvoroma in je pogosta najdba v populaciji. Večinoma je klinično nemo in ga odkrijemo naključno, lahko pa se klinično izrazi kot prehodni ishemični napad, možganska kap, migrena z avro, redkeje pa tudi kot dekompresijska bolezen, periferna embolija ter sindrom platipneja in ortodeoksija. Strukturi, ki lahko spremljata odprto ovalno okno, sta anevrizma preddvornega pretrina in Evstahijeva valvula. Njuna prisotnost je pogosto povezana z večjim desno-levim spojem skozi ovalno okno, močnejše izraženimi simptomi in oteženim perkutanim zapiranjem ovalnega okna. Za diagnostiko odprtega ovalnega okna uporabljamo ehokardiografijo in transkranično doplersko preiskavo. Transezofagealna ehokardiografija je zaradi svoje velike občutljivosti in specifičnosti zlati standard za diagnostiko. Je edina preiskava, s katero ne prikažemo le prehoda kontrasta, temveč tudi značilnosti ovalnega okna in okolnih struktur, zato jo moramo vedno opraviti pred odločitvijo o perkutanem zapiranju odprtega ovalnega okna. Odprto ovalno okno je velikokrat naključna najdba in primarna zaščita v takem primeru ni indicirana. Sekundarna zaščita, ki zajema zdravljenje z zdravili ali perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna, je indicirana pri bolnikih z dokazano kriptogeno možgansko kapjo, s ponavljajočimi se prehodnimi ishemičnimi napadi ter s periferno embolijo. Perkutano zapiranje pomembno ne zmanjša tveganja v primerjavi z zdravljenjem z zdravili, od njega pa imajo večjo korist izbrani mlajši bolniki z velikim tveganjem za ponovitev emboličnega dogodka.

ABSTRACT

KEY WORDS: patent foramen ovale, paradoxical embolism, cerebrovascular insult, migraine, transesophageal echocardiography, percutaneous procedure

Patent foramen ovale is the most frequent remnant of normal fetal communication between the atria in adult population. In most cases, it is clinically silent and therefore detected incidentally, however, it may manifest as transient ischemic attack, cerebrovascular insult, migraine with aura and rarely as decompression sickness, peripheral embolism and platypnea-orthodeoxia syndrome. It may be accompanied by different structures such as atrial septal aneurysm and Eustachian valve. Their presence is often associated with substantial

¹ Mojca Škafar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; mojca.skafar@gmail.com

² Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

right-to-left shunt through the patent foramen ovale, more pronounced symptoms and more technically challenging percutaneous closure. Patent foramen ovale is diagnosed by echocardiography and transcranial Doppler. Transesophageal echocardiography is the gold standard for the diagnosis due to its high sensitivity and specificity. It is the only investigation which shows the right-to-left transit of contrast as well as the morphology of the patent foramen ovale and the surrounding structures. It must therefore always be carried out before deciding for percutaneous closure of patent foramen ovale. When a patent foramen ovale is found incidentally, primary prevention is not indicated. Secondary prevention, which includes medical therapy or percutaneous closure of patent foramen ovale, is indicated in patients with previous cryptogenic stroke, recurrent transient ischemic attacks, and peripheral embolism. Generally, percutaneous closure does not significantly reduce the risk of recurrent ischemic event compared to drug therapy; however, it may be beneficial for a selected group of younger patients with high risk for an ischemic event.

UVOD

Odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*, PFO) je ostanek embrionalne povezave med preddvoroma, ki ga najdemo pri približno 25 % populacije (1). Večinoma je klinično nemo in ga odkrijemo naključno, lahko pa povzroči različne klinične slike, najpogostejše možgansko kap, periferno embolijo in migreno (2).

NORMALEN RAZVOJ PREDDVORNEGA PRETINA

Razvoj preddvornega pretina, ki predeli skupni preddvor na dve ločeni srčni votlini, poteka v več stopnjah. V 5. tednu zarodkovega razvoja se prične iz strehe skupnega preddvora oblikovati tanka mišična pregrada, imenovana primarni pretin (2, 3).

Primarni pretin raste navzdol proti endokardijskima blazinicama in postopoma zapira povezavo med preddvoroma, imenovano primarna odprtina. Na zgornjem delu primarnega pretina se v vmesnem času ustvari nova povezava med preddvoroma, ki jo imenujemo sekundarna odprtina. Obenem se začne desno ob primarnem pretinu oblikovati druga, debelejša mišična pregrada, imenovana sekundarni pretin, ki z desne strani deloma prekrije sekundarno odprtino (2–4).

V osrednjem delu sekundarnega pretina se nahaja povezava, imenovana ovalno

okno. Ovalno okno obdaja guba, ki je del sekundarnega pretina, zapira pa ga zaklopka, ki je del primarnega pretina. Predel preddvornega pretina v področju ovalnega okna imenujemo ovalna vdolbina. Ovalno okno prenatalno omogoča prehod oksigenirane krvi iz posteljice in desnega srca v levo srce ter naprej v plodov sistemski krvni obtok. Po rojstvu se ob vdihu pljuča razpnejo, zmanjša se upornost pljučnega žilja in znižajo se tlaki v desnem srcu. Ko tlak v levem preddvoru preseže tlak v desnem preddvoru, zaklopka zapre ovalno okno in preddvorni pretin popolnoma loči oba preddvora. Zapora je najprej funkcionalna. Pri 75 % ljudi se sčasoma zaradi razraščanja veziva povezava zapre tudi anatomsko. Pri 25 % ljudi ostane zapora le funkcionalna in med zvišanjem tlaka v desnem preddvoru (npr. pri napenjanju ali drugih manevrih po Valsalvi) omogoča prehodni desno-levi spoj. Govorimo o PFO, ki je normalna razvojna različica, in je lahko zaradi povezave med desnim in levim preddvorom mehanizem za nastanek paradoksne embolije (2–4).

ANATOMIJA ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

PFO je lahko različnih oblik in velikosti in se navadno povečuje s starostjo. Nahaja se v superoanteriornem delu ovalne odprtine

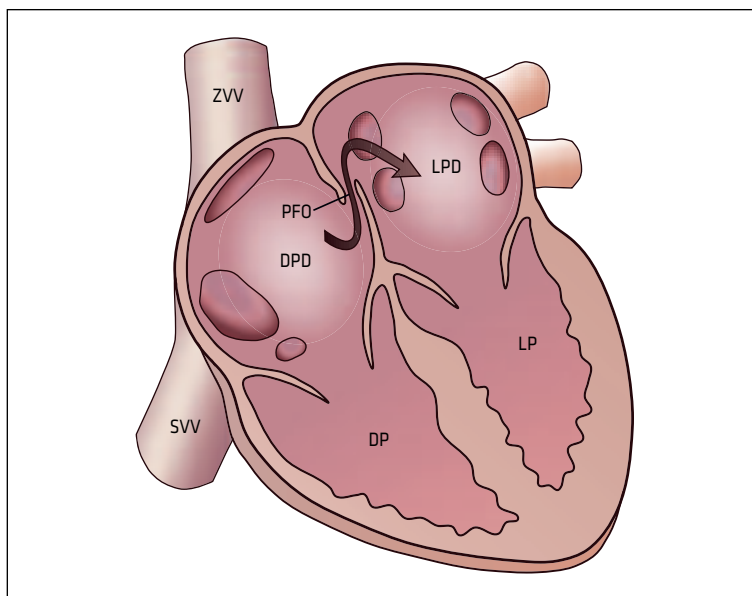
v področju za aorto (slika 1). PFO pogosto spremljajo strukture, kot so anevrizma predvdornega pretina, Chiarijeva mreža in Evstahijeva valvula (2, 5, 6).

Anevrizma preddvornega pretina (angl. *atrial septal aneurysm*, ASA) je izbočenje preddvornega pretina v desni ali levi preddvor za vsaj 15 mm (slika 2). ASA spremeni anatomijo primarnega pretina, poveča mobilnost pretina in desno-levi spoj ter predstavlja dodaten dejavnik tveganja za kriptogeno možgansko kap. Poleg tega lahko oteži perkutano zapiranje defekta in zmanjša stabilnost septalnega zapirala za PFO (2, 5–7). Chiarijeva mreža in Evstahijeva valvula sta embriološka ostanka desne zaklopke venoznega sinusa, ki ju moramo razlikovati zaradi različnega kliničnega pomena. Chiarijeva mreža je mobilna nitasta struktura, ki se razteza od ustja spodnje votle vene, se pripinja na zgornji del desnega preddvora ali preddvornega pretina in ni povezana z večjim desno-levim spojem ter večjim tvega-

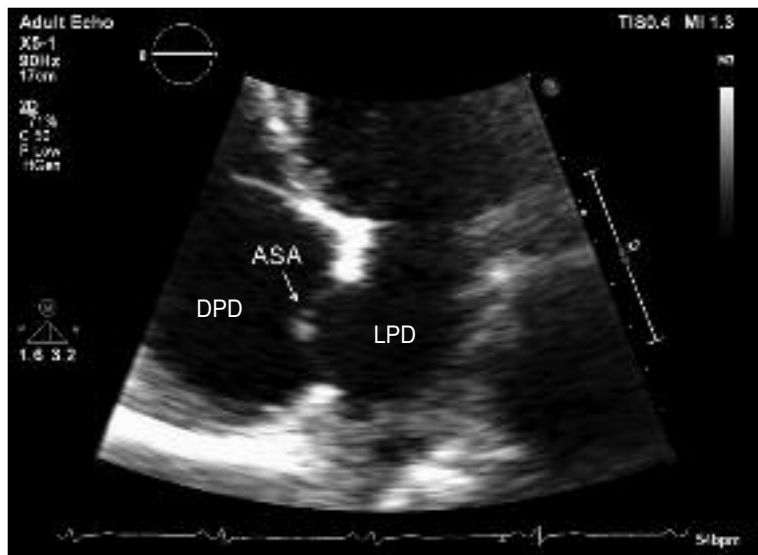
njem za kriptogeno možgansko kap. Evstahijeva valvula je prav tako mobilna struktura, ki se nahaja ob ustju spodnje votle vene, vendar se ne pripinja na zgornji del desnega preddvora ali preddvornega pretina, in spremeni tok krvi tako, da ga usmeri iz spodnje votle vene skozi medpredvorni pretin, ter povečuje desno-levi spoj. Njena prisotnost pri bolnikih s PFO povečuje tveganje za kriptogeno možgansko kap (2, 5, 6).

POSLEDICE ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

Velikost in smer spoja skozi PFO sta odvisni od velikosti defekta, podajnosti preddvorov in prekatov, razlike tlakov med obema preddvoroma ter pljučnega in sistemskega žilnega upora. V fizioloških pogojih je tlak v desnem preddvoru nižji kot tlak v levem preddvoru in ga preseže le med izvajanjem Valsalvovega manevra, kihanjem, kašljanjem in počepanjem. Takrat nastane prehodni



Slika 1. Odprto ovalno okno je povezava, ki se nahaja v osrednjem delu sekundarnega pretina in je normalna razvojna različica, ki ob zvišanju tlaka v desnem preddvoru omogoča prehodni desno-levi spoj (puščica). PFO – odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*), DPD – desni preddvor, DP – desni prekat, LPD – levi preddvor, LP – levi prekat, SVV – spodnja votla vena, ZVV – zgornja votla vena.



Slika 2. S transtorakalno ehokardiografijo na apikalnem preseku štirih votlin prikažemo anevrizmo preddvornega pretina (angl. *atrial septal aneurysm*, ASA), ki se boči v desni preddvor (DPD). LPD – levi preddvor.

desno-levi spoj skozi PFO. V primeru pridruženih bolezenskih stanj, kot so huda pulmonalna stenoza, pljučna hipertenzija, pljučna embolija, infarkt desnega prekata in mehanična ventilacija s pozitivnim končnim ekspiracijskim tlakom, pa zaradi zviševanja tlaka v desnem preddvoru nastane kontinuiran desno-levi spoj (8–11).

Zvišanje tlaka v levem preddvoru in hkratno povečanje levega preddvora (npr. pri hudi mitralni stenoz) lahko povzroči nastanek levo-desnega spoja skozi PFO. Guba, ki obdaja ovalno okno, se močno raztegne, tako da zaklopka ne zapira več ovalnega okna ali pa se celo vboči v desni preddvor in nastane levo-desni spoj (8).

KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov s PFO je asimptomatičnih. Le pri 2 % ljudi s PFO se pojavijo simptomi zaradi desno-levega spoja ali paradokсне embolije. PFO povezujejo s kriptogeno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom, periferno embolijo, z migreno z avro, dekompresijsko boleznijo ter s sindromom platiptneja in ortodeoksija (5, 11, 12).

Za približno 40 % primerov ishemične možganske kapi ne poznamo vzroka, kar imenujemo kriptogena možganska kap (2, 12–14). Pogostost PFO pri mladih bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo je pomembno višja kot pri splošni populaciji in znaša glede na različne študije med 38 in 54 % (12, 15–17). Pogostejša je tudi prisotnost ASA, ki jo najdemo pri 8–9 % bolnikov s kriptogeno možgansko kapjo v primerjavi z 2 % v splošni populaciji (2, 12, 18, 19). Metaanaliza petnajstih študij je pokazala, da so pri bolnikih, mlajših od 55 let, s pojavom kriptogene možganske kapi povezana tri anatomska stanja: prisotnost PFO, prisotnost ASA ter sočasna prisotnost PFO in ASA. Med primerjavo bolnikov, ki so doživeli kriptogeno možgansko kap, ter kontrolno skupino je bilo razmerje obolevnosti za prisotnost PFO 3,10 (95 % interval zaupanja; 2,47–4,21), za prisotnost ASA 6,14 (95 % interval zaupanja; 2,47–15,22), za sočasno prisotnost PFO in ASA pa 15,59 (95 % interval zaupanja; 2,83–85,87). Pri bolnikih, starejših od 55 let, je bila pomembna povezava med pojavom kriptogene možganske kapi in prisotnostjo

ASA ter sočasno prisotnostjo PFO in ASA, ne pa tudi s sočasno prisotnostjo PFO (20). Za glavni mehanizem nastanka možganske kapi pri bolnikih s PFO velja paradokсна embolija, vendar pa so le redko izpolnjena vsa merila, ki kažejo na prehod embola skozi PFO (8). Drugi možni mehanizem je nastanek tromba znotraj samega PFO-kanala, kot posledica staze krvi in majhnih tlačnih razlik med preddvoroma (12).

Migrena z avro se pri bolnikih s PFO pojavlja pogostejše kot v splošni populaciji. Natančen mehanizem nastanka migrene zaradi desno-levega spoja ni znan. Domnevajo, da vazoaktivne substance, ki znižujejo prag za pojav migrene ali neposredno sprožijo njen nastanek, skozi PFO zaobidejo pljuča, ki bi jih sicer v normalnih okoliščinah odstranila, in tako prehajajo v sistemski obtok (21, 22). Kljub nekaterim nerandomiziranim študijam, ki so prikazale izboljšanje simptomov po perkutanem zaprtju PFO pri tudi do 80 % bolnikov, pa edina velika randomizirana dvojno slepa študija MIST teh podatkov ni potrdila (23–25). Med 74 bolniki, ki so jim PFO zaprli perkutano, in med 73 kontrolnimi bolniki, ki so prestali perkutani poseg brez zapiranja PFO, ni bilo razlik v izboljšanju simptomov (izboljšanje simptomov je navajalo 3/74 oziroma 3/73 bolnikov; $p = 0,51$) (26).

Paradokсна embolija skozi PFO redkeje prizadene tudi periferne arterije. Zajame lahko arterije okončin, črevesa ter koronarne, ledvične in druge arterije in se kaže z ishemično bolečino ali okvaro ishemičnega organa (6, 27–30).

Dekompresijska bolezen ob prisotnosti PFO se najpogostejše izrazi pri potapljačih, včasih pa tudi pri pilotih, ki letijo na velikih nadmorskih višinah. Nastane zaradi tvorjenja zračnih mehurčkov v krvnem obtoku ob padcu tlaka v okolici. Potapljači jih med hitrim dvigom na površje ne morejo dovolj hitro izdihati, zaradi česar se kopičijo v arterijah ter jih zapirajo. Pri bolnikih s PFO in desno-levim spojem mehurčki zaobide-

jo pljuča, zaradi česar se dekompresijska bolezen izrazi prej, kot bi se v odsotnosti desno-levega spoja (6, 31). Obstajata dva tipa dekompresijske bolezni, od katerih se v povezavi s PFO pogostejše pojavlja tip 2, ki se izrazi z naslednjimi nevrološkimi simptomi: parestezije, hud glavobol, zmedenost, paraplegija, avdiovestibularni simptomi ter nezavest (5). Večji premer PFO z večjim desno-levim spojem je povezan s hujšo simptomatiko in z daljšim trajanjem dekompresijske bolezni. Glede na veliko število rekreativnih potapljačev in majhno pojavnost dekompresijske bolezni rutinsko ugotavljanje prisotnosti PFO ni utemeljeno. Diagnostika in perkutano zapiranje PFO sta priporočljiva le pri poklicnih potapljačih (5, 6, 32).

Sindrom platipneja in ortodeoksija je redka klinična slika PFO, pri katerem se pri prehodu iz ležečega v sedeči ali stoječi položaj pojavi dispneja, ki jo spremlja zmanjšanje nasičenosti arterijske krvi s kisikom (5, 22). Za nastanek sindroma mora biti poleg povezave na nivoju preddvorov sočasno prisotno tudi bolezensko stanje, ki v stoječem, ne pa tudi v ležečem položaju omogoča preusmeritev toka deoksigenirane krvi iz desnega preddvora v levi preddvor skozi PFO. Nekatera izmed teh stanj so stanje po pnevmonektomiji ali lobektomiji, emfizem, perikardialni izliv, konstriktorski perikarditis in jetrna ciroza. Perkutano zapiranje PFO je učinkovit način zdravljenja hipoksemije v sedečem in stoječem položaju pri bolnikih s sindromom platipneja in ortodeoksija (22, 33).

DIAGNOSTIKA ODPRTEGA OVALNEGA OKNA

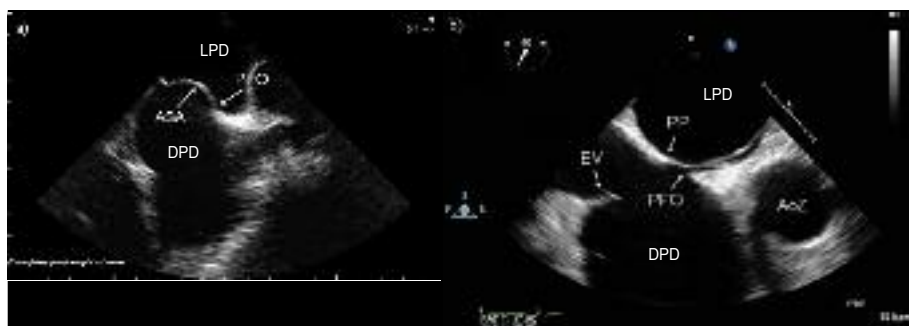
Ehokardiografija je osnovna diagnostična metoda za odkrivanje PFO. Transezofagealna ehokardiografija (TEE) je občutljiva in specifična preiskava in je zlati standard za diagnostiko PFO. S TEE prikažemo sam kanal, njegovo velikost in obliko ter morebitne dodatne strukture, kot so ASA (slika 3a),

Evstahijeva valvula (slika 3b) in Chiarijeva mreža.

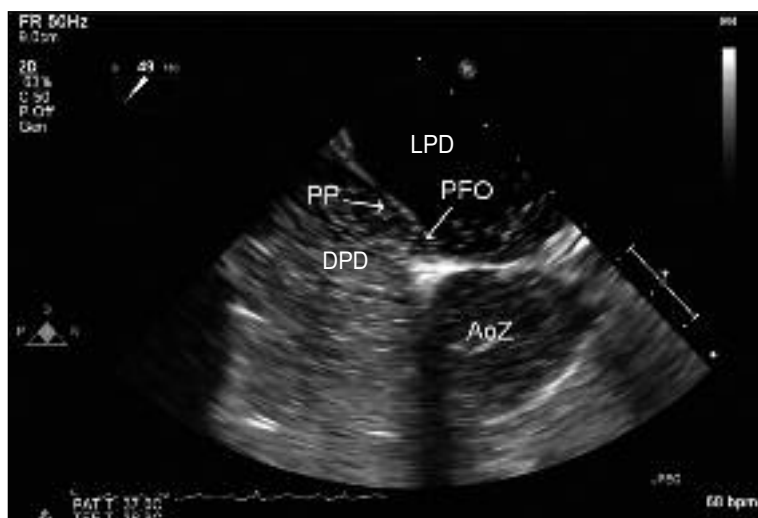
S kontrastno ehokardiografijo potrdimo prehod mikromehurčkov iz desnega preddvora v levi preddvor v prvih 3–5 srčnih ciklih po vbrizgu pretresene fiziološke raztopine v kubitalno veno. Preiskavo opravimo najprej v bazalnih pogojih in nato še med izvajanjem Valsalvovega manevra, s čimer prehodno povečamo desno-levi spoj (slika 4). Valsalvov manever poveča občut-

ljivost preiskave. TEE je edina preiskava, s katero lahko prikažemo samo mesto prehoda kontrasta (5, 6).

S transtorakalno ehokardiografijo samega PFO ne prikažemo, lahko pa s kontrastno ehokardiografijo prikažemo prehod kontrasta iz desnega v levi preddvor, kar predstavlja desno-levi spoj (5, 6, 34). Preiskava je v primerjavi s TEE manj občutljiva in specifična. Z njo glede na različne študije odkrijemo le od 42 do 62 % vseh bolnikov



Slika 3. S transezofagealno ehokardiografijo prikažemo odprto ovalno okno (PFO, angl. *patent foramen ovale*), njegovo velikost in pridružene strukture, kot sta a) anevrizma preddvornega pretina (ASA, angl. *atrial septal aneurysm*) in b) Evstahijeva valvula (EV). AoZ – aortna zaklopka, DPD – desni preddvor, LPD – levi preddvor, PP – preddvorna pretina.



Slika 4. S transezofagealno kontrastno ehokardiografijo lahko prikažemo prehod kontrasta iz desnega preddvora (DPD) v levi preddvor (LPD) med izvajanjem Valsalvovega manevra. Gre za velik desno-levi spoj. AoZ – aortna zaklopka, PFO – odprto ovalno okno (angl. *patent foramen ovale*), PP – preddvorna pretina.

s PFO, ki smo ga predhodno prikazali s TEE (35–38). Nekoliko manjša pa je tudi specifičnost transtorakalne preiskave, ki v primerjavi s transezofagealno znaša med 82 in 100 % (35–38).

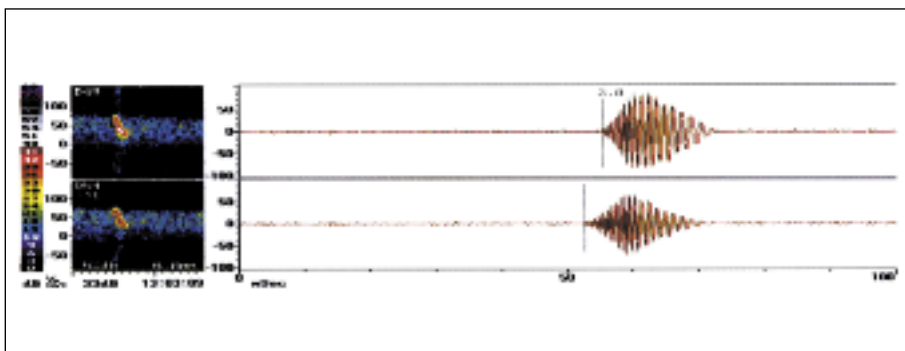
Transkranialna doplerska preiskava (angl. *transcranial Doppler*, TCD) je alternativna preiskava za potrditev PFO. Pri preiskavi s sondo na lobanji spremljamo hitrost pretoka krvi v srednji možganski arteriji med vbrizganjem kontrastnega sredstva v kubitalno veno. Če je prisoten desno-levi spoj, mikromehurčki vstopijo v možganski obtok in zaznamo tipični mikroembolični signal (slika 5). Preiskavo opravimo v bazalnih pogojih in ob izvajanju Valsalvovega manevra, ki poveča njeno občutljivost. Zaradi visoke občutljivosti (94 %) in specifičnosti (96 %) je primerna za presejalno metodo pri bolnikih s sumom na PFO, zato jo navadno opravimo pred TEE (37). Prednost TCD pred TEE je neinvazivnost, pomanjkljivost pa, da z njo lahko le potrdimo prisotnost desno-levega spoja, ne moremo pa prikazati anatomskega mesta prehoda kontrasta. S TCD torej ne moremo ločiti, ali gre za desno-levi spoj na ravni srca ali pljučnega obtoka. Za dokončno potrditev in oceno PFO ter spremljajočih struktur je zato v primeru pozitivnega TCD treba opraviti TEE, posebej pred odločitvijo o perkutanem zapiranju PFO (2, 6, 39).

PREPREČEVANJE PONOVNE MOŽGANSKE KAPI ALI EMBOLIJE PRI BOLNIKIH Z ODPRTIM OVALNIM OKNOM

Za sekundarno preventivo možganske kapi bolnikom s PFO predpišemo zaščito z zdravili, ki je lahko antiagregacijska, pri bolnikih s sočasno anevrizmo preddvornega pretina ali nagnjenostjo k trombozam pa antikoagulacijska (8).

Perkutano zapiranje PFO je alternativna metoda zaščiti z zdravili, pri katerem s posebnim zapiralom zapremo PFO in preprečimo desno-levi spoj ter ponovitev paradoksnе embolije. Poseg je razmeroma varen in zapletov je malo, čeprav je pri uporabi nekaterih vrst zapiral (STARFlex, Cardio-SEAL) pojavnost atrijske fibrilacije po posegu, ki je pomemben dejavnik tveganja za možgansko kap, pomembno večja (40).

Kljub številnim manjšim raziskavam, ki so pokazale učinkovitost perkutanih posegov, tri velike randomizirane kontrolirane študije CLOSURE I, PC Trial in RESPECT niso potrdile statistično pomembno manjšega tveganja za ponovno možgansko kap, prehodni ishemični napad ali periferno embolijo (v nadaljevanju ishemični dogodek) pri sekundarni preventivi z zapiranjem PFO v primerjavi z zdravljenjem z zdravili – antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zaščito (13, 41, 42). V študiji CLOSURE I, ki je



Slika 5. Mikroembolični signal mikromehurčka, ki je po vbrizganju v kubitalno veno ob prisotnosti desno-levega spoja vstopil v možganski krvni obtok.

vključevala 909 bolnikov s PFO po ishemičnem dogodku in v kateri so za perkutano zapiranje uporabljali septalno zapiralo STARFlex, se je ishemični dogodek pojavil pri 5,5 % bolnikov po zaprtju defekta in pri 6,8 % z zdravili zdravljenih bolnikov ($p = 0,37$) (13). Podobne rezultate sta dali tudi študiji PC trial in RESPECT, pri katerih so za perkutano zapiranje defekta uporabili Amplatzerjevo septalno zapiralo, ki ima po vstavitvi nekoliko manjšo pojavnost atrijske fibrilacije. Perkutano zapiranje PFO je bilo glede na študijo RESPECT učinkovitejše od zdravljenja z zdravili le pri izbranih bolnikih z velikim tveganjem za ponovno možgansko kap, kot so bolniki z ASA (ponovni ishemični dogodek pri 1,1 % perkutano zdravljenih bolnikov v primerjavi s 5,3 % z zdravili zdravljenih bolnikov, $p = 0,02$) ter bolniki s pomembnim desno-levim spojem (ponovni ishemični dogodek pri 0,8 % perkutano zdravljenih bolnikov v primerjavi s 4,3 % z zdravili zdravljenih bolnikov, $p = 0,01$), vendar bodo za potrditev potrebne nadaljnje raziskave (42). Vse študije pa so potrdile, da je perkutano zapiranje sicer varno. Za zdaj pri nas velja, da je perkutano zdravljenje indicirano le pri bolnikih, mlajših od 55 let, z dokazano kriptogeno mož-

gansko kapjo, s ponavljajočimi se prehodnimi ishemičnimi napadi ali s periferno embolijo, pri čemer zapiranje defekta ne sme predstavljati zamenjave za klasično z zdravili zdravljeno možgansko kap (8).

ZAKLJUČEK

PFO je pogosta najdba v populaciji, ki lahko predstavlja mehanizem nastanka paradoksnih embolij in posledično možganske kapi ali periferne embolije. Ugotavljamo ga z ehokardiografijo in transkranijsko doplersko preiskavo. Kadar naključno odkrijemo PFO, primarna zaščita (z zdravili ali perkutano zapiranje) zaradi velike pojavnosti PFO v splošni populaciji in majhnega absolutnega števila emboličnih dogodkov ni indicirana. Za perkutano zapiranje se lahko odločimo pri poklicnih potapljačih. Po prebolelem ishemičnem dogodku sekundarna zaščita pred ponovnimi emboličnimi dogodki zajema zdravljenje z zdravili ali perkutano zapiranje PFO. Glede na dosedanje raziskave perkutano zapiranje pomembno ne zmanjša tveganja v primerjavi z zdravljenjem z zdravili. Zanj se odločimo pri mlajših bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev emboličnega dogodka.

LITERATURA

1. Hagen PT, Scholtz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59 (1): 17–20.
2. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (1): 79–88.
3. Anderson RH, Webb S, Brown NA, et al. Development of the heart: (2) separation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2003; 89 (8): 949–58.
4. Dhanantwari P, Lee E, Krishnan A, et al. Human cardiac development in the first trimester: a high-resolution magnetic resonance imaging and episcopic fluorescence image capture atlas. *Circulation.* 2009; 120 (4): 343–51.
5. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1768–76.
6. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, et al. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8 (3): 148–60.
7. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6 (6): 1370–82.
8. Zaletel M, Koželj M, Podnar T, et al. Odrpito ovalno okno. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 93–100.
9. Cox D, Taylor J, Nanda NC. Refractory hypoxemia in right ventricular infarction from right-to-left shunting via a patent foramen ovale: efficacy of contrast transesophageal echocardiography. *Am J Med.* 1991; 91 (6): 653–5.
10. Cujec B, Polasec P, Mayers I, et al. Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale. *Ann Intern Med.* 1993; 119 (9): 887–94.
11. Hasan A, Parvez A, Ajmal MR. Patent Foramen Ovale – Clinical Significance. *JACM.* 2004; 5 (4): 339–44.
12. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke.* 2010; 5 (2): 92–102.
13. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012; 366 (11): 991–9.
14. O’Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, et al. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2009; 119 (20): 2743–7.
15. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998; 29 (5): 944–8.
16. Lechat P, Mas JL, Lescault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988; 318 (18): 1148–52.
17. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest.* 1995; 107 (6): 1504–9.
18. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm study group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345 (24): 1740–6.
19. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysm in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 1999; 99 (15): 1942–4.
20. Overell JR, Bone I, Lees, KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000; 55 (8): 1172–9.
21. Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis. *Headache.* 2006; 46 (3): 429–34.
22. Rahrhoff N, Vavalle JP, Halim S, et al. Current status of percutaneous PFO closure. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16 (5): 477.
23. Zabalgoitia-Reyes M, Herrera C, Gandhi DK, et al. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol.* 1990; 66 (7): 761–4.
24. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18 (5): 1223–9.
25. Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, et al. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15 (1–2): 4–10.

26. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008; 117 (11): 1397–404.
27. Kim RJ, Girardi LN. »Lots of clots«: multiple thromboemboli including a huge paradoxical embolus in a 29-year old man. *Int J Cardiol*. 2008; 129 (2): 50–2.
28. Madani H, Ransom PA. Paradoxical embolus illustrating speed of action of recombinant tissue plasminogen activator in massive pulmonary embolism. *Emerg Med J*. 2007; 24 (6): 441.
29. Ahmed S, Sadiq A, Siddiqui AK, et al. Paradoxical arterial emboli causing acute limb ischemia in a patient with essential thrombocytosis. *Am J Med Sci*. 2003; 326 (3): 156–8.
30. Rigatelli G, Giordan M, Braggion G, et al. Incidence of extracerebral paradoxical embolisms in patients with intracardiac shunts. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007; 8 (4): 248–50.
31. Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979; 47 (3): 537–43.
32. Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol*. 2013; 169 (4): 238–43.
33. Toffart AC, Bouvaist H, Feral V, et al. Hypoxemia-ortodeoxia related to patent foramen ovale without pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2008; 37 (5): 385–9.
34. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart*. 2005; 91 (4): 438–40.
35. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, et al. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 971–5.
36. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging*. 1993; 9 (1): 1–5.
37. Zito C, Dattilo G, Oreto G, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography*. 2009; 26 (5): 495–503.
38. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (6): 1823–30.
39. Pretnar-Oblak J, Zaletel M. Pomen transkranialne doplerske sonografije pri kriptogeni možganski kapi. *Med Razgl*. 2007; 46: 213–20.
40. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013; 34 (43): 3342–52.
41. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013; 368 (12): 1083–91.
42. Carroll JD, Saver JS, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368 (12): 1092–100.

Aleksandar Gavrić¹, Jurij Matija Kališnik²

Akutna ledvična okvara po operaciji na srcu

Acute Kidney Injury after Heart Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna ledvična okvara, srčna kirurgija

Akutna ledvična okvara (ALO) po operaciji na srcu pomembno vpliva na pooperativno okrevanje. Že blage okvare ledvične funkcije, pri katerih pride le do majhnega porasta kreatinina, poslabšajo kratkoročno in dolgoročno preživetje po operaciji. Mednarodne raziskave ugotavljajo, da je incidenca ALO po srčnih operacijah 2–40 %. Razlika v incidenci med raziskavami je predvsem posledica neenotnega diagnostičnega kriterija ALO in razlik v preiskovalnih skupinah. V članku opišemo tri najpogostejše diagnostične kriterije ALO. Problem v diagnostiki predstavlja tudi določanje ALO na podlagi sprememb v koncentraciji serumskega kreatinina, ki se pojavijo šele v 24 urah po začetku ledvične okvare. Z odkrivanjem novih bioloških označevalcev bi lahko hitreje postavili diagnozo in tako prej zdravili ter potencialno preprečili nadaljnjo ledvično okvaro.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute kidney failure, acute kidney injury, heart surgery

Acute kidney injury (AKI) is associated with worse outcomes after cardiac surgery. It is known that even milder degrees of AKI detected as a small increase in serum creatinine occur frequently and also affect short- and long-term survival. The incidence of AKI after heart surgery varies from 2% to 40% according to different studies. This diversity in the incidence is mainly due to the lack of uniform diagnostic criteria but partly also due to the differences in the examined study cohorts. In the article, we describe three most commonly used definition criteria. Currently, the diagnosis of AKI is based on changes in creatinine values. However, creatinine might increase only 24 hours or even later after the initiation of AKI which suggests that it is inherently unsuitable to serve as a good and reliable early biomarker of AKI. Therefore, new potential biomarkers of kidney injury are described in this review article.

¹ Aleksandar Gavrić, dr.med, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; aleksandar.gavri@gmail.com

² Doc. dr. Jurij Matija Kališnik, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) po operaciji na srcu je pomemben in pogost pooperativni zaplet, ki je neodvisno povezan z višjo umrljivostjo in podaljšano hospitalizacijo (1). Takoj za sepso je operacija na srcu najpogostejši vzrok za ALO pri bolnikih, ki se zdravijo v enoti za intenzivno terapijo (2).

Incidenca ALO po srčni operaciji se v literaturi zaradi neenotne definicije ALO močno razlikuje. Blaga oblika ALO, pri kateri pride do manjšega porasta kreatinina, se pojavlja pri 2–40 % bolnikov, hujša oblika ALO, ki potrebuje dializno zdravljenje, pa v 5 % (1, 3, 4).

Kljub dejstvu, da je pri večini bolnikov porast kreatinina le prehodni in se ledvična funkcija popravi najpogosteje v treh dneh po operaciji, danes vemo, da tudi prehodni porast kreatinina vpliva na pooperativno preživetje (1). Zaradi tega so hitrejša prepoznavanja bolnikov, razvoj učinkovitejših preventivnih ukrepov in učinkovitejše zdravljenje pomembni klinični cilji.

DEFINICIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

V literature je opisanih več kot 30 definicij ALO (5). Najpogosteje uporabljeni kriteriji so trije (5–7):

- RIFLE (angl. *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage renal failure*) (tabela 1),
- AKIN (angl. *Acute Kidney Injury Network*) in
- KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

AKIN je novejša klasifikacija (tabela 2), ki loči tri stopnje ledvične okvare (6). Po uvedbi te definicije se je izkazalo, da je incidenca ALO višja, kot so sprva domnevali (1). KDIGO je zadnja klasifikacija, ki je bila predstavljena leta 2012 in razvršča ALO tako kot AKIN v tri stopnje (tabela 3) (7).

Ne glede na diagnostični kriterij je pri ALO pogosta oligurija (izločanje urina pod 400 ml/dan), porast serumske koncentracije sečnine in kreatinina ter elektrolitno in kislinsko-bazno neravnovesje (8).

Tabela 1. Klasifikacija RIFLE akutne ledvične okvare.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza	Zmanjšanje glomerulne filtracije
Tveganje (angl. <i>Risk</i>)	1,5-kratno	< 0,5 ml/kg/h v 6 urah	25 %
Poškodba (angl. <i>Injury</i>)	2-kratno	< 0,5 ml/kg/h v 12 urah	50 %
Popuščanje (angl. <i>Failure</i>)	3-kratno	< 0,3 ml/kg/h v 24 urah ali anurija 12 ur	75 %
Izguba (angl. <i>Loss</i>)	potreba po ledvični nadomestni terapiji za obdobje > 2 tedna		
Končna odpoved (angl. <i>End-stage</i>)	potreba po ledvični nadomestni terapiji za obdobje > 3 mesecev		

Tabela 2. Klasifikacija AKIN akutne ledvične okvare. sKRE – serumska koncentracija kreatinina.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza
Stopnja 1	1,5–1,9-kratno ali povečanje $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ sKRE	< 0,5 ml/kg na uro $\times 6$ h
Stopnja 2	2–2,9-kratno	< 0,5 ml/kg na uro $\times 12$ h
Stopnja 3	3-kratno ali povečanje $\geq 44,2 \mu\text{mol/l}$ sKRE, če je izhodiščna vrednost sKRE $> 353,6 \mu\text{mol/l}$	< 0,3 ml/kg na uro $\times 24$ h ali anurija $\times 12$ h

Tabela 3. Klasifikacija KDIGO akutne ledvične okvare. sKRE – serumska koncentracija kreatinina, eGFR – ocenjena stopnja glomerulne filtracije.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza
Stopnja 1	1,5–1,9-kratno ali povečanje $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ sKRE	$< 0,5 \text{ ml/kg}$ 6 h–12 h
Stopnja 2	2–2,9-kratno	$< 0,5 \text{ ml/kg}$ $\geq 12 \text{ h}$
Stopnja 3	3-kratno ali povečanje $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ sKRE ali potreba po ledvični nadomestni terapiji ali padec eGFR $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri bolnikih $> 18 \text{ let}$	$< 0,3 \text{ ml/kg}$ $\geq 24 \text{ h}$ ali anurija $\geq 12 \text{ h}$

Tabela 4. Dejavniki, ki vplivajo na koncentracijo serumskega kreatinina. TMP-SMZ – trimetoprim-sulfametoksazol.

PORAST KREATININA	PADEC KREATININA
↑ mišična masa	↓ mišična masa
rabdomioliza	
zdravila (cimetidin, cefoksitin, TMP-SMZ, probenecid)	
prehrana (meso, dodatki, ki vsebujejo kreatinin)	

Vse tri klasifikacije uporabljajo za razvrstitev bolnikov v različne skupine ALO spremembo serumske koncentracije kreatinina ali diurezo. Koncentracija serumskega kreatinina je tradicionalni označevalec za oceno ledvične funkcije, vendar ima pomembne pomanjkljivosti. Na njegovo koncentracijo vpliva več dejavnikov (tabela 4) (2). Porast v krvi zaznamo, ko je okrnjene vsaj 50 % ledvične funkcije in šele, ko je doseženo stabilno stanje (2). Prepoznava bolnikov z ALO je zamudna, saj pride do dviga koncentracije kreatinina po 24 urah ali še kasneje po začetku ALO (9).

VPLIV AKUTNE LEDVIČNE OKVARE NA PREŽIVETJE IN ZAPLETE

ALO poslabša prognozo bolnikov po srčni operaciji. Že blag porast koncentracije serumskega kreatinina ($26,5 \mu\text{mol/l}$ ali več) predstavlja trikrat večje tveganje za smrt 30 dni po operaciji (10).

Povečano tveganje za smrt ostaja tudi pet let po operaciji (11). Povezava med kratkoročno in dolgoročno umrljivostjo ter stopnjo ALO je neposredna (12). Glede na raz-

lične vire je pooperativna umrljivost pri bolnikih po operaciji na srcu, ki razvijejo ALO, 18–80 %, pri čemer je najvišja umrljivost pri bolnikih, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Pri bolnikih brez ALO je pooperativna umrljivost 0,9–6,4 % (13).

Na pooperativno smrtnost vpliva stopnja ALO, amplituda najvišjega porasta kreatinina in trajanje ALO. Stopnja ALO neposredno vpliva na dolgoročno preživetje bolnikov (14). Bolniki z ALO imajo povečano dolgoročno tveganje za razvoj srčnega popuščanja (15). ALO tudi pospeši razvoj že obstoječe kronične ledvične bolezni (16). Pooperativna ALO poveča pooperativno umrljivost tudi pri bolnikih s presajenim srcem (17).

Kljub dejstvu, da so izboljšano medicamentozno zdravljenje in razmah perkutanih interventnih posegov v globalnem smislu povzročili zmanjšanje števila operacij na srcu, so po drugi strani operirani bolniki vse starejši in imajo vse več pridruženih bolezni (18). Tako ni naključje, da se je smrtnost zaradi ALO pri ameriški populaciji bolnikov, operiranih na srcu, dvignila s 30 % leta 1999 na 47 % leta 2008 (19).

PATOFIZIOLOGIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Najpogostejši mehanizem okvare za ALO po srčni operaciji je ishemično-reperfuzijska oziroma prerenalna okvara, ki običajno izzveni v 24–48 urah. Pri bolnikih z renalno okvaro, kjer pride do akutne tubulne nekroze, vzpostavitev normalne ledvične funkcije je traja dlje časa (20).

Pri ishemično-reperfuzijski okvari se sprva razvije ishemična okvara, ki ji sledi reperfuzija. V tkivu se tvorijo reaktivne kisikove spojine, pride do vnetja in s tem dodatne okvare tkiva (slika 1) (21). Najpogostejši vzroki za ledvično ishemijo pri srčni operaciji so srčno popuščanje, pooperativna uporaba vazopresornih zdravil in vpliv zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTO). ZTO neposredno vpliva na aktivacijo kompleksa, povzroči proliferativne spremembe v mezangiju in zmanjšanje glomerulne filtracije. Porušena integriteta prizadetih tubulov povzroči retrogradno zatekanje glomerulnega filtrata, ki je tem večje, čim hujša je ishemična okvara. Nastali intersticijski edem zaradi povišanega intersticijskega pritiska ovira pretok skozi arterijsko mikrocirkulacijo, kar vodi v zmanjšanje filtracije in pojav oligurije oziroma anurije. K oliguriji prispeva tudi zapora tubulov z odluščenimi celicami in debrijem iz proksimalnega tubula. Značilne patohistološke spremembe so zadebelitev ter fibroza tunike adventicije v interlobularnih in aferentnih arteriolah. V celoten proces so vključeni humoralni faktorji, ki imajo pretežno vazokonstriktorski vpliv, to

so renin, adenzin, tromboksan in endotelin (8, 22).

Ledvična okvara je lahko tudi posledica poškodbe tubulov s pigmentom zaradi hemoglobinurije, ki nastane zaradi hemolize ob transfuzijah in lize celic zaradi ZTO ali mioglobulinurije zaradi ishemične poškodbe mišic – rabdomiolize (8).

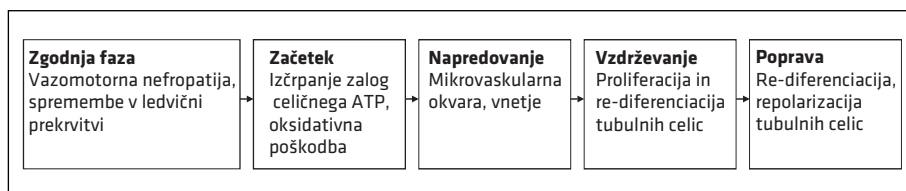
Uporaba kontrastnih sredstev, ki se uporabljajo predvsem v predoperativni diagnostiki, in zapore ledvičnih arterij zaradi strdkov, ki najpogosteje izvirajo iz anevrizme trebušne aorte, so prav tako pogost vzrok za ALO pri bolnikih po operaciji na srcu (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA AKUTNO LEDVIČNO OKVARO PO SRČNI OPERACIJI

Opređeljeni so številni dejavniki, ki povečajo tveganje za razvoj pooperativne ALO. Delimo jih na predoperativne, medoperativne in pooperativne (23).

Predoperativni

Najpomembnejša predoperativna dejavnika tveganja sta prisotnost kronične ledvične bolezni in starost nad 70 let (2). Ostali dejavniki so še: sladkorna bolezen, generalizirana ateroskleroza, kongestivno srčno popuščanje z iztisnim deležem < 35 %, kajenje in povišana vrednost serumskega kreatinina (24). Pri bolnikih s predoperativno vrednostjo kreatinina > 150 µmol/l so ugotovili 48-krat večje tveganje za razvoj ALO v primerjavi z bolniki, pri katerih so vrednosti kreatinina v normalnih mejah (25). Prav tako tveganje za pooperativni ALO



Slika 1. Patogeneza in klinične faze akutne ledvične okvare (22). ATP – adenzin trifosfat.

povečata izolirana sistolična hipertenzija in širok pulzni tlak (23). V eni izmed raziskav pri bolnikih z diastolično hipertenzijo (≥ 90 mmHg), ne glede na sistolični tlak, tveganje za ALO ni bilo povečano (26). Večja verjetnost za razvoj ALO je tudi pri bolnikih, ki so izpostavljeni rentgenskim kontrastnim sredstvom neposredno pred operacijo (npr. diagnostična koronarografija) (27). Med ostale dejavnike uvrščamo hiperbilirubinemijo, sepsa, zdravljenje z inhibitorji angiotenzin konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptorjev in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (28). Pomemben preoperativni dejavnik tveganja je anemija (29). Pri večini raziskav je ALO pogostejša pri ženskih bolnicah (30).

Medoperativni

Med najpomembnejše medoperativne dejavnike uvrščamo ZTO, vrsto operacije, medoperativno transfuzijo in stopnjo nujnosti operacije. Tveganje za razvoj pooperativne ALO je močno povečano pri ZTO, ki traja > 120 minut (1). Mehanizem škodljivega delovanja je povezan z nastankom sistemskega vnetnega odziva, kar povzroči intersticijsko vnetje s poškodbo tubulov (31). Med ZTO so rdeče krvne celice izpostavljene nefiziološkim površinam in večjim strižnim silam, kar povzroča lizo celic (32). Uničene rdeče krvne celice sprostijo prosti hemoglobin, ki zamaši ledvične tubule in vodi v nekrozo tubulnih celic (33). ZTO je za ledvice škodljiv tudi zaradi strdkov, ki nastanejo zaradi stika krvi s površinami sestavnih delov ZTO (34). Med ZTO je tveganje za ALO povišano pri perfuzijskem tlaku < 60 mmHg (35). To gre delno pripisati fiziološkemu avtoregulacijskemu območju pretoka ledvic, ki je med 75–160 mmHg (36). To območje se lahko spremeni v stanju kronične hipertenzije, akutne ishemije ali arterioskleroze (37, 38). Incidenca ALO je zelo visoka pri bolnikih, pri katerih je bilo potrebno med eno operacijo dvakrat vzpostaviti ZTO (39). Pokazali so tudi zvezo med

ALO in hipotermijo med ZTO, vendar pa mehanizem še ni znan (40). Rezultati raziskave GOPCABE (angl. *German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*), ki je primerjala tehniko premostitvenih operacij na srčnem žilju (angl. *coronary artery bypass grafting*, CABG) z in brez uporabe ZTO, presenetljivo niso pokazali razlike v incidenci ALO med skupinama (41).

Medoperativna transfuzija je neodvisni dejavnik tveganja za ALO po operaciji na srcu (42). Znano je, da se rdeče krvne celice med hrambo spremenijo tako morfološko kot biokemično, predvsem se zmanjšata koncentraciji adenozin trifosfata (ATP) in 2,3-difosfoglicerata (43). Membrana rdečih krvnih celic se nepovratno okvari, zaradi česar so bolj nagnjene k razpadu, med katero se sproščata prosti hemoglobin in železo tako kot pri razpadu zaradi ZTO (44). Razpad rdečih krvnih celic deluje preko številnih zapletenih mehanizmov provnetno, zaradi mikrovaskularne disfunkcije povzroči manjšo oksigenacijo tkiv, manjša je tudi dostava kisika, poveča se oksidativni stres (45, 46). Ugotovili so, da je že v eni uri po transfuziji uničenih približno 30 % rdečih krvnih celic (43).

Na incidenco ALO vpliva tudi vrsta operativnega posega. Najmanjša je po operaciji CABG (2–5 %). Pri bolnikih, ki jim zaklopko zamenjajo perkutano, se ALO pojavlja z incidenco 10 % (47). Pri bolnikih, kjer se v sklopu operacije opravi poseg na zaklopki v kombinaciji s CABG, je incidenca višja (30 %). ALO je najbolj pogosta pri bolnikih, ki so operirani zaradi aortne disekcije ali v primeru urgentnega posega (do 50 %) (48).

Ostali znani medoperativni dejavniki tveganja so uporaba furosemda (hipovolemija), cirkulatorni zastoj med ZTO, nižaja vrednost hematokrita (< 24 %), velika diureza in uporaba kontinuirne ultrafiltracije med operacijo (2, 39).

Pooperativni

Pooperativni dejavniki tveganja, ki povečajo tveganje za razvoj ALO, so: transfuzija

rdečih krvnih celic, uporaba furosemda, inotropov, vazokonstriktorjev in antiaritmikov (2, 49).

PREPREČEVANJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Učinkovitih metod za preprečevanje ALO po operaciji na srcu ni (49). Splošno uveljavljena ukrepa za preprečevanje ALO sta prekinitev jemanja zdravil (tabela 5), ki bi lahko imela negativen vpliv na ledvično funkcijo vsaj 48 ur pred posegom, in doseganje normovolemičnega stanja (7).

Med ukrepi, ki še niso splošno uveljavljeni in so bili predlagani zaradi izsledkov nekaterih raziskav, je koristen predlog, da naj se pri bolnikih, ki so v predoperativni obravnavi opravili diagnostični poseg z uporabo rentgenskih kontrastnih sredstev, počaka najmanj 24 ur (50). Pretok med ZTO je neutripajoč in sodeč po raziskavah povzroči slabšo perfuzijo organov kot utripajoč ZTO, saj je pri slednjem vazokonstriktorni refleks manj prisoten, kar poleg manjše acidoze prispeva k boljši porabi kisika v tkivih (51). Ledvična funkcija je po uporabi utripajočega toka bolj ohranjena kot po neutripajočem ZTO (52).

Opazovalne raziskave, v katerih so uporabljali nedihidropiridinske antagoniste kalcijevih kanalčkov, so pokazale pozitivne učinke na ledvično funkcijo po prestani operaciji, vendar njihova uporaba nikoli ni bila sprejeta kot standarden ukrep (53). Metaanaliza 16 randomiziranih raziskav je

pokazala koristne učinke fenoldopama, katerega uporaba je zmanjšala potrebo po dializi in umrljivost pri kritično bolnih bolnikih, vendar pa skupina KDIGO ne priporoča fenoldopama za preventivo in zdravljenje ALO (7, 54). Kljub temu da je uporaba inhibitorjev angiotenzin konvertaze in antagonistov angiotenzinskih receptorjev pred operacijo odsvetovana, je intravenozna aplikacija enalaprilata izboljšala ledvično funkcijo pri bolnikih po operaciji CABG z ohranjeno funkcijo levega prekata (7, 55).

ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Terapija ALO je odvisna od stopnje ledvične okvare. Blaga oblika ALO izzveni brez terapije povprečno v 3 dneh. Pri teh bolnikih je priporočen nadzor vrednosti sladkorja v krvi, saj lahko hiperglikemija še poslabša ledvično funkcijo. Za nadomeščanje tekočin se svetuje uporaba izotoničnih kristaloidov (z normalno koncentracijo klora) pred koloidi, razen v primeru hemoragičnega šoka (7). Pri bolnikih, ki potrebujejo dializno zdravljenje, so indikacije znane (tabela 6) (7).

NOVI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ZA DIAGNOSTICIRANJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Zaradi znanih pomanjkljivosti kreatinina za zgodnje spremljanje stopnje okvare ledvične funkcije je že vrsto let prisotna potreba po natančnejših označevalcih za določevanje ALO.

Trenutno potekajo številne raziskave, ki preučujejo klinično uporabnost številnih

Tabela 5. Zdravila, ki jih je priporočljivo pred posegom na srcu ukiniti.

Zdravilo
inhibitorji angiotenzin konvertaze
antagonisti angiotenzinskih receptorjev
nesteroidna protivnetna zdravila
metformin
diuretiki

označevalcev, med katerimi največ obeta jo serumski cistatin C, NGAL (angl. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) v urinu in serumu, interlevkina 6 in 18 v urinu (IL-6, IL-18), KIM-1 v urinu (angl. *Kidney injury molecule-1*), L-FABP v urinu (angl. *Liver-type fatty acid binding protein*) in NAG v urinu (angl. *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*) (56).

Cistatin C je protein, katerega serumska koncentracija je neodvisna od spola, starosti in mišične mase (57). V raziskavah starejših bolnikov se je v primerjavi s kreatininom izkazal kot bolj občutljiv označevalec glomerulne filtracije in močnejši napovedni dejavnik tveganja za pooperativno umrljivost, vendar pa superiornost nad kreatininom še ni splošno dokazana (57, 58). Pomanjkljivosti metaanaliz raziskav s cistatinom C so velika raznolikost v kliničnih značilnostih preiskovancev, v definiciji ALO, v vrsti uporabljenega sistema za analizo laboratorijskih vzorcev in v času jemanja vzorcev (59). Za natančnejšo določitev klinične uporabnosti cistatina C so potrebne dodatne raziskave z natančnejše opredeljenimi kriteriji.

Največ raziskav je objavljenih o učinkovitosti NGAL. To je protein, ki se nahaja v specifičnih zrnih nevtrofilcev in se poleg ledvic izraža še v številnih drugih organih (57). Vrednosti NGAL se v primeru tubulne okvare močno povišajo vsaj 24 ur pred začetkom povišanja kreatinina, kar omogoča hitrejšo postavitev diagnoze ALO (60). Vrednosti NGAL v urinu so že eno uro po koncu ZTO značilno višje pri bolnikih, ki

kasneje razvijejo ALO (61). Tako kot cistatin C se tudi NGAL trenutno ne uporablja v klinični medicini. Razlog je prevelika raznolikost med objavljenimi raziskavami hkrati pa tudi dejstvo, da so v različnih skupinah bolnikov diagnostična območja vrednosti NGAL za napoved ALO različna in še ne dokončno opredeljena. Za razjasnitev klinične uporabnosti NGAL so zato potrebne večje, multicentrične preiskave, ki bodo za diagnozo ALO uporabile bolj enoten kriterij (62).

KIM-1 je transmembranski glikoprotein, izražen pri dediferenciranih celicah proksimalnega tubula po ishemiji ali toksični okvari, ne pa v normalnem tkivu (2). V primerjavi z NGAL je KIM-1 bolj specifičen za nefrotoksično ledvično okvaro. Kronična ledvična bolezen in okužbe urinarne ga trakta ne vplivajo na vrednosti KIM-1, kar dodatno poveča diagnostično vrednost KIM-1 (63). V raziskavi, kjer so preučevali 21 urinskih označevalcev, je imel KIM-1 največjo občutljivost in specifičnost. Izražanje KIM-1 je bilo močno povečano pri bolnikih z akutno nekrozo tubulov (57). V metaanalizi 11 raziskav so pokazali visoko občutljivost (74 %) in specifičnost (86 %) KIM-1 za diagnosticiranje ALO pri bolnikih po operaciji na srcu (64). Glavni omejitvi metaanalize sta majhno število vključenih raziskav in velika heterogenost skupin, zato bodo za razjasnitev klinične uporabnosti KIM-1 kot biološkega označevalca za diagnozo ALO po operaciji na srcu potrebne večje raziskave z enotnejšimi kriteriji (64).

Tabela 6. Indikacije za začetek dializnega zdravljenja.

Indikacija
refraktarna acidoza ($\text{pH} < 7,2$) ali vztrajajoča alkaloza ($\text{pH} > 7,6$)
hiperkaliemija ($> 6 \mu\text{mol/l}$)
huda azotemija (sečnina $> 35,7 \text{ mmol/l}$)
hitro napredujoča azotemija (sečnina $> 7,14 \text{ mmol/l}$ na dan)
hipervolemija

RAZPRAVA

ALO vpliva na kratkoročno in dolgoročno preživetje bolnikov po operaciji na srcu (4, 11). Posledično obstaja veliko zanimanje za boljše poznavanje mehanizmov in zgodnejše zaznavanje okvare, kar bi lahko izboljšalo rezultate zdravljenja bolnikov, po možnosti tudi zaradi preprečevalnih terapevtskih ukrepov, ki bi omejili obseg nastajajoče ledvične okvare. Približno ena tretjina vseh bolnikov, ki so operirani na srcu, razvije ALO, vendar je treba pri določanju incidence upoštevati dejstvo, da različni avtorji uporabljajo različne definicije ALO. V zadnjih letih se najpogosteje uporablja jo klasifikacije RIFLE, KDIGO in AKIN (5–7). Izdelava enotnega kriterija bi pripomogla k razvoju učinkovitejših preventivnih metod in tudi načinov zdravljenja ALO, saj bi bolj natančno vedeli v kakšnem obsegu in pri kom se ALO pojavlja. Glavni vzrok za številne kriterije je etiološka raznolikost ALO in število dejavnikov tveganja za ALO. Dodatno je k različnim kriterijem prispevalo upoštevanje različnih kliničnih sprememb: spremembe v koncentraciji kreatinina, absolutna vrednost kreatinina, spremembe v diurezi in koncentraciji sečnine ter potrebi po dializi. Nedavno se je ustanovila mednarodna skupina KDIGO, ki želi določiti enoten kriterij za diagnosticiranje ALO, ki bi se uporabljal po celem svetu.

Bolje moramo razjasniti tudi povezavo med nekaterimi dejavniki tveganja za ALO. Ena izmed razlag, ki bi vsaj delno pojasnila povezavo med ALO in končnim kliničnim izidom, je razlika v pooperativnem zdravljenju teh bolnikov. Zaradi vprašanja tekočinskega ravnotežja so navadno bolniki z ALO dlje časa zdravniško nadzirani (angl. *monitoring*) in se dlje časa zdravijo na enoti intenzivne terapije. Iz istega razloga je čas mehanske ventilacije pri nekaterih bolnikih daljši. To lahko delno razloži višjo stopnjo pljučnih infekcij pri bolnikih z ALO, ki jih navajajo nekateri avtorji. Čas izločanja sedativov in anestetikov je pri bolnikih z ALO

zaradi zmanjšane ledvične funkcije daljši, kar verjetno pripomore k višji pojavnosti nevroloških motenj (delirij) pri teh bolnikih.

Pomembno vprašanje je tudi uporaba ZTO. Številne raziskave so ugotovile povezavo med trajanjem ZTO in ALO, največja randomizirana raziskava, ki je primerjala tehniki CABG z in brez ZTO, pa med skupinama ni ugotovila razlik v pojavnosti ALO (41). Vendar je potrebno upoštevati dejstvo, da je raziskava primerjala le bolnike, operirane na koronarnih arterijah. To so bolniki, pri katerih je incidenca ALO med najnižjimi (5 %), medtem ko se pri kombiniranih posegih zaklopk in hkratne revaskularizacije povzpne nad 30 %. Avtorji raziskave GOPCABE niso navedli časa trajanja ZTO. Znano je, da se tveganje za ALO močno poveča pri trajanju ZTO > 120 min. Pri izoliranih posegih na koronarnih arterijah je čas ZTO v večini primerov občutno krajši.

K pojavnosti ALO pomembno prispeva tudi med- in pooperativna transfuzija rdečih krvnih celic. Pri bolnikih, ki so pred operacijo anemični, medoperativna transfuzija dodatno poveča možnost nastanka ALO. Pri teh bolnikih bi lahko potrebo po transfuziji zmanjšali s predhodnim popravkom anemije, to pa bi prispevalo k manjši pojavnosti ALO, kakor predlagajo nekateri avtorji (29, 33).

Diagnosticiranje ALO je naslednje področje, kjer so potrebne izboljšave. Kreatinin se že vrsto let uporablja kot označevalec ledvične funkcije. V primeru ALO, kjer je potrebno hitro diagnosticiranje, je glavna pomanjkljivost dolg časovni zamik, po katerem začne kreatinin naraščati. V večini primerov je to šele 24 ur ali več po začetku ALO. Zaradi tega potekajo številne raziskave, ki preučujejo uporabnost številnih urinskih in serumskih označevalcev, tudi v kombinacijah le-teh, za hitrejšo postavitev diagnoze ALO. Med najbolj obetavnimi je NGAL, ki se meri tako v urinu kot v serumu, vendar se trenutno v klinični medicini ne uporablja (62).

ZAKLJUČEK

ALO je pogost in pomemben pooperativni zaplet pri bolnikih po operaciji na srcu, ki ima velik vpliv na pooperativno preživetje, saj je že pri bolnikih z minimalnim porastom kreatinina 30-dnevno preživetje zmanjšano. Najpomembnejša predoperativna dejavnika sta starost in prisotnost kronične ledvične bolezni. Medoperativno sta najpomembnejša dejavnika tveganja za ALO ZTO in transfuzija rdečih krvnih celic. Da

bi izboljšali diagnostiko in zdravljenje ALO, je potrebna uveljavitev enotnega, mednarodnega diagnostičnega kriterija ALO, saj je trenutno v uporabi (pre)več različnih definicij, ki v področje vnašajo neprimerljivost in zmedo. Poleg tega potekajo intenzivne raziskave možnih označevalcev, ki bi hitro in karseda natančno zaznali ledvično disfunkcijo in okvaro, s tem pa omogočili bolj optimalno zdravljenje ali celo vpeljavo preventivnih algoritmov v ogroženih skupinah.

LITERATURA

1. Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, et al. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93 (2): 570–6.
2. Velinga S, Verbrugghe W, Paep RD, et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med.* 2012; 70 (10): 450–4.
3. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 19–32.
4. Leacche M, Winkelmayer WC, Paul S, et al. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 1385–92.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcomes measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8 (4): 204–12.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11 (2): R31.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2: 1–138.
8. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, et al. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012; 8 (3): 31–6.
9. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, et al. The Assessment, Serial Evaluation and Subsequent Sequelae of Acute Kidney Injury (ASSES-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 22.
10. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1597–605.
11. Hansen MK, Gammelager H, Mikkelsen MM, et al. Post-operative acute kidney injury and five-year risk of death, myocardial infarction, and stroke among elective cardiac surgical patients: a cohort study. *Crit Care.* 2013; 17: 292.
12. Wijeyesundera DN, Rao V, Beattie WS, et al. Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003; 96: 1265–73.
13. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2005; 20: 317–22.
14. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009; 119: 2444–53.
15. Olsson D, Sartipy U, Braunschweig F, et al. Acute kidney injury following coronary artery bypass surgery and long-term risk of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 83–90.
16. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442–8.

17. De Santo LS, Romano G, Amarelli C, et al. Implications of acute kidney injury after heart transplantation: what a surgeon should know. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 1355–61.
18. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1718–27.
19. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Mangano CTM, et al. Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95 (1): 20–8.
20. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J.* 1972; 1: 415–8.
21. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004; 66: 480–5.
22. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 19–32.
23. Weir MR, Aronson S, Avery EG, et al. Acute kidney injury following cardiac surgery: Role of perioperative blood pressure control. *Am J Nephrol.* 2011; 33: 438–52.
24. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 961–73.
25. Osterman ME, Taube D, Morgan CJ, et al. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 565–71.
26. Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1079–84.
27. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcomes after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int.* 1999; 55 (3): 1057–62.
28. Arora P, Rayagopal S, Ranjan R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1266–73.
29. Loo G, Li L, Sabik JF III, et al. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 654–62.
30. Blasberg JD, Schwartz GS, Balaram SK. The role of gender in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 715–21.
31. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9: 427–34.
32. Valeri CR, MacGregor H, Ragno G, et al. Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion.* 2006; 21: 291–6.
33. Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, et al. Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules. *Transpl Int.* 2007; 20: 884–94.
34. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 90: 133–8.
35. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al. Intraoperative blood pressure: what patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg.* 1990; 212: 567–80.
36. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292: 1105–23.
37. Almeida JB, Saragoca MA, Tavares A, et al. Severe hypertension induces disturbances of renal autoregulation. *Hypertension.* 1992; 19 Suppl 2: II 279–83.
38. Adams PL, Adams FF, Bell PD, et al. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1980; 18: 68–76.
39. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery. Role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 584–91.
40. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, et al. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 489–95.
41. Reents W, Hilker M, Borgermann J, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 9–15.
42. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, et al. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation.* 2007; 116 Suppl 11: I 139–43.
43. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006; 46: 2014–7.
44. Stafford-Smith M, Patel UD, Phillips-Bute BG, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 257–77.

45. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, et al. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1970–4.
46. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 1554–60.
47. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010; 31: 865–74.
48. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997; 95: 878–84.
49. Huen S, Parikh CR. Predicting acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 337–47.
50. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1112–8.
51. Mukherjee ND, Beran AV, Hirai J, et al. In vivo determination of renal tissue oxygenation during pulsatile and non-pulsatile left heart bypass. *Ann Thorac Surg*. 1973; 15: 354–63.
52. Presta P, Onorati F, Fuiano L, et al. Can pulsatile cardiopulmonary bypass prevent perioperative renal dysfunction during myocardial revascularization in elderly patients? *Nephron Clin Pract*. 2009; 111: c229–35.
53. Antonucci F, Calo L, Rizzolo M, et al. Nifedipine can preserve renal function in patients undergoing aortic surgery with infrarenal crossclamping. *Nephron*. 1996; 74 (4): 668–73.
54. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 (1): 26–34.
55. Wagner F, Yeter R, Bisson S, et al. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1421–8.
56. Lu JC, Coca SG, Patel UD, et al. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1020–31.
57. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 463–93.
58. Shliak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2049–60.
59. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*. 2004; 66: 480–5.
60. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1510–5.
61. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006; 105: 485–91.
62. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010; 4 (2): 265–80.
63. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anestesiol*. 2010; 76: 425–40.
64. Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013; 9 (1): e84131.

Katja Bricelj¹, Matevž Srpčič²

Katamenialni pnevmotoraks: posebna oblika spontanega pnevmotoraksa

Catamenial Pneumothorax: A Specific Subtype of Spontaneous Pneumothorax

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: katamenialni pnevmotoraks, torakalna endometrioza, videotorakoskopska operacija

Katamenialni pnevmotoraks je redka oblika spontanega pnevmotoraksa s pogostimi ponovitvami, ki prizadene ženske v rodni dobi. Natančna etiologija in patogeneza bolezni še nista povsem znani. Najboljša diagnostična metoda je videotorakoskopski pregled prsne votline, pri katerem lahko tudi terapevtsko ukrepamo. Videotorakoskopska operacija pnevmotoraksa v kombinaciji s hormonsko terapijo nudi najboljše rezultate zdravljenja. V prispevku opisujemo različne oblike pnevmotoraksa, njihovo prepoznavo in zdravljenje s posebnim poudarkom na pojavnosti, diagnostiki ter zdravljenju katamenialnega pnevmotoraksa. Predstavljeni so klinični primeri treh bolnic s katamenialnim pnevmotoraksom, zdravljenih v zadnjih petih letih na Kliničnemu oddelku za torakalno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Namen prispevka je spomniti študente medicine, zdravnike urgentnih in intenzivnih enot, pulmologe, ginekologe ter ostale zdravstvene delavce na bolezen, ki prizadene mlade ženske v rodni dobi, saj lahko ustrezno prepoznavanje in zdravljenje njene ponovitve izrazito zmanjšata.

ABSTRACT

KEY WORDS: catamenial pneumothorax, thoracic endometriosis, video-assisted thoracoscopic surgery

Catamenial pneumothorax is a rare form of spontaneous pneumothorax that repeatedly occurs in women of reproductive age. The exact epidemiology and pathogenesis of the disease are not completely known. Videothoracoscopy is the diagnostic modality of choice and also offers therapeutic possibilities. The use of this method in combination with hormonal treatment is currently the most effective therapy. Different varieties of pneumothoraces are presented as well as their diagnosis and treatment with special emphasis on catamenial pneumothorax. Furthermore, we present three patients treated at the Department of thoracic surgery at the University medical centre Ljubljana in the last five years. The purpose of this article is to remind medical students, emergency and intensive care physicians, pneumologists, gynaecologists and other medical professionals of this rare disease, which primarily affects young, fertile women. Appropriate recognition and treatment of this disease can markedly lower its recurrence rate.

¹ Katja Bricelj, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

² Asist. Matevž Srpčič, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; matevz.srpcc@kclj.si

UVOD

Katamenialni pnevmotoraks je oblika ponavljajočega se spontanega pnevmotoraksa, ki se pojavlja pri ženskah v rodni dobi in je večinoma povezan z endometriozo, obstaja jo pa tudi drugi mehanizmi nastanka bolezni (1, 2). V literaturi najpogosteje najdemo definicijo, ki pravi, da je to ponavljajoč pnevmotoraks, ki nastopi v obdobju 24 ur pred in 72 ur po nastopu menstruacije (3).

Pnevmotoraks

Pnevmotoraks je nabiranje zraka v pleuralnem prostoru. Posledica je izguba negativnega tlaka v pleuralnem prostoru, kar povzroči delno ali popolno sesedenje pljuč.

Po mehanizmu nastanka pnevmotoraksa delimo v spontane ali pridobljene (travmatski, iatrogeni). Spontani pnevmotoraks ni povezan z nobenim predhodnim dogodkom in se pojavi nenadoma, praviloma pri mlajših bolnikih. Spontani pnevmotoraks je primarni, če nastane pri bolniku s sicer zdravimi pljuči, ali sekundarni, če nastane kot komplikacija bolezni pljuč ali plevre. Pogostost primarnega spontanega pnevmotoraksa povečuje uživanje tobaka, družinska nagnjenost ter Marfanov sindrom (4–6). Pnevmotoraks najverjetneje nastane zaradi razpoka bul (lat. *bullae*) ali bulic (angl. *blebs*) pod plevro (7).

Sekundarni spontani pnevmotoraks lahko povzročijo številne bolezni, najpogosteje kronična obstruktivna pljučna bolezen in cistična fibroza, intersticijske bolezni pljuč, vnetne bolezni (nekrotizirajoče pljučnice, tuberkuloza), bolezni veziva, limfangioleiomiomatoza in maligne bolezni (8). Skupina sekundarnih spontanih pnevmotorakov je veliko bolj nevarna kot primarni spontani pnevmotoraks in ima tudi višjo stopnjo smrtnosti zaradi osnovne bolezni pljuč ter bolnikove zmanjšane dihalne rezerve.

Travmatski pnevmotoraks je pogost zaplet poškodb prsne stene, pljuč ali votlih organov. Lahko je zaprt (posebno nevarna oblika je tenzijski pnevmotoraks) ali odprt.

Iatrogeni pnevmotoraks nastane zaradi diagnostičnega ali terapijskega zdravniškega posredovanja (npr. pri plevralni punkciji, biopsiji pljuč ali plevre, vstavitvi centralnega venskega katetra, mehanski ventilaciji).

Katamenialni pnevmotoraks je redka oblika spontanega, ponavljajočega se pnevmotoraksa, na katerega moramo pomisliti, če se spontani pnevmotoraks pojavi pri ženski v rodni dobi. Povezavo pnevmotoraksa z menstruacijskim ciklom je prvič opisal Maurer s sodelavci leta 1958, Lillington pa ga je leta 1972 poimenoval katamenialni pnevmotoraks, kar v stari grščini pomeni vsakomesečni (9, 10). Katamenialni pnevmotoraks nastane v roku 72 ur po pričetku menstruacije oz. do 24 ur prej, vendar ne nujno vsak mesec. Povprečna starost bolnic s katamenialnim pnevmotoraksom, ki se zdravijo operacijsko, je med 34 in 37 let (3, 11).

Endometrioza

Endometrioza je prisotnost endometrijskih žlez in strome na ektopičnih mestih, torej izven maternične votline. Bolezen se pojavlja le pri bolnicah v rodni dobi ali ob nadomestni hormonski terapiji, saj sta rast in delovanje žlez pod vplivom ženskih spolnih hormonov. Endometrioza najpogosteje prizadene strukture znotraj medenice, redkeje je prisotna v trebuhu, prsnem košu, možganih in koži (12).

Endometrioza prizadene vsako deseto žensko v rodni dobi (navadno med 15. in 49. letom starosti), kar pomeni, da je ocenjeno število na novo odkritih bolnic z endometriozo na svetu približno 176 milijonov na leto (13, 14). Podatkov o številu obolelih z endometriozo v Sloveniji ni. Glede na število prebivalcev je ocenjena prevalenca okoli 50.000. Natančno pojavnost bolezni je v splošni populaciji težko oceniti, saj je za postavitev diagnoze potrebna prepoznavna endometrijskih vključkov s pomočjo laparoskopije oz. laparotomije ter potrditev s histologijo. Bolezen se pojavlja pri 20 do

50 odstotkih neplodnih žensk ter pri 70 do 90 odstotkih bolnic s kroničnimi bolečinami v medenici (15, 16). Genetska predispozicija igra pomembno vlogo pri pojavu obolenosti z endometriozo. Tveganje za razvoj bolezni se za desetkrat poveča pri ženskah, ki imajo prizadeto sorodnico v prvem kolektivu (17).

Torakalna endometrioza

Sindrom torakalne endometrioze se lahko izrazi v katerikoli izmed naslednjih kliničnih slik (1):

- katamenialni pnevmotoraks (70–73 %),
- katamenialni hemotoraks (12–14 %),
- katamenialne hemoptize (7–12 %) ali
- endometrijski noduli pljuč (6 %).

Simptomi in znaki torakalne endometrioze so povezani z menstrualnim ciklom. Najpogostejši simptom je prsna bolečina (90 %). Povprečna starost bolnic je 35 let (1, 18).

Limfangioleiomiomatoza

Pljučna limfangioleiomiomatoza (LAM) je redka bolezen žensk v rodni dobi. Zanj je značilna proliferacija gladkih mišičnih celic v pljučnem intersticiju (19). Čezmerna rast gladkih mišic v bronhiolih, stenah alveolov in limfnih žilah povzroči obstrukcijo malih dihalnih poti. Obstrukcija vodi v nastanek številnih majhnih cist ter zaprtje limfnih žil, zaradi česar se razvije hiloni plevralni izliv. Če subplevralne ciste počijo v plevralni prostor, se pojavi pnevmotoraks. Zelo verjetno je, da ključno vlogo pri napredovanju bolezni igra estrogen, saj se LAM ne pojavlja pred menarho in le izjemoma po vstopu v menopavzo (20).

ETIOLOGIJA KATAMENIALNEGA PNEVMOTORAKSA

Katamenialni pnevmotoraks predstavlja najpogostejšo obliko sindroma torakalne endometrioze (1). Patofiziologija katamenialnega pnevmotoraksa ni povsem znana. O njegovem nastanku poznamo več teorij.

Prva teorija predpostavlja, da je vzrok pnevmotoraksa zasevek endometrijskega tkiva. Ektopična rast sluznice maternice (endometrioza) prizadene približno 10 odstotkov žensk v rodni dobi (13, 14). Ektopični endometrij se v prsni votlini najpogosteje nahaja na visceralni ali parietalni plevri, preponi, v pljučnem tkivu in najredkeje v velikih dihalnih poteh. Endometrijski vključki so veliki od nekaj mikrometrov do enega centimetra, barva nodulov se spreminja iz rjave v vijolično glede na fazo menstrualnega cikla (21). Klinična slika je odvisna od lege vključkov, ki med menstruacijo krvavijo in odmrejo. Če povzročijo vrzeli v visceralni plevri, nastane pnevmotoraks (22). Mehanizem zasevanja endometrijskega tkiva v prsno votlino ni povsem jasen. Meyer v svoji teoriji razlaga pojav ektopičnega endometrijskega tkiva s celomsko metaplazijo, po kateri naj bi se endometrij, mezotel plevre in peritonej razvili iz iste embrionalne zasnove, predlagane pa so tudi teorije limfatične ali hematogene embolizacije endometrijskega tkiva preko ven maternice ter Sampsonova teorija retrogradne menstruacije (23, 24). Po tej teoriji naj bi zaradi refluksa jajcevodov endometrijsko tkivo prehajalo iz maternice vzvratno v peritonealno votlino, nato pa skozi fenestracije v preponi v plevralni prostor (25).

Druga teorija etiologije katamenialnega pnevmotoraksa je prehod zraka skozi prepono. Odsotnost sluzničnega čepa materničnega vratu med menstruacijo skupaj s krčenjem maternice, telesno dejavnostjo ženske ali med spolnim odnosom omogoča vdor zraka iz genitalnega trakta v jajceводе ter skozi peritonealno votlino in skozi prirojene oz. pridobljene fenestracije diafragme v plevralni prostor (1). Ciklična nekroza endometrijskega tkiva v preponi zaradi ciklične hormonske aktivnosti povzroči nastanek pridobljenih fenestracij v preponi (1, 26).

Tretja teorija opisuje povečano verjetnost razpoka bul in mehurčkov pljuč pri

hormonskih spremembah med menstruacijo (22, 27).

Rossi in Goplerud sta v zadnji, četrti teoriji predlagala, da zvišanje ravni serumskih prostaglandinov $F_2\alpha$ med menstruacijo lahko vodi v vazokonstrikcijo in bronhospazem, ki lahko povzroči razpok alveolov in s tem pnevmotoraks (28).

Nobena izmed teorij ne pojasni vseh klinično-patoloških oblik katamenialnega pnevmotoraksa v celoti, zato je vzrok bolezni najverjetneje večfaktorski (29).

EPIDEMIOLOGIJA KATAMENIALNEGA PNEVMOTORAKSA

Čeprav je do nedavnega katamenialni pnevmotoraks veljal za zelo redko bolezen, sodobne ugotovitve nakazujejo, da je tovrstna oblika pnevmotoraksa vzrok približno tretjini vseh pnevmotoraksov žensk, napotenih na zdravljenje pnevmotoraksa z operacijo (29). Zaradi majhnega števila študij in kliničnih primerov obstajajo številne razprave o najboljšem zdravljenju bolnic s tovrstnim pnevmotoraksom.

KLINIČNA SLIKA

Večina simptomov in znakov katamenialnega pnevmotoraksa je nespecifičnih. Pogosti so dispneja, kašelj ter tiščanje v prsnem košu. Na bolezen moramo pomisliti, če ima ženska v rodni dobi ponavljajoče se spontane pnevmotorakse, ki se pojavijo v 24 urah pred začetkom ali v prvih 72 urah menstruacije. Ponavadi se katamenialni pnevmotoraks pojavi na desni strani, opisani pa so tudi primeri pnevmotoraksa levo ali na obeh straneh (29). Razlog za pogostejši pojav pnevmotoraksa na desni je verjetno specifično gibanje tekočin v peritonealni votlini. Kirschner je v svoji študiji ugotovil, da peritonealno kroženje tekočin (gnoja, celičnih agregatov, zraka) poteka iz medenice v desni subdiafragmalni prostor, kar govori v prid difuziji endometriozе iz medenice v desno prepono ter nato v desno prsno votlino (30).

Pri primarnih pnevmotoraksih bolniki tožijo za akutnim oz. subakutnim pojavom enostranske plevritične bolečine, ki jo poslabšajo globoki dihalni gibi in napadi kašlja, olajšata pa jo plitko dihanje in mirovanje. Vodilni simptom je lahko tudi nenadna dispneja, ki jo lahko spremlja dražec kašelj (31). Pri manjšem pnevmotoraksu je lahko edini simptom bolečina, ki navadno mine v enem dnevu, četudi se pnevmotoraks v tem času še ne resorbira. Klinični status se med bolniki s primarnim pnevmotoraksom lahko močno razlikuje. Vitalni znaki so lahko povsem normalni, lahko pa opazimo zmanjšano gibanje prsne stene na prizadeti strani, doneč poklep in slabše oziroma popolnoma neslišno dihanje.

Klinična slika sekundarnih spontanih pnevmotoraksov je bolj izrazita, saj imajo zaradi bolezni pljuč bolniki zmanjšano dihalno rezervo. Dihalna odpoved lahko hitro ogrozi življenje in zahteva takojšnje zdravljenje. Vse pnevmotorakse lahko spremlja plevralni izliv (v 10–20 %), redko pa spontani hemotoraks (do 1 %), ki ponavadi nastane, ko se ob sesedenju pljuč strgajo dobro prekrvljene prirastline med pljuči in parietalno plevro (32). Klinični parametri sicer niso zanesljivi ocenjevalci velikosti pnevmotoraksa (33).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Osnovna preiskava pri sumu na pnevmotoraks je rentgenska slika pljuč. Klinično na bolezen posumimo, vendar z zdravljenjem ne pričnemo, dokler pnevmotoraksa ne potrdimo in ne ocenimo njegove velikosti. Izjema je seveda tenzijski pnevmotoraks, ki je urgentno stanje in pri katerem moramo takoj napraviti razbremenilno plevralno punkcijo.

Velikost pnevmotoraksa lahko ocenimo z več metodami, v praksi pa je najbolj uporabna delitev na majhen in pomemben pnevmotoraks. Merila za majhen pnevmotoraks katerekoli vrste prikazuje tabela 1. Majhne, klinično nepomembne pnevmotorakse namreč lahko le opazujemo.

Preiskava z računalniško tomografijo (CT) za potrditev pnevmotoraksa ni potrebna, pogosto pa jo napravimo, da opredelimo vzrok za pnevmotoraks. Pri primarnem pnevmotoraksu preiskava pokaže normalen pljučni parenhim in včasih dobro vidne bule (več kot 2 cm premera) ali bulice (manj kot 1 cm) v zgornjih delih pljuč. Pri sekundarnem pnevmotoraksu nam CT poleg stopnje prizadetosti parenhima pomaga oceniti, koliko pljuč je prostih in koliko že priraščenih po prejšnjih epizodah. To nam pomaga pri načrtovanju zdravljenja (mesto drenaže ali postavitve vstopnih mest pri videotorakoskopski operaciji pnevmotoraksa).

Posebnosti pri katamenialnem pnevmotoraksu so lahko dobro vidni vključki endometrijskega tkiva oz. vrzeli po nekrozi in resorpciji. Ponavadi so vidni na preponi, lahko pa tudi na plevrah. Če so vrzeli v preponi dovolj velike, se lahko skozi prsni koš pomaknejo trebušni organi, največkrat jetra (33, 35, 36).

Laboratorijske preiskave so nespecifične, pri diagnozi pa lahko pomaga CA-125, ki je pri katamenialnem pnevmotoraksu ob endometriozii povišan (37). Pred dokončno postavitvijo diagnoze katamenialnega pnev-

motoraksa v povprečju preteče 8 mesecev (38).

ZDRAVLJENJE

Spontani pnevmotoraks lahko opazujemo, če je majhen (tabela 1) in če bolniku ne povzroča težav. Osnovni način zdravljenja pnevmotoraksa je torakalna drenaža. Zanj se odločimo:

- pri vseh klinično pomembnih pnevmotoraksih, ne glede na velikost,
- pri vseh pnevmotoraksih, večjih od 20 %, in
- pri vseh majhnih pnevmotoraksih, ki so se med opazovanjem povečali (32).

Uspešnost zdravljenja s torakalno drenažo je odvisna od vzroka pnevmotoraksa. Verjetnost za ponovitev spontanega pnevmotoraksa v prvih dveh letih po diagnozi prikazuje tabela 2.

Zaradi pogostih ponovitev se lahko odločimo za bolj agresivne, a tudi bolj učinkovite metode zdravljenja. Pri primarnem pnevmotoraksu je najbolj učinkovita metoda zdravljenja videotorakoskopska resekcija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS) prizadetih delov pljuč (skoraj vedno je to vrh zgornjih režnjev, včasih apikalni segment spodnjega režnja) in mehanska

Tabela 1. Merila za majhen pnevmotoraks (32).

Merila za majhen pnevmotoraks (glede na rentgenogram pljuč):
manj kot 20 % prsne votline
manj kot 1 cm širok plašč zraka (povprečno ob stranici)
manj kot 3 cm širok plašč v apeksu prsne votline

Tabela 2. Verjetnost za ponovitev spontanega pnevmotoraksa v dveh letih po zdravljenju s torakalno drenažo (32).

	Primarni	Sekundarni
Po 1. pnevmotoraksu	10–15 %	40–50 %
Po 2. pnevmotoraksu	40–50 %	več kot 80 %
Po 3. pnevmotoraksu	90–100 %	100 %

plevrodeza. Skozi tri vstopna mesta vstavimo kamero (ponavadi v rano po drenaži), posteriorno prijemalko in anteriorno endoskopski spenjalnik, s katerim klinasto reseciramo prizadete dele. Ti so pogosto vidni s prostim očesom (bulice ali bule pod visceralno plevro), v histoloških preparatih pa patologi skoraj vedno odkrijejo patološke spremembe v parenhimu. Cardillo in sodelavci so v veliki seriji 432 bolnikov po VATS operaciji pnevmotoraksa našli normalno pljučno tkivo brez tipičnih sprememb le v 6,9 % preparatov, Inderbitzi in sodelavci v 5,1 % primerov ter Jordan in sodelavci v 9 % primerov (39–41). Tipična histološka slika so bule ali bulice in panacinarni emfizem.

Parietalno plevro nato še podrgnemo z grobim inštrumentom, da rahlo zakrva- vi, ranjena plevra pa se nato hitro zraste z visceralno. Bolnike odpustimo večinoma drugi dan po posegu.

Za zdravljenje z operacijo se odločimo pri:

- drugi ponovitvi (tretjem pnevmotoraksu),
- obojestranskem pnevmotoraksu,
- spontanem tenzijskem pnevmotoraksu ali
- prvem pnevmotoraksu pri ljudeh, ki opravljajo izpostavljene poklice (npr. delo na višini).

Bolnike s sekundarnim pnevmotorak- som operiramo le izjemoma, saj se pljučni parenhim zaradi osnovne bolezni slabo celi in lahko s posegom povzročimo več ško- de kot koristi. Resekcija prizadetih pljuč pomaga bolnikom s posameznimi bulami, ki jih lahko reseciramo, pri tistih z difuz- nim emfizemom pa poskusimo preprečiti ponovitve s plevrodezo.

Posebnosti pri diagnostiki in zdravljenju katamenialnega pnevmotoraksa

Če posumimo na katamenialni pnevmoto- raks (torej, če se pojavi v prvih 72 urah men- strualnega cikla ali do 24 ur pred začetkom), je smiselno napraviti CT prsnega koša tudi,

če gre za prvo epizodo spontanega pnevmoto- raksa. Dokončna metoda potrditve in pa tudi najbolj učinkovito zdravljenje je video- torakoskopski pregled pljuč in plevralnega prostora, še posebej prepone. Vse makro- skopsko vidne spremembe moramo odstra- niti (v pljučih to najlažje naredimo s klinasto resekcijo z endoskopskimi spenjalniki) in morebitne vrzeli zašiti ali drugače rekon- struirati. Iščemo endometrijske vključke, ki spreminjajo barvo glede na fazo menstrua- cijskega cikla (t. i. čokoladne ciste pri endo- metriozi). Operiramo, ko se pnevmotoraks pojavi (pri katamenialnem pnevmotoraksu med menstruacijo). Če sumimo na torakal- no endometriozo brez pnevmotoraksa (npr. ob znani endometriozi in značilnih spre- membah na CT prsnega koša), napravimo videotorakoskopijo med menstruacijo, ko endometrijski vključki zaradi cikličnih hor- monskih sprememb krvavijo in odmirajo (2, 11). Pri traheobronhialni endometriozi je prva preiskava bronhoskopija. Majhne endometrijske vključke iz prepone lahko odstranimo laparoskopsko, vendar ima lapa- roskopija številne omejitve, saj dostop na desni strani ovirajo jetra, dostop do poste- riornega dela prepone pa je težaven z obeh strani (42, 43).

Odrta kirurgija

Odrta kirurgija je ob izjemnem napredku endoskopskih metod le še redko uporablje- na. Standardno torakotomijo uporabimo predvsem po večih predhodno neuspešnih zdravljenjih ter za resekcijo večjih prizadetih površin (2). Bagan je predlagal vstavljanje poliglaktinske mrežice za zaprtje morebit- nih vrzeli v preponi po resekciji (11). Šte- vilne difuzne vrzeli lahko zdravimo z vstavi- tvijo umetne mrežice na celotno hemidia- fragmo, s čimer istočasno zapremo površi- no prepone ter povzročimo, da se pljuča pri- rastejo na prepono.

Histerektomija z obojestransko salpin- gooforektomijo predstavlja dokončno ozdravitev endometrioze, vendar pride v po-

štev le ob neuspešnih preostalih metodah zdravljenja ter pri ženskah, ki ne želijo več zanositi.

Hormonsko zdravljenje

Hormonsko zdravljenje zavira ciklično delovanje endometrija in s tem zaustavi mesečno krvavitev. Uporabljajo se predvsem oralni kontraceptivi, progestativi, danazol, agonisti gonadotropin-sproščujočega hormona, vendar pa doslej ni bila izvedena nobena študija, ki bi pokazala prednost določene učinkovine. Kljub uspešnosti hormonskega zdravljenja pri uporabi le-tega prihaja do ponovitev katamenialnega pnevmotoraksa v več kot 50 odstotkih, ne glede na uporabljenno učinkovino (1). Najboljše rezultate zato dosega kombinacija kirurškega in hormonskega zdravljenja.

IZIDI ZDRAVLJENJA

Stopnja recidivov bolezni ob uvedbi hormonske terapije je visoka – približno 50-odstotna (29). Alifano s sodelavci opisuje 32-odstotno stopnjo ponovitev bolezni po VATS operaciji pnevmotoraksa pri bolnicah s katamenialnim pnevmotoraksom v primerjavi s 5 odstotki recidivov pri kirurško zdravljenih bolnikih z neendometriožno obliko bolezni. Stopnja ponovitev se lahko bistveno zmanjša ob uvedbi ustrezne plevrodeze kot dela operacije. Najbolj učinkovito je kombinirano hormonsko in operativno zdravljenje (29).

KLINIČNI PRIMERI

Z retrospektivnim pregledom dokumentacije obravnavanih bolnic na Oddelku za torakalno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani opisujemo klinične primere treh bolnic, obravnavanih zaradi katamenialnega pnevmotoraksa v zadnjih petih letih.

Primer 1

28-letna bolnica je bila v petih mesecih trikrat obravnavana zaradi ponavljajočega se

spontanega pnevmotoraksa desno. Dotlej je bila zdrava in brez znanih pridobljenih bolezni pljuč, kadila je 20 cigaret dnevno ter jemala oralno hormonsko kontracepcijo.

Prvič se zaradi majhnega asimptomatskega pnevmotoraksa za zdravljenje nismo odločili. Priporočili smo opustitev kajenja. Čez štiri mesece smo jo zaradi ponovitve spontanega pnevmotoraksa sprejeli ter ji vstavili torakalni dren. Pljuča so se v treh dneh zacelila, na kontroli teden dni po odpuštu so bila pljuča razpeta.

25 dni po zadnjem odpustu je bila še tretjič sprejeta zaradi delnega (30 %) pnevmotoraksa. Po bolj natančni anamnezi smo ugotovili, da se je pnevmotoraks vsakič pojavil drugi dan menstruacije. CT preiskava ni pokazala značilnih endometrijskih vključkov. Napravili smo videotorakoskopsko resekcijo emfizematskih bul ter mehansko plevrodezo. Histološki pregled je pokazal značilne spremembe kot pri primarnem pnevmotoraksu (bulice in panacinarni emfizem), endometrijskega tkiva pa ne. Napotili smo jo h ginekologu, ki ji je predpisal oralno hormonsko kontracepcijo. Bolnica je 31 mesecev po zadnjem zdravljenju brez težav.

Primer 2

29-letna bolnica, ki se zdravi zaradi Hashimotovega tiroiditisa in endometrioze (histološko dokazane ob operaciji dimeljske kile), je bila sprejeta zaradi delnega pnevmotoraksa desno med menstruacijo. Leto dni prej je imela med menstruacijo bolečine v prsih, ki so teden dni po koncu menstruacije spontano izzvenele. CT slikanje prsnega koša je pokazalo potencialno endometriožno žarišče v parietalni plevri. Napravili smo videotorakoskopsko ekscizijo sprememb v pljučih in na preponi ter mehansko plevrodezo. Histološki pregled je pokazal granulomsko vnetje v spodnjem režnju pljuč s sarkoidno reakcijo, endometrioze pa niso našli v nobenem od vzorcev. Ginekologi so ji predpisali oralno hormonsko

kontracepcijo. 18 mesecev po zadnjem zdravljenju je brez težav.

Primer 3

31-letna bolnica je bila pri nas najprej dvakrat zdravljena s torakalno drenažo zaradi spontanih pnevmotoraksov desno, ki sta se pojavila prvi dan menstruacijskega cikla. Pri tretji ponovitvi smo napravili videotorakoskopsko resekcijo emfizematskih bul ter mehansko plevrodezo. Histološki pregled je pokazal iregularno intersticijsko fibrozo in panacinarni emfizem ter značilne spremembe kot pri primarnem pnevmotoraksu (bulice in panacinarni emfizem), endometrijskega tkiva pa ne. Napotili smo jo h ginekologu, ki ji je predpisal oralno hormonsko kontracepcijo. Kljub operaciji se je po dveh mesecih pnevmotoraks ponovil četrtič, vendar tokrat ni bil povezan z nastopom menstruacije. Zaradi majhnega asimptomatskega pnevmotoraksa smo se odločili za opazovanje. Bolnica 19 mesecev po zadnjem zdravljenju ostaja brez težav.

ZAKLJUČEK

Katamenialni pnevmotoraks je redka, vendar še vedno premalokrat prepoznana bolezen, zaradi katere zbolijo predvsem ženske med 30. in 40. letom. Visok porast pojavnosti bolezni v zadnjem desetletju je mogoče pripisati vse večji prepoznavnosti bolezni med zdravniki.

Nanj moramo pomisliti pri ponovitvah spontanih pnevmotoraksov pri ženskah, ki se pojavljajo skladno s pričetkom menstruacije, še posebej, če se pojavijo na desni. Velikokrat imajo bolnice že ugotovljeno endometriozo, lahko pa je pnevmotoraks prva pojavna oblika torakalne endometrioze. Ključna je ginekološka anamneza ter določitev faze menstruacijskega cikla. Ta kompleksna skupina bolnic zahteva multidisciplinarni pristop pulmologov, ginekologov in torakalnih kirurgov. Tudi po zaključenem zdravljenju je potrebno skrbno ginekološko spremljanje bolnic vse do vstopa v menopavzo.

LITERATURA

1. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med.* 1996; 100: 164–70.
2. Alifano M, Roth T, Broet SC, et al. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest.* 2003; 124: 1004–8.
3. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1048–53.
4. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest.* 1987; 92: 1009–12.
5. Chiu HT, Garcia CK. Familial spontaneous pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12 (4): 268–72.
6. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, et al. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg.* 1984; 37: 500–4.
7. Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration.* 2011; 82: 219–24.
8. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med.* 2000; 342: 868–74.
9. Maurer ER, Schaal JA, Mendez FL Jr. Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm. *J Am Med Assoc.* 1958; 168 (15): 2013–4.
10. Lillington GA, Mitchell SP, Wood GA. Catamenial pneumothorax. *JAMA.* 1972; 219: 1328–32.
11. Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, et al. Catamenial pneumothorax: Retrospective study of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 378–81.
12. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997; 24: 411.
13. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009; 16 (4): 335–46.
14. Adamson GD, Kennedy SH, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometr.* 2010; 2 (1): 3–6.
15. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med.* 1991; 36 (7): 513–5.
16. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994; 2 (1): 43–7.
17. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 1955: 11–22.
18. Channabasavaiah AD, Joseph JV. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89 (3): 183–8.
19. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al. Lymphangioliomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1183.
20. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol.* 1975; 79: 348.
21. Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, et al. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (2): 761–9.
22. van Schil PE, Vercauteren SR, Vermeire PA, et al. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 585–6.
23. Meyer R. Zur Frage der heterotropen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in die Ovarien. *Virch Arch Path Anat Phys.* 1924; 250: 595–610.
24. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1759–69.
25. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14: 422–69.
26. Kirschner PA. Catamenial pneumothorax: a unifying concept. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 1644.
27. Nwosu EC, Yasmin SA, Barnet. Catamenial pneumothorax. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20 (5): 547–8.
28. Rossi NP, Goplerud CP. Recurrent catamenial pneumothorax. *Arch Surg.* 1974; 109: 173–6.
29. Alifano M. Catamenial pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16: 381–6.
30. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am.* 1998; 8: 449–72.
31. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen N, et al. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J.* 2006; 28: 637–50.

32. Štupnik T. Torakalna punkcija in torakalna drenaža: učbenik za zdravnike in medicinske sestre. Ljubljana: samozaložba; 2013.
33. Henry A, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax*. 2003; 58 (2): 39–52.
34. Pryshchepau M, Gossot D, Magdeleinat P. Unusual presentation of catamenial pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37 (5): 1221.
35. Ciriaco P, Negri G, Libretti L, et al. Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 8 (3): 349–52.
36. Visouli AN, Darwiche K, Mpakas A, et al. Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2012; 4 (1): 17–31.
37. Bagan P, Berna P, Assouad J, et al. Value of cancer antigen 125 for diagnosis of pleural endometriosis in females with recurrent pneumothorax. *Eur Respir J*. 2008; 31 (1): 140–2.
38. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C, eds. *Nezhat's video-assisted and robotic-assisted laparoscopy and hysteroscopy* [internet]. 4th ed. Cambridge University Press (NY); c2014 [citirano 2014 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://books.google.si/books?id=81DF6Hil-nkC&lpg=PA261&dq=catamenial%20pneumothorax%208%20months&hl=sl&pg=PA261#v=onepage&q&f=true>
39. Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, et al. Videothoroscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 357–62.
40. Inderbitzi RG, Leiser A, Furrer M, et al. Three years' experience in video-assisted thoracic surgery (VATS) for spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 1410–5.
41. Jordan KG, Kwong JS, Flint J, et al. Surgically treated pneumothorax. Radiologic and pathologic findings. *Chest*. 1997; 111: 280–5.
42. Nezhat C, Main J, Paka C, et al. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. *JSLs*. 2014; 18 (3).
43. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril*. 2002; 77: 288–96.

Jošt Kokalj¹

Pilonidalni sinus

Pilonidal Sinus

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pilonidalni sinus, patogeneza, zdravljenje

Pilonidalni sinus je bolezen, ki tipično prizadene mlade odrasle. Zdravljenje bolezni je težavno, saj je kljub različnim pristopom ponovitev bolezni zelo pogosta, kar pomeni slabšo kakovost življenja sicer zdravih in aktivnih mlajših posameznikov. Članek se osredotoča predvsem na predstavitev bolezni, njeno epidemiologijo, etiologijo in patogenezo, klinične znake in na osnovne pristope k zdravljenju, tako kirurške kot nekirurške.

ABSTRACT

KEY WORDS: pilonidal sinus, pathogenesis, treatment

Pilonidal sinus is a disease which typically affects young adults. The treatment of the disease is difficult; despite the numerous approaches the recurrence rate is high, which leads to a worse quality of life among healthy and active young individuals. The paper highlights the basic characteristics of the disease, its epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical presentation, and basic approaches to surgical and non-surgical treatment.

¹ Jošt Kokalj, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jost.kokalj@gmail.com

UVOD

Pilonidalni sinus, znan tudi kot pilonidalna bolezen ali pilonidalna cista, je pogost problem, pri katerem gre za vnetje v podkožju, največkrat trtice in/ali križnice. Prvi je bolezen opisal Herbert Mayo leta 1833 (1). Bolezen prizadene predvsem mlade, sicer zdrave odrasle (2). Opisanih je bilo mnogo kirurških načinov zdravljenja, vendar je to težavno in število ponovitev veliko, kar pomeni slabšo kakovost življenja mladih v najbolj produktivni dobi (3).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca bolezni je v splošni populaciji ocenjena na 26 na 100.000 oseb, medtem ko je incidenca med mlajšimi moškimi precej višja, in sicer 1,1 % (4, 5). Moški spol prizadene 3–4-krat pogosteje kot ženski (6). Večinoma se pojavi pri beli rasi, redkejša je pri temnopoltih in praktično ne obstaja pri azijski rasi, kar je povezano z različnimi značilnostmi rasti las/dlak med rasami (6, 7). Navadno se pojavi v poznih najstniških letih, začne upadati po 25. letu in se redko pojavi po 45. letu starosti (6, 8).

PATOGENEZA IN ETIOLOGIJA

Izraz pilonidalni izhaja iz latinskih besed za las (lat. *pilus*) in gnezdo (lat. *nidus*) ter bi v dobesednem prevodu pomenil »gnezdo las« (6). Glede nastanka pilonidalnega sinusa je znanih več teorij. Kongenitalna teorija govori o motenem združevanju v embriju s posledičnim ujetjem lasnih foliklov v področju trtice (9). Novejša teorija govori v prid pridobljenega stanja zaradi prodiranja dlake skozi kožo (10). To teorijo podpira več dejavnikov, kot so prisotnost dlak v primarnem kanalu, pogostost ponovitev po eksciziji in pojav pilonidalnih sinusov drugje po telesu (11–13). Tretja teorija pa zagovarja nastanek pilonidalnega sinusa kot posledico travme oz. lokalnega draženja z vnosom lasnih foliklov v podkožje (4).

Danes najbolj sprejeta je teorija o pridobljenem stanju. Starost 18–30 let, moš-

ki spol, poraščenost, toge dlake, sedeči način življenja, debelost in slaba higiena so dejavniki tveganja za pojav pilonidalnega sinusa (14, 15). Bolezen je povzročena z invazijo dlak v kožo na področju največkrat trtice in/ali križnice, kar povzroči reakcijo tkiva na tujek in pogosto vodi v nastanek abscesne votline, napolnjene z dlakami (3). Histološka analiza pokaže prisotnost celic velikank kot odgovor na tujek in kronično granulacijsko tkivo, ki obdaja abscesno votlino in sinusni kanal (12).

Jamice v interglutealni črti (angl. *mid-line pits*) so neobhodno potrebne za nastanek pilonidalnega sinusa in predstavljajo lasne folikle, ki so okuženi ali vneti (16). Spolni hormoni, ki se pričnejo proizvajati v puberteti, dodatno vplivajo na lasne folikle in spremljajoče lojne žleze, kar sovпада z zgodnejšim nastankom pilonidalnega sinusa, še posebej pri ženskem spolu, kjer puberteta nastopi prej kot pri moških (11, 17, 18). Nastali folikulitis in posledično edem zapreta odprtino folikla (3). Konice dlak se prerinejo v votline zaradi gibanja ritnic (učinek svedra), kar naredi učinek vakuumu (3). Odstranitev dlak v obratni smeri ni mogoča zaradi zavojev/kaveljčkov na dlaki (3). V votlini se kopiči keratin, kar povzroči nabreknjenje folikla in sčasoma tvorbo epitelizirane cevi (3). Ta cev se lahko predre v spodaj ležeče podkožno maščevje, naredi se absces. Le-ta se drenira nazaj na površino kože skozi nastali primarni sinusni kanal, lahko pa se drenira tudi skozi sekundarne kanale, ki po navadi nastanejo izven srednje linije (2, 3).

V večini primerov je pilonidalni sinus popolnoma benigna bolezen, obstaja pa izjemno redka preobrazba v ploščatocelični karcinom, ki lahko sledi ponavljajoči se pilonidalni bolezni in/ali kronični okužbi rane (19, 20). Kljub redki pojavnosti mora kirurg/ zdravnik pomisliti na možnost maligne preobrazbe (19).

KLINIČNA SLIKA

Pilonidalni sinus je lahko v začetku asimptomatski (21). Ko bolezen postane simptomatska, se kaže kot vročina, mrzlica, bolečina, oteklina in občasni izcedek ali krvavitev iz sinusne votline (3). Včasih je lahko naključno odkrit kot neboleča oteklina med tuširanjem ali kot tipične odprtine na trtici/križnici pri zdravniškem pregledu (21). Bolezen se lahko kaže kot akutni pilonidalni absces, kronična pilonidalna bolezen ali kot kompleksna/ponavljajoča se pilonidalna bolezen (22). Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na absces zadnjika (anusa), fistularno bolezen zadnjika, *hidradenitis suppurativa*, furunkel ali aktinomikozo (23).

Akutni pilonidalni absces s formiranjem sinusnega kanala

Bolniki sprva opazijo naraščajoče neugodje, nastanek oteklina in bolečine (21). Pri pregledu lahko opazimo fluktuirajočo oteklino s povrhnjim celulitisom izven sred-

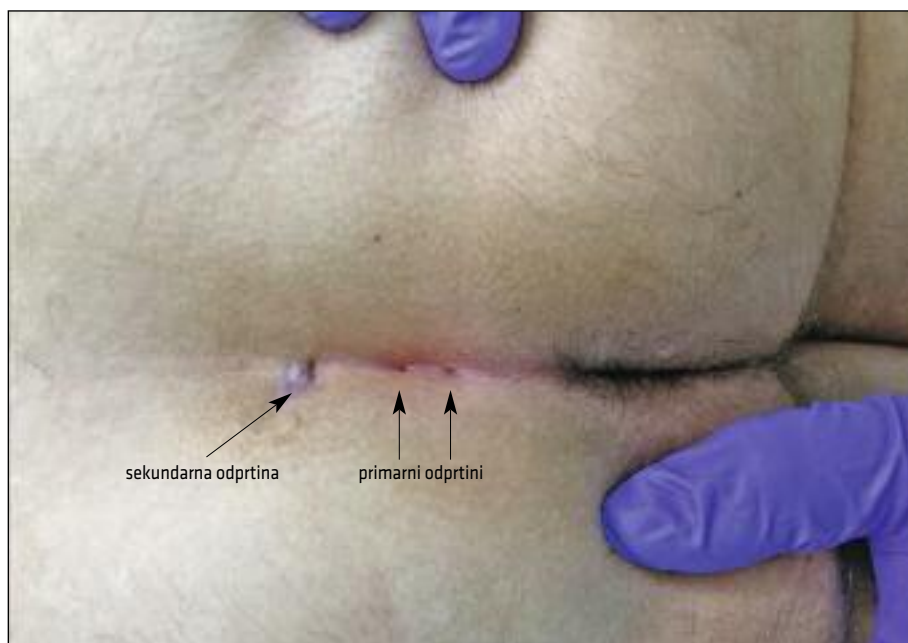
nje linije, v srednji liniji na področju trtice/križnice pa primarne fistulne odprtine (slika 1) (21).

Kronična pilonidalna bolezen s kompleksno mrežo kanalov

Pri bolnikih sta prisotna kronična bolečina in izcedek, ki lahko trajata tudi že več let (4). Pri pregledu lahko vidimo enega ali več sinusov, iz katerih izhajajo šopi dlak ali drugi deli odmrlega tkiva (21).

Kompleksna/ponavljajoča se pilonidalna bolezen s kompleksno mrežo kanalov

Kompleksna/ponavljajoča se pilonidalna bolezen s kompleksno mrežo kanalov nastane kot posledica ponavljajoče se bolezni, vnetja sosednjih lasnih foliklov in vdora dlak ali drugega materiala v pooperativno rano (21). Taka oblika bolezni potrebuje agresivnejši kirurški pristop s široko ekscizijo in kritjem vrzeli z režnjem, pri katerem pa je možnost zapletov večja (3).



Slika 1. Pilonidalni sinus z dvema primarnima in eno sekundarno odprtino.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje pilonidalnega sinusa je odvisno od klinične slike in je lahko zelo različno. Glede na določene parametre (enostavnost, razmerje med ceno in učinkovitostjo, minimalna pooperativna bolečina, stopnja ponovitve itd.) se lahko odločimo za neoperativno ali operativno zdravljenje (2). Med neoperativnimi pristopi se je kot preventivno in terapevtsko pokazalo britje oz. depilacija predela križnice/trtice, možna in uspešna pa je tudi laserska odstranitev dlak tega predela (8, 24).

Operativno zdravljenje

Navkljub številnim opisanim kirurškim tehnikam nobena ni prevzela popolnega primata. Operativni posegi segajo od preproste incizije z drenažo, ekscizije in celjenja »*per secundam intentionem*«, ekscizije s primarnim zapiranjem vse do široke ekscizije z rekonstruktivnimi posegi (25).

Incizija z drenažo

Gre za preprosto metodo, kjer se napravi vzdolžna incizija abscesa v srednji liniji (25). Odprtina mora biti zadosti velika, da se lahko iz votline odstrani mrtvo in okuženo tkivo, kar izboljša stopnjo celjenja (21). Ta metoda je največkrat uporabljena za akutne situacije, kjer je potrebno hitro olajšanje bolečine (25). Stopnja ponovitve je velika (25).

Ekscizija s celjenjem »*per secundam intentionem*« ali ekscizija s primarnim zapiranjem

Ekscizija je metoda, ki se praviloma uporablja pri kronični oz. ponavljajoči se bolezni in obsega izrez kože in podkožnega tkiva za popolno odstranitev bolezni (25). Rane se lahko pustijo odprte, da se celijo »*per secundam intentionem*« in na ta način tudi dobro drenirajo in granulirajo (slika 2–7), lahko pa se jih tudi primarno zapre (26). Tehnika s sekundarnim celjenjem sicer zahteva daljši čas celjenja, vendar je število ponovitev

manjše, v primerjavi s primarnim zapiranjem, kjer je čas celjenja krajši, vrnitev na delo hitrejša, vendar ponovitev bolezni pogostejša (25, 27–29).

Marsupializacija

Marsupializacija pomeni, da po eksciziji sinusa in izpraznitvi gnoja ter izpiranju rane robove rane zašijemo na presakralno fascijo, tako da ostane odprtina in tako na nek način umetno izvodilo, ki omogoča, da se rana ne zapre in tekočina lahko še naprej izteka (30).

Široka ekscizija z rekonstruktivnimi posegi

Gre za tehnike plastične kirurgije s kritjem vrzeli z režnjem in izravnavo tega predela, kar v teoriji zmanjša nabiranje dlak in mehansko draženje ter na ta način zmanjša možnost za ponovitev bolezni (4, 14). Sem spadajo režnji V-Y, romboidna ekscizija in Limbergov reženj, Karydakisov reženj, metoda po Bascom II, Z-plastika, mišično-kožni reženj velike glutealne mišice (2, 31–33). Vsi omenjeni posegi so opravljeni v splošni anesteziji in zahtevajo vsaj en teden trajajoče bolnišnično zdravljenje (21).

Eksperimentalna zdravljenja

Med eksperimentalna zdravljenja sodijo (2, 21, 34–37):

- Aplikacija fenola: To je zaprta tehnika v lokalni anesteziji, kjer se vbrizga fenol v sinusni kanal, kar povzroči sklerozacijo kanala in postopno zaprtje. Poseg je dolgotrajen, treba ga je večkrat ponavljati in ima veliko stopnjo ponovitve bolezni, poleg tega pa naj bi povzročal hudo vnetje in bolečino.
- Plazma, bogata s trombociti: Plazma vsebuje številne rastne dejavnike, ki sodelujejo pri celjenju rane, dokazan je bil krajši čas celjenja, pri bolnikih, ki so jim po operativni terapiji v rano vnesli plazmo s trombociti, v primerjavi s tistimi, kjer je niso.

- Zdravljenje z vakuumom (angl. *vacuum assisted closure*, V. A. C.) so raziskovali pri bolnikih z velikimi pooperativnimi rana-

mi in ugotovili, da zmanjša čas bolnišničnega zdravljenja, potrebo po dodatnih posegih in daje zadovoljive kozmetične rezultate.



Slika 2. Vstavitev sonde iz primarne odprtine skozi sinusni kanal in sekundarno odprtino.



Slika 3. Odprtje sinusnega kanala.



Slika 4. Ekscizija sinusnega kanala.



Slika 5. Prikaz druge primarne odprtine s sondo, ki se odpira v sinusni kanal.



Slika 6. Popolna ekscizija kože in podkožja skupaj s sinusnim kanalom in obema primarnima ter sekundarno odprtino.



Slika 7. Končni rezultat ekscizije, ki se bo celila »per secundam intentionem«.

ZAKLJUČKI

Pilonidalni sinus je kompleksna in težavna bolezen, tako za kirurga kot za bolnika, ki poleg nelagodja velikokrat doživlja tudi sram. Na voljo je veliko kirurških in nekirurških načinov zdravljenja, vendar je ponovitev bolezni kljub vsemu precej velika. Način zdravljenja je treba prilagoditi bolezni in na ta način bolnikom zagotoviti čim

krajše zdravljenje, najkrajše možno bolnišnično zdravljenje in odsotnost z dela ter čim manjše neugodje.

ZAHVALA

Za pomoč in nasvete pri pripravi članka se najlepše zahvaljujem kirurginji Yasmin Marianni Hunt, dr. med., iz Kirurškega sanatorija Rožna dolina.

LITERATURA

1. Mayo OH. Observations on injuries and diseases of the rectum. London: Burgess and Hill; 1833.
2. Khanna A, Rombeau JL. Pilonidal disease. Clin Colon Rectal Surg. 2011; 24 (1): 46–53.
3. Bendewald FP, Cima RR. Pilonidal disease. Clin Colon Rectal Surg. 2007; 20 (2): 86–95.
4. Søndena K, Andersen E, Nesvik I, et al. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. Int J Colorectal Dis. 1995; 10 (1): 39–42.
5. Dwight R, Maloy J. Pilonidal sinus; experience with 449 cases. N Engl J Med. 1953; 249 (23): 926–30.
6. Da Silva JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. Dis Colon Rectum. 2000; 43 (8): 1146–56.
7. Allen-Mersh TG. Pilonidal sinus: finding the right track for treatment. Br J Surg. 1990; 77 (2): 123–32.
8. Hull TL, Wu J. Pilonidal disease. Surg Clin North Am. 2002; 82 (6): 1169–85.
9. Hodges RM. Pilonidal sinus. Bost Med Surg J. 1880; 103: 485–6.
10. Patey DH. A reappraisal of the acquired theory of sacrococcygeal pilonidal sinus and an assessment of its influence on surgical practice. Br J Surg. 1969; 56 (6): 463–6.
11. Raffman RA. A re-evaluation of the pathogenesis of pilonidal sinus. Ann Surg. 1959; 150: 895–903.
12. Rubio C, Feito M, Martin MA, et al. Interdigital pilonidal sinus in the foot. Clin Exp Dermatol. 2008; 33 (5): 656–7.
13. Sengul I, Sengul D, Mocan G. Axillary pilonidal sinus: A case report. N Am J Med Sci. 2009; 1 (6): 316–8.
14. Karydakis GE. New approach to the problem of pilonidal sinus. Lancet. 1973; 2 (7843): 1414–5.
15. Bascom J. Pilonidal sinus. Curr Pract Surg. 1994; 6: 175–80.
16. Bascom J. Pilonidal disease: origin from follicles of hairs and results of follicle removal as treatment. Surgery. 1980; 87 (5): 567–72.
17. Price ML, Griffiths WA. Normal body hair – a review. Clin Exp Dermatol. 1985; 10 (2): 87–97.
18. Franckowiak JJ, Jackman RJ. The etiology of pilonidal sinus. Dis Colon Rectum. 1962; 5 (1): 28–36.
19. Shahram B, Mohammadi AA, Hooman R, et al. Unusual presentation of squamous cell carcinoma on long-standing sacrococcygeal pilonidal sinus. Iran J Med Sci. 2009; 34 (2): 149–51.
20. Barton S, Mirza M, Fielding J. A case of subcutaneous myxopapillary ependymoma presenting as a pilonidal sinus. Surgeon. 2004; 2 (5): 292–3.
21. Miller D, Harding K. Pilonidal sinus disease [internet]. 2003 [citirano 2015 Jan 5]. Dosegljivo na: <http://www.worldwidewounds.com/2003/december/Miller/Pilonidal-Sinus.html>
22. Lagares Garcia JA, Vrees M. Pilonidal disease. In: Sands LR, Sands DR, eds. Ambulatory colorectal surgery. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009. p. 217–24.
23. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. In: Norton JA, ed. Essential practice of surgery: basic science and clinical evidence. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 281–324.

24. Ghnnam WM, Hafez DM. Laser hair removal as adjunct to surgery for pilonidal sinus: our initial experience. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011; 4 (3): 192–5.
25. Varnalidis I, Ioannidis O, Paraskevas G, et al. Pilonidal sinus: a comparative study of treatment methods. *J Med Life.* 2014; 7 (1): 27–30.
26. Armstrong JH, Barcia PJ. Pilonidal sinus disease. The conservative approach. *Arch Surg.* 1994; 129 (9): 914–7.
27. Miocinović M, Horzić M, Bunoza D. The treatment of pilonidal disease of the sacrococcygeal region by the method of limited excision and open wound healing. *Acta Med Croatica.* 2000; 54 (1): 27–31.
28. Hunt YM. Pilonidalni sinus. In: Komadina R, ed. *Zbornik predavanj 3. kongresa Združenja kirurgov Slovenije*; 2002 May 22–25; Portorož, Slovenija. Ljubljana (Slovenija): Lek; c2002. p. 216.
29. Serour F, Somekh E, Krutman B, et al. Excision with primary closure and suction drainage for pilonidal sinus in adolescent patients. *Pediatr Surg Int.* 2002; 18 (2–3): 159–61.
30. Bascom JU. Repeat pilonidal operations. *Am J Surg.* 1987; 154 (1): 118–22.
31. Ghimire B, Singh Y. Limberg flap closure for pilonidal sinus disease. *J Inst Med.* 2014; 36 (1): 112–4.
32. Karydakís GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Aust N Z J Surg.* 1992; 62 (5): 385–9.
33. Bascom J, Bascom T. Utility of the cleft lift procedure in refractory pilonidal disease. *Am J Surg.* 2007; 193 (5): 606–9.
34. Stansby G, Grotorex R. Phenol treatment of pilonidal sinuses of the natal cleft. *Br J Surg.* 1989; 76 (7): 729–30.
35. Spyridakis M, Christodoulidis G, Chatzitheofilou C, et al. The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results. *World J Surg.* 2009; 33 (8): 1764–9.
36. McGuinness JG, Winter DC, O'Connell PR. Vacuum-assisted closure of a complex pilonidal sinus. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46 (2): 274–6.
37. Lynch JB, Laing AJ, Regan PJ. Vacuum-assisted closure therapy: a new treatment option for recurrent pilonidal sinus disease. Report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47 (6): 929–32.

Prispelo 10. 2. 2015

Anja Tomašević¹, Andrej Kastelic²

Programi zmanjševanja škode pri osebah, ki uporabljajo psihoaktivne snovi

Harm Reduction Programs for People Who Use Psychoactive Substances

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zmanjševanje škode, prepovedane droge, alkohol, tobak, predoziranje, s krvjo prenosljive bolezni

Programi zmanjševanja škode, povzročene zaradi uporabe prepovedanih psihoaktivnih snovi, so eden izmed štirih osnovnih konceptov strategije boja proti uporabi prepovedanih drog. Strategijo sestavljajo preprečevanje uporabe, zdravljenje in obravnavo oseb, ki uporabljajo psihoaktivne snovi, programi zmanjševanja škode in zmanjševanje ponudbe prepovedanih drog. Že izraz zmanjševanje škode nam pove, da gre za ukrepe, s katerimi poskušamo zmanjšati škodo, nastalo zaradi uporabe psihoaktivnih snovi, ob tem pa posameznika ne zgolj motiviramo za abstinenco. Programi zmanjševanja škode sprejemajo idejo, da obstajajo ljudje, ki uporabljajo psihoaktivne snovi, in jim je treba omogočiti, da so škodljive posledice te uporabe čim manjše. S tem ni mišljeno zgolj zmanjševanje škode za posameznika, ampak zmanjševanje socialne, ekonomske in zdravstvene škode tudi v širših skupinah. Pri injicirajočih uporabnikih prepovedanih drog se programi osredotočajo predvsem na zmanjševanje škode, ki jo povzročajo okužbe z virusi, ki so prenosljivi s krvjo, in predoziranje. Čeprav so bili prvi programi usmerjeni predvsem na škodo, nastalo z uporabo prepovedanih drog, se je koncept zaradi uspešnosti razširil tudi na druga področja, kot je npr. tvegana uporaba alkohola in kajenje tobaka. V Sloveniji igrajo pomembno vlogo pri zmanjševanju škode nevladne organizacije, kot so DrogArt, društvo Stigma, Sviti in Žarek, pa tudi vsi programi javne zdravstvene mreže, kot so Centri za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog in Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog Psihiatrične klinike Ljubljana, ki izvajajo zdravljenje in zmanjševanje škode na področju prepovedanih drog in alkohola.

ABSTRACT

KEY WORDS: harm reduction, illicit drugs, alcohol, tobacco, overdose, blood-borne diseases

Harm reduction programs are one of the four main strategies of fight against the use of illicit psychoactive substances which consists of prevention, treatment, harm reduction and supply reduction. The expression harm reduction means that the main objective is

¹ Anja Tomašević, dr. med., Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; anja.tomasevic@gmail.com

² Dr. Andrej Kastelic, dr. med., Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; andrej.kastelic@psih-klinika.si

to reduce harms caused by drug use without forcing the idea of abstinence. A part of the harm reduction concept is to accept the fact that there are people who take drugs and therefore we should try and make the use of drugs as harmless as possible. Importantly, harm reduction programs do not benefit individual drug users alone, but provide economic and health harm reduction to wider communities and society in general. With injecting drug users, harm reduction focuses mainly on reducing harm caused by blood-borne infections and overdose. The success of harm reduction programs has led to the spread of the concept beyond illicit drug use in order to tackle similar issues in other domains like alcohol and tobacco use. In Slovenia, programs of harm reduction are organized by non-profit organizations like DrogArt, Association for Harm Reduction Stigma, Svit, Žarek etc., but also by the national programs of public health network such as the Centers for the Prevention and Treatment of Drug Addiction and the Center for Treatment of Drug Addiction at the University Psychiatric Hospital Ljubljana. They organize a line of treatment and harm reduction programs for drug and alcohol users.

UVOD

Odvisnost od psihoaktivnih snovi (PAS) je kompleksna motnja, ki potrebuje celostno obravnavo tako telesne kot duševne in socialne komponente. Pri zdravljenju odvisnosti tako ni pomembno le reševanje na videz osnovnega problema uporabe PAS, ampak je potrebna tudi sprememba življenjskega sloga uporabnika. Koncept zdravljenja odvisnosti od PAS je najlažje razumeti, če vemo, da gre za kronično bolezen, katere uspešnost zdravljenja je primerljiva z ostalimi kroničnimi boleznimi. Ena tretjina uporabnikov z ustreznim zdravljenjem uspešno zazdravi svojo odvisnost, se pravi vzdržuje abstinenco, druga tretjina ima občasne ponovne izbruhe bolezni, t. i. relapse ponovnega jemanja PAS, zadnja tretjina pa ima zaradi svoje kronične bolezni težave vse življenje. Obravnava tako obsega tudi programe zmanjševanja škode, ki poskušajo zmanjševati škodo, nastalo z uporabo prepovedanih drog, tako za uporabnike same kot za širšo družbo.

ZGODOVINA PROGRAMOV ZMANJŠEVANJA ŠKODE

Zgodovina programov zmanjševanja škode sega v 20. leta prejšnjega stoletja, ko je

v Veliki Britaniji takratna komisija za odvisnost od heroina in morfija zdravnikom dovolila, da so uporabnikom opioidov predpisovali heroin in morfij v želji, da bi jim na ta način omogočili živeti kar se da običajno življenje, navkljub redni uporabi opioidov (1). Prve programe zmanjševanja škode, kot jih poznamo danes, pa so oblikovali približno 60 let kasneje, v času pojava epidemije okužb z virusom HIV med injicirajočimi uporabniki drog (IUD) v večjih mestih v Evropi (2). Strah pred nadaljnjim širjenjem okužbe med IUD, ki so si pogosto delili pribor za injiciranje, je bil povod za idejo o organizaciji urejenih in vodenih programov razdeljevanja sterilnega injekcijskega pribora, t. i. programov zamenjave igel in brizgalk (angl. *Needle and Syringe Program*, NSP) med IUD (2). Sam koncept menjav pribora za injiciranje ni bil nov, saj so podobni programi na lokalni ravni po vsem svetu obstajali že prej, vendar v teh primerih ni šlo za formalno organizirane programe (1). Prva država, ki je uspešno organizirala NSP in ki danes velja za prvi program zmanjševanja škode na svetu, je bila Nizozemska leta 1984 (3, 4). Kmalu po tem se je koncept NSP razširil po celotni Evropi in do leta 1990 so podobne progra-

me aktivno izvajali že v 14 državah (5). Pomembno je bilo tudi dejstvo, da se je NSP začelo vključevati v dolgoročne nacionalne programe boja proti prepovedanim drogam in financirati na državni ravni (6–8). Približno desetletje kasneje je NSP v svoje strategije boja proti prepovedanim drogam začela vključevati tudi Evropska unija (EU) (1).

PREPREČEVANJE OKUŽB

Zmanjševanje škode se na področju boja z nalezljivimi boleznimi med IUD osredotoča predvsem na preprečevanje okužb z virusom HIV, virusom hepatitisa B (HBV) in hepatitisa C (HCV), ki se prenašajo neposredno z okuženo krvjo ali s krvjo okuženimi predmeti, ter okužbe s tuberkulozo in spolno prenosljivimi boleznimi, kot sta npr. sifilis in gonoreja (9).

Za visok odstotek okuženosti z virusi, ki so prenosljivi s krvjo, kot so HIV, HBV in HCV, je v veliki meri krivo tvegano vedenje populacije IUD, ki pogosto souporablja pribor za injiciranje prepovedanih drog, kot so injekcijske igle, brizgalke, vata, voda in žlice, in ima nezaščitene spolne odnose (9).

HBV-okužbe lahko uspešno preprečujemo s cepljenjem še ne okuženih uporabnikov ter na ta način preprečimo razvoj in nadaljnje širjenje bolezni (10). Najbolj učinkoviti načini zmanjševanja škode prenosa okužb med IUD so programi, ki se osredotočajo na zmanjševanje tveganega vedenja injiciranja prepovedanih drog, kot so substitucijski/nadomestni programi predpisovanja opioidnih agonistov in programi, ki omogočajo injiciranje prepovedanih drog v čim bolj sterilnih pogojih, kot sta NSP in program varnih/čistih sob za injiciranje (11). Poleg sterilnega pribora je za preprečevanje okužb pomembno tudi razdeljevanje brezplačnih kondomov, ki predstavlja zaščito tako za same uporabnike prepovedanih drog kot njihove partnerje (2).

Virus človeške imunske pomanjkljivosti in sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti

Prevalenca okužbe z virusom HIV v Evropi se med posameznimi državami močno razlikuje, prav tako se številke razlikujejo znotraj samih držav, med posameznimi mesti in pokrajinami (9). Leta 2009 je bilo evropsko povprečje 5 % HIV-okužb kot posledica uporabe prepovedanih drog, z zelo visokim odstotkom v nekaterih državah, kot je npr. Litva (65 %), in manj kot 1 % na Nizozemskem (12). V večini držav je trend novih HIV-okužb v upadu, v 26 evropskih državah je celo za 40 % manj novih okužb (13). Vseeno pa se znotraj posameznih skupin IUD pojavljajo trendi naraščanja okužb, še posebej znotraj skupine posameznikov, mlajših od 25 let. Variacije trendov prevalence glede na starost so lahko posledica zgostitve okužb pri starejših, kjer je večina ljudi z večjim tveganjem že okužena. Prav tako je tveganje višje pri mlajših IUD, ker se pri njih praviloma pojavlja bolj tvegano vedenje uporabe prepovedanih drog (9). Poleg mladih uporabnikov spadajo med bolj ogrožene skupine IUD tudi ženske, zaporniki in uporabniki, ki živijo v ruralnih območjih, kjer imajo slabše pogoje za manj tvegano uporabo prepovedanih drog in slabši dostop do programov zmanjševanja škode (14).

Virus hepatitisa C

Prevalenca okužbe s HCV v EU je višja in bolj enakomerno razporejena med državami članicami kot prevalenca HIV. Odstotek odvisnih od prepovedanih drog, okuženih s HCV, se giblje med 40 in 90 %, tudi v državah, kjer je stopnja okuženih s HIV zelo nizka (9). Kljub temu da so programi zmanjševanja škode uspešen način preprečevanja okužb, je za uspešno zniževanje incidence HCV potrebna ustrezna kombinacija NSP in substitucijskih programov. Ob ustrezni pokritosti je incidenca HCV za približno tretjino nižja, kot če se izvaja zgolj eden od prej

omenjenih programov. Pri IUD, kjer je oskrba s programi zmanjševanja škode zgolj delna ali nepopolna, pa je incidenca HCV enaka kot pri uporabnikih, ki niso deležni nobenih programov zmanjševanja škode (15).

Program zamenjave igel

V letu 2009 so NSP izvajali v 77 državah po svetu, od tega v 31 evropskih državah (16). Princip programa je precej preprost – IUD omogoča dostop do sterilnih brizgalk in igel pa tudi do drugega pribora za injiciranje, izobraževanja o pomembnosti pravilne uporabe sterilnega materiala in pravilnega ravnanja z odpadnim materialom za zaščito samih uporabnikov in njihove okolice (17).

NSP poteka v posebej za to specializiranih dnevnih centrih, lekarnah, preko avtomatov, izvaja se tudi v zaporih. NSP je pomembna komponenta terenskega dela programov zmanjševanja škode, kjer terenski delavci IUD omogočajo dostop do sterilnega pribora v njihovem okolišu, ob tem pa tudi dostop do informacij, informativnih gradiv, delavnic, brezplačnih kondomov in stik z drugimi IUD (17). Prav izobraževanje IUD o tveganjih, povezanih z injiciranjem, in o nalezljivih boleznih je ena izmed glavnih prednosti specializiranih programov za zmanjševanje škode. IUD se z izobraževanjem spodbuja, da se raje kot za injiciranje odločajo za druge metode vnosa drog v telo, ker so te metode zdravju manj škodljive, prav tako pa predstavljajo manjše tveganje za okužbo in predoziranje (17). Ob pomanjkanju tovrstnih programov ostaja velik delež IUD populacije skrit, s tem pa je večje tveganje za epidemije s krvjo prenosljivih bolezni tako za njih kot za splošno populacijo (17). Za preprečevanje tovrstnih epidemij oziroma za zmanjševanje obsega le-teh je po predvidevanjih Skupnega programa Organizacije združenih narodov za HIV/AIDS (angl. *Joint United Nations Program on HIV/AIDS*, UNAIDS) treba preko NSP doseči 60–70 % IUD z ustreznim izobraževanjem

in okoli 20 % IUD z redno zalogo sterilnih brizg in igel (18).

Varne sobe

Zelo podobne NSP so t. i. varne sobe, kjer IUD lahko varno vbrizgavajo ali kako drugače uporabljajo prepovedane droge, ki jih prinesejo sami, v čistih pogojih s sterilnim priborom in pod nadzorom zdravstvenega osebja, ki tem osebam lahko svetuje o varnem vbrizgavanju. V varnih sobah je IUD na voljo osebje, ki je izurjeno v temeljnih postopkih oživljanja in zna ustrezno ravnati v primerih predoziranja (19). Poleg manjšega števila smrti zaradi predoziranja je pri teh uporabnikih manjše tudi število sprejemov v bolnišnico kot pri IUD, ki si droge injicirajo izven varnih sob (20). Pogosto so varne sobe pridružene drugim nizkopražnim programom, kot so NSP, dnevni centri itd. Zaradi dejstva, da je posedovanje in uporaba prepovedanih drog kaznivo dejanje v večini držav, so te sobe veliko manj razširjene kot NSP (2).

Metadonski in drugi nadomestni programi

Prvi opioidni nadomestni programi so uporabljali metadon, ki je še vedno najbolj razširjena terapija izbora nadomestnih zdravil (21). V nadomestnih programih predpisujejo opioidne agoniste in delne agoniste, ki imajo podobne lastnosti kot opiodi, od katerih so uporabniki odvisni, z namenom preprečevanja odtegnitvenega sindroma in zmanjševanja želje po uporabi prepovedanih drog. Metadon se za potrebe obravnave odvisnih uporabnikov opioidnih drog v Sloveniji predpisuje le v obliki raztopine na naročilnico in le v pooblaščenih ustanovah ter se ga v te namene ne sme predpisovati na recept, prav tako ne v obliki tablet. Izdaja se v raztopini, razredčeni z gostim sokom, za katero tudi uporabniki vedo, da ni primerna za i. v. uporabo (22). Poleg metadona se za nadomestno zdravlilo uporablja tudi buprenorfin, buprenorfin

v kombinaciji z naloksonom (4:1; Suboxon®) in počasi sproščajoči morfin (Substol®).

Zdravljenje s nadomestnimi zdravili lahko po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije poteka v obliki (22):

- kratkotrajne detoksikacije (stabilizacije in zmanjševanja odmerka v enem mesecu),
- dolgotrajne detoksikacije (več kot en mesec),
- kratkotrajnega vzdrževalnega programa (stabilno predpisovanje odmerkov v času do 6 mesecev) ali
- dolgotrajnega vzdrževalnega programa (več kot 6 mesecev).

Programi zdravljenja z nadomestnimi zdravili vključno z metadonom so tako lahko eden od načinov zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog kot tudi ena od strategij programov zmanjševanja škode (21). Tako nekateri bolniki, zdravljeni v teh programih, vzpostavijo abstinenco od nepredpisanih PAS, za nekatere pa so »le« programi zmanjševanja škode z namenom zmanjšanja pogostnosti uporabe in/ali injiciranja PAS. Na ta način se zmanjšajo tveganja, povezana z injiciranjem drog, prav tako pa ti programi uspešno zmanjšujejo škodo zaradi predoziranja s prepovedanimi drogami (9, 23). Z zmanjševanjem potrebe po injiciranju prepovedanih drog se zmanjšuje tudi kriminalno vedenje (22).

Antagonisti opioidnih receptorjev se po svojem delovanju delijo na nevtralne antagoniste in inverzne agoniste. Inverzni agonisti za razliko od nevtralnih antagonistov poleg zaviranja opioidnih receptorjev zmanjšujejo tudi bazalno signalizacijo opioidnih receptorjev, ki je pri ljudeh, ki so odvisni od opioidov, višja, kot pri ljudeh, ki niso odvisni od opioidov (24, 25). Nevarnost nenadnega znižanja bazalnega delovanja opioidnih receptorjev je lahko sprožitev odtegnitvenega sindroma pri odvisnikih od opioidov. Med inverzne agoniste spada tudi nalokson, ki je najpogosteje uporabljen opioidni antagonist (26).

PREDOZIRANJE

Smrtnost med IUD je do 13-krat višja kot med njihovimi vrstniki, ki drog ne jemljejo, od tega je za kar 30 % smrti krivo predoziranje s prepovedanimi drogami (27). Dejavnikov tveganja za predoziranje je veliko. Injiciranje je najbolj tvegana oblika uživanja prepovedanih drog, ker zaobide varnostni mehanizem primarnega metabolizma v jetrih, ki bi lahko preprečil nevarne koncentracije drog v krvi. Veliko IUD sočasno zlorablja tudi druge droge, predvsem nevarna je souporaba drugih depresorjev centralnega živčevja, kot so benzodiazepini in alkohol. Tedensko naj bi 41 % IUD souporabljal benzodiazepine, alkohol pa naj bi souporabljal okoli 60 % IUD. Večina IUD souporablja več kot samo eno PAS, odstotek souporabe alkohola je denimo najvišji, kar 83 %, pri IUD, ki redno uporabljajo benzodiazepine (23, 28).

Predožiranje je lahko posledica zaužitja prevelike količine droge, namenoma ali zaradi slabe presoje, zaradi čistosti prepovedanih drog na trgu (izraz čistost se nanaša na koncentracijo PAS v prepovedanih drogah – bolj je izdelek čist, višja je koncentracija PAS glede na ostale primesi) ali znižane tolerance uporabnikov opioidnih receptorjev na PAS, do katere pride ob abstinenci.

Nadomestni programi

Nadomestni program je, kot že omenjeno, eden od programov zmanjševanja škode predožiranja, po drugi strani pa lahko tudi sama nadomestna terapija, predvsem na začetku uvajanja terapije, predstavlja tveganje za predožiranje, saj za nekatere uporabnike substitucijski program pogosto predstavlja le začasno nadomestilo heroina (23, 29). Metadon ima daljši čas delovanja in predvsem pri osebah z okvarjeno jetrno funkcijo predstavlja še dodatno nevarnost za predožiranje (24–26). Prav tako nevarna je lahko nenadna izključitev iz metadonskega programa oziroma kratkotrajni detoksikacijski

metadonski programi, kjer so IUD po zaključnem programu odpušteni brez nadaljnega ustreznega zdravljenja. Ogroženi so tudi IUD, ki so bili pred kratkim izpuščeni iz zapora, kjer so imeli otežen dostop do drog (23).

Težava pri nadomestnih programih se pojavlja v vzpostavljanju ravnovesja med organizacijo programa, ki je privlačen za uporabnike, in programom, ki se drži vseh varnostnih ukrepov za preprečevanje zlorabe samega zdravila (30). To ravnovesje je še posebej pomembno prvih nekaj tednov zdravljenja, ko je verjetnost za predoziranje najvišja, ker je takrat verjetnost za uporabnikov nenaden izstop iz programa najvišja (19). Vsekakor je eden od namenov substitucijskih programov zmanjševanje smrti, povzročenih z opiodi, vendar ne na račun povišanja smrti, povzročenih z metadonom. V Italiji je tako prepoved prejemanja odmerkov metadona, ki jih uporabniki lahko vzamejo domov, povzročila velik upad udeležencev programa in povišano smrtnost med njimi v naslednjih treh letih (31). Ravno obratno pa se je zgodilo v Hamburgu, kjer je večja ohlapnost pravil glede odmerkov metadona za domov pripomogla k povišanju števila smrti zaradi metadona in manj zaradi opiodov (32).

Antagonisti opiatov

V nekaterih evropskih državah obstajajo programi razdeljevanja naloksona med odvisnike (angl. *peer naloxone distribution*, PND), ki IUD oskrbujejo z naloksonom in jih poučujejo o ustreznem ravnanju ter uporabi antagonistov v primeru predoziranja z opiodi (19).

Sistem za zgodnje opozarjanje na pojav novih psihoaktivnih snovi

Sistem za zgodnje opozarjanje na pojav novih psihoaktivnih snovi temelji na izmenjavi informacij med Europolom in Evropskim centrom za spremljanje drog in zas-

vojenosti (angl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA) na področju prepovedanih drog. S pomočjo tega sistema je možen hiter prenos informacij in zbiranje podatkov (33):

- ko se na trgu pojavijo nove droge,
- kadar so že znanim drogam primešane škodljive snovi,
- kadar so na voljo dozirne enote (kapsule, tablete itd.) z nenavadno visokimi koncentracijami aktivnih spojin in
- ob pojavu zlorabe zdravil ali zdravilnih učinkovin, če se ta pojavi med posebnimi populacijami.

V Sloveniji lahko večina zdravstvenih ustanov prejema navedene informacije preko Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ).

ALKOHOL

Z uspehom programov zmanjševanja škode na področju prepovedanih drog so se podobni programi začeli uporabljati tudi na področjih drugih odvisnosti, kot so odvisnost od alkohola, tobaka, marihuane in »novih psihoaktivnih drog« (2). Znotraj EU se spiye največ alkohola na svetu (34). Uživanje alkohola povezujemo z velikim številom bolezenskih stanj, kot so rakava obolenja, jetrna ciroza, poškodbe, srčno-žilne bolezni. Ocenjuje se, da naj bi bilo pitje alkohola odgovorno za 7,4 % vseh poškodb in prežgodnjih smrti v EU (34). Negativne posledice pitja alkohola se ne odražajo zgolj na zdravju posameznika, ampak tudi na njegovem socialnem in ekonomskem položaju ter so močno povezane z dejavniki načina uživanja alkohola, kot so: količina alkohola, zaužitega v določenem času, vzorci pitja (npr. občasno, redno pitje) in družbeni kontekst (npr. kraj, družba, priložnost) (35). Manj tvegano je pitje, ki najverjetneje ne bo imelo negativnih posledic na posameznikovo zdravje, kljub dolgoletnemu uživanju. Za moške je meja 7–14 enot tedensko ali do 5 enot ob enkratni priložnosti in za ženske do 7 enot alkohola tedensko in do 3 enote

ob enkratni priložnosti. Ena enota predstavlja 10 g čistega alkohola oz. 1 dcl vina/2,5 dcl piva/0,3 dcl žgane pijače/2 dcl sadjevca (36). Leta 2003 je bila izmerljiva denarna škoda v EU kot posledica zlorabe alkohola ocenjena na 125 milijard evrov, od tega 59 milijard zaradi zmanjšanje produktivnosti kot posledice odsotnosti z delovnega mesta, brezposelnosti in prezgodnje smrti (34). Programi zmanjševanja škode na področju uživanja alkohola so v veliki meri združeni s programi preventive in zdravljenja, kot so: nadzor oglaševanja alkoholnih pijač, omejevanje in nadzor dostopnosti alkoholnih pijač, nadzor na področju prometne varnosti, omejevanje dostopnosti alkohola z davki in višjimi cenami, izobraževanje ljudi o škodljivi rabi alkohola ter omogočanje dostopa do zdravljenja alkoholizma in bolezenskih stanj, povezanih z zlorabo alkohola (37).

Prilagoditve okolja, kjer se streže alkohol

Samo okolje, kjer se streže alkohol, lahko vpliva na število izbruhov nasilja in poškodb kot posledice prekomernega uživanja alkohola. Dejavniki tveganja za višji nivo nasilja so majhno število sedišč, glasna glasba, previsoka koncentracija ljudi v prostoru in ponudba, ki je omejena zgolj na prodajo pijače, ne pa hrane (38–40).

Prometna varnost

Za najboljše metode zmanjševanja škode v prometu zaradi alkohola so se izkazale omejitve dovoljenih vrednosti alkohola v krvi v prometu in nadzor le-teh z naključnimi testi alkohola v krvi. Uspešne so tudi strožje omejitve oziroma obvezna abstinenca za mlade in profesionalne voznike (41). V Sloveniji in v večini držav EU je zakonsko dovoljena koncentracija 0,50 g alkohola na kilogram krvi ali do vključno 0,24 mg alkohola v litru izdihanega zraka, pod pogojem, da tudi pri nižji koncentraciji alkohola ne kažejo znakov motenj v vedenju, katerih posledica je lahko nezanesljivo ravnanje

v cestnem prometu (42, 43). Za vse vozniške, pri katerih je bila ugotovljena previsoka raven alkohola v krvi, sledijo stroge kazni, vključno z odvzemom vozniškega dovoljenja. Eden od pogojev za ponovno pridobitev vozniškega dovoljenja je lahko tudi obvezno obiskovanje psihosocialnih delavnic ali zdravljenje (40).

TOBAK

Kajenje je letno v EU odgovorno za približno 730.000 smrti, od tega jih je 80.000 povzročenih s pasivnim kajenjem (44). Uporaba tobaka je povezana z več različnimi vrstami raka, srčno-žilnimi boleznimi, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in emfizemom ter s prezgodnjimi rojstvi pri materah kadilkah (45).

V programih zmanjševanja škode na področju tobačnih izdelkov se moramo osredotočiti tako na kadilce kot tudi nekadilce, ki so izpostavljeni tobačnemu dimu. Čeprav odvisnost od tobaka povzroča nikotin, so zdravju bolj škodljivi stranski produkti kajenja, ki jih najdemo v tobačnem dimu (npr. fini delci, karcinogene snovi, ogljikov monoksid). Zaradi hitrega načina vstopa nikotina skozi pljuča v krvni obtok in v možgane je kajenje cigaret oblika uživanja tobaka, ki povzroča največ odvisnosti (46).

Prepovedi kajenja na javnih mestih

Izpostavljenost nekadilcev tobačnemu dimu iz prižgane cigarete oziroma izdihanemu dimu kadilca imenujemo pasivno kajenje, ki prav tako kot kajenje samo povzroča višje tveganje za prej omenjene bolezni. Pasivno kajenje predstavlja še posebej veliko tveganje za ljudi, ki so zaradi svojega poklica oziroma delovnega mesta tobačnemu dimu izpostavljeni redno in dolgo časa, to so predvsem ljudje, zaposleni v gostinstvu. Prepoved kajenja v javnih prostorih, kot so restavracije, bari, nočni klubi, pisarne, šole in bolnišnice, je ena najbolj razširjenih oblik zmanjševanja škode zaradi uporabe

tobačnih izdelkov (47). Poleg zmanjševanja količine pasivnega kajenja in njegovih negativnih posledic je prepoved kajenja učinkovita tudi na področju zmanjševanja količine pokajenih cigaret pri kadilcih oziroma pomaga ljudem prenehati kaditi, ker se s prepovedmi omeji število priložnosti za kajenje, prav tako pa je uspešna na področju denormalizacije kajenja (47).

Cigarete z znižano možnostjo vžiga

V EU je več kot 30.000 požarov letno povzročenih s prižganimi cigaretami in cigaretnimi ogorki, od tega več kot 1.000 s smrtnim izidom (48). Številko takih požarov lahko občutno znižamo s t. i. cigaretami, ki imajo znižano možnost vžiga (angl. *reduced ignition propensity cigarettes*, RIP cigarete). Načinov za doseganje nižje možnosti vžiga je več – od nižje gostote tobaka, manjše poroznosti tobačnega papirja in manjšega obsega same cigarete do zmanjševanja števila dodatkov za lažje gorenje, daljšanja dolžine filtra in modernejših papirnatih travkov znotraj same cigarete, ki upočasnjujejo gorenje cigarete (49, 50). Na Finskem so s takimi ukrepi uspeli zmanjšati število s kajenjem povezanih požarov za 43 % (48).

Tobačni izdelki, ki se ne kadijo

Tobak za žvečenje, njuhanje, snus (tj. vrečke tobaka s Švedske za oralno uporabo, ki jih uporabnik 30 minut drži v ustih brez žvečenja, po navadi za spodnjo ustnico) in drugi tobačni izdelki, ki se ne kadijo (angl. *smokeless tobacco products*, SLT), zaradi odsotnosti dima niso nevarni za respiratorni sistem in ne za okolico, ker ne povzročajo požarov in pasivnega kajenja (47). Posebnost švedskega snusa je nizka vsebnost nitrozamina, ki je zaradi posebnega postopka pridelave veliko nižja od vsebnosti pri podobnih SLT-izdelkih po svetu (47). Epidemiološke študije nakazujejo, da naj bi bile pozitivne posledice menjave kajenja za uporabo SLT z nizko vsebnostjo nitrozami-

na na uporabnikovo zdravje skoraj enakovredne popolnemu prenehanju uporabe tobačnih izdelkov (51). Švedi so med letoma 1976 in 2002 znižali število moških kadilcev s 40 na 15 %, od tega je 30 % bivših kadilcev uporabljalo snus med odvajanjem od kajenja (52). V zadnjih 13 letih je uporaba tobaka med švedskimi moškimi ostala približno enaka (okoli 40 %) vendar je število kadilcev padlo s 23 na 14 %, narasla pa je uporaba snusa z 22 na 30 % (53). Posledično imajo švedski moški najnižjo stopnjo raka pljuč med vsemi primerljivimi razvitimi narodi. Za razliko od večine žvečljivih tobačnih izdelkov snus ne viša incidence oralnih rakov, prav tako nima pomembnejšega vpliva na pojavnost raka želodca. Čeprav so dokazali, da nikotin v snusu negativno vpliva na srčno-žilni sistem posameznika, pa je njegov vpliv vseeno manjši od negativnega vpliva, ki ga ima kajenje, tako da je med švedskimi moškimi moč videti izboljšanje tudi na področju srčno-žilnega zdravja (54). Glavni problem SLT-izdelkov je v slabi dostopnosti, ker je v veliko državah prepovedana prodaja takšnih izdelkov (54).

Farmacevtski nikotinski izdelki

Farmacevtski nikotinski izdelki delujejo na iste nikotinske receptorje kot nikotin, ki ga najdemo v drugih tobačnih izdelkih, s to razliko, da so ti izdelki oblikovani tako, da je njihovo sproščanje nikotina veliko počasnejše kot pri kajenju. Namen teh izdelkov je predvsem ohranjanje plazemskega nivoja nikotina, ki preprečuje pojavljanje znakov odtegnitvenega sindroma pomanjkanja nikotina pri kadilcih. Kljub dobri dostopnosti farmacevtski nikotinski izdelki zato niso zelo priljubljeni med kadilci kot alternativna kajenju. Izdelki so narejeni tako, da je možnost zlorabe minimalna. Pojavljajo se v obliki žvečil, obližev, sprejev in inhalatorjev (47). Na našem trgu so nikotinske žvečilke v obliki preparatov z 2 ali 4 mg vsebnostjo nikotina (Nicorette® Freshfruit

in Nicorette® Freshmint) in transdermalni obliži s 15 in 25 mg nikotina, ki se sprošča 16 ur (Nicorette® Invisipatch).

Elektronska cigareta

Med novjšimi tobačnimi izdelki na trgu je elektronska cigareta. Gre za elektronsko napravo za uživanje nikotina v obliki cigarete, ki omogoča inhaliranje nikotinskih hlapov. Sam način zauživanja naj bi spominjal na kajenje klasične cigarete, vendar brez gorenja in dima (55). Jedro elektronske cigarete je baterijska ogrevalna naprava, ki s segrevanjem ustvarja hlape mešanice kemikalij, ki vsebujejo arome ter nikotin, in nosilce, kot je propilenglikol (56).

Kljub temu da je bila na začetku zaradi odsotnosti gorenja in dima oglaševana kot manj škodljiva alternativa kajenju, se je izkazalo, da mešanice, ki vsebujejo nikotin in so glavna sestavina elektronske cigarete, lahko vplivajo na morfolgijo celic pljuč in vplivajo na njihovo viabilnost. Prav tako aerosoli elektronske cigarete pri testih na miškah in na celičnih kulturah pljučnih celic vplivajo na porast oksidativnega stresa in vnetnih parametrov (57).

PROGRAMI ZMANJŠEVANJA ŠKODE V SLOVENIJI

Na področju boja proti prepovedanim drogim imamo v Sloveniji mrežo 18 Centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog (CPZOPD) in Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog (CZOPD) Psihiatrične klinike Ljubljana. V CPZOPD delujejo ekipe z zdravnikom specialistom družinske/splošne medicine, s psihiatrom, psihologom in z diplomirano oz. srednjo medicinsko sestro. Dejavnosti obsegajo svetovanje tako za uporabnike prepovedanih drog kot za njihove svojce, individualno, skupinsko in družinsko terapijo, priprave na bolnišnično obravnavo, pomoč pri ponovnem vključevanju v družbo, povezovanje s terapevtskimi skupnostimi in skupinami za samopomoč, sodelovanje z osta-

limi zdravstvenimi in socialnimi službami, ambulantno detoksikacijo in substitucijske/nadomestne programe (57). V CZOPD Psihiatrične klinike Ljubljana je poleg zgoraj naštetih dejavnosti možna tudi bolnišnična obravnavo, ki traja 14 tednov, in sicer 6 tednov na oddelku za detoksikacijo in 8 tednov na oddelku za intenzivno podaljšano zdravljenje. Obravnavo v teh centrih je namenjena vsem, ki imajo težave z uživanjem drog. Za vključitev v programe CPZOPD ali CZOPD naročanje poteka preko telefona ali osebno, uporabnik pa potrebuje za vsak pregled zgolj zdravstveno kartico z veljavnim osnovnim in dopolnilnim zdravstvenim zavarovanjem. Poleg teh centrov igrajo na področju programov zmanjševanja škode pomembno vlogo tudi programi, ki jih izvajajo nevladne organizacije (59).

DrogArt

Združenje DrogArt je neprofitna organizacija, ustanovljena leta 1999. Posveča se predvsem izvajanju programov zmanjševanja škodljivih posledic nedovoljenih drog, predvsem t. i. plesnih drog, kot so amfetamini, kokain in ekstazi ter druge nove PAS, pa tudi alkohola med mladimi. Združenje deluje na področju informiranja in svetovanja glede zmanjševanja škode, izobraževanja v obliki predavanj in delavnic, prav tako pa izvajajo tudi terensko delo (59). Njihov prvi projekt Dance Smart iz leta 2000 je bil namenjen zmanjševanju škode zaradi jemanja plesnih drog med mladimi. S pomočjo prostovoljcev, ki so jih izobrazili o tveganjih, povezanih z uporabo PAS, so delili informacije med obiskovalci plesnih prireditev v Sloveniji. Namen je bil mlade naučiti tudi osnov prve pomoči, da bi lahko ustrezno ukrepali v primeru, da bi prišlo do neželenih učinkov pri njih ali njihovih prijateljih (60).

Primer aktivnosti zmanjševanja škode je tudi terensko razdeljevanje lističev za nazalno uporabo kokaina, katerih namen je zmanjševanje števila prenosov HIV, HBV in HCV zaradi deljene uporabe pribora za

uživanje kokaina – po navadi so to bankovci, slamice, tulci in podobno (61).

Prenos dobre prakse iz Italije predstavlja projekt Overnight Taxi, ki mladim med 16. in 30. letom omogoča subvencionirane taksi prevoze zvečer, ko ni razpoložljivega javnega prevoza ali pa so povezave manj pogoste. Glavni cilj projekta je zmanjševanje števila prometnih nesreč kot posledic pitja alkohola (61). Med obiskovalci zabav delijo tudi brezplačne kondome, ker je ob uporabi drog in alkohola večja verjetnost tveganih spolnih odnosov (60).

Poleg tega, da delujejo neposredno v stiku z uporabniki, sodelujejo tudi s policijo pri odkrivanju novih drog na trgu. Združenje omogoča uporabnikom, da kupljeno drogo prinesejo na brezplačno anonimno testiranje, podatke analize pa v primeru odkritja atipičnih sestavin posredujejo tudi nacionalnemu forenzičnemu laboratoriju. Prav tako izobražujejo tudi zdravstveno osebje o specifičnih zdravstvenih zapletih, ki se lahko pojavijo ob uporabi določenih drog, kot je npr. pojav možganskega edema ob zaužitju ekstazija (61).

Društvo Stigma

Društvo Stigma izvaja programe zmanjševanja škode zaradi nedovoljenih drog. Formalno je bilo ustanovljeno leta 2003 in je naslednik istoimenskega društva, ki je bilo ustanovljeno že leta 1991 (62). Ciljna skupina društva so predvsem tisti uporabniki, ki droge injicirajo. Dejavnosti, ki jih izvaja društvo so dnevni centri, terensko delo, NSP v dnevni centrih in zaporih ter brezplačno svetovanje.

Dnevni center je program, ki se izvaja na dveh lokacijah v Ljubljani, in je varen prostor, ki uporabnikom drog omogoča medsebojno druženje ter stik s tam zaposlenimi strokovnimi delavci. V večini so to socialni delavci z dolgoletnimi izkušnjami na področju pomoči uporabnikom drog, pa tudi zaposleni, ki imajo osebne izkušnje z uporabo drog ali okužbo s hepatitisom.

Namen dnevnega centra je zmanjševanje izolacije in socialne izključenosti uporabnikov, prav tako strokovni delavci uporabnikom nudijo pomoč pri urejanju socialnega, zdravstvenega in drugih statusov ter sodelujejo pri reševanju stanovanjske in zaposlitvene problematike uporabnikov v sodelovanju z Zavodom RS za zaposlovanje. Uporabnikom posredujejo informacije tudi o drugih programih na področju drog, nudijo možnosti spremstva in nujnih telefonskih klicev, uporabo računalnika, uporabnikom pa so na voljo tudi okrepčila v obliki kave in soka (62).

Društvo ima tudi ekipo, ki vsaj enkrat tedensko opravlja terensko delo na znanih zbirališčih uporabnikov drog v devetih občinah v osrednjeslovenski regiji (v Ljubljani, Novem mestu, Kranju, na Jesenicah, v Trbovljah, Kamniku, Kočevju, Pivki in Postojni). Ekipa uporabnikom nudi razne informativne in preventivne materiale, pa tudi svetovanje. Tako v dnevni centrih kot na terenu poteka tudi program zamenjave igel, ki uporabnikom omogoča prost dostop do brezplačnega sterilnega pribora za injiciranje drog in varno vračilo uporabljenega materiala (62).

Programe zamenjave igel izvajajo tudi v slovenskih zaporih. Leta 2009 je bilo v slovenskih zaporih zaprtih 1.209 oseb, ki so imele težave zaradi uživanja nedovoljenih drog, od tega jih je imelo 66 % izkušnje z drogami že pred nastopom kazni, 34 % pa jih je droge prvič poskusilo v zaporu. Eden od razlogov, zakaj se zaporniki poslužujejo tvegane uporabe prepovedanih drog, kot je injiciranje, je majhna količina drog, ki je na voljo, po injiciranju pa je učinek droge največji. Poleg omejenih količin drog je omejena tudi količina sterilnega pribora, kar poveča souporabo pribora in širjenje s krvjo prenosljivih virusov. Program so delavci Stigme začeli s svetovanjem in z informiranjem obsojencev in obsojenk leta 2000 v Zavodu za prestopanje kazni zapora (ZPKZ) Ljubljana in Ig, kasneje pa so dejavnost

razširili še na ZPKZ Dob. Sam pilotski projekt zamenjave sterilnega pribora za injiciranje drog v slovenskih zaporih so začeli izvajati leta 2009 (62).

Izvajajo tudi svetovanje v zvezi z nedovoljenimi drogami in okužbo s HIV/aids preko telefona, osebno in po elektronski pošti. Svetovanje obsega pomoč pri socialnih in zdravstvenih težavah kot posledicah odvisnosti, razlago farmakologije drog in njihovih učinkov, dejavnike tveganja in posledice uživanja drog, službe pomoči, varnejšo spolnost, preventivo okužb itd. Svetovanje ni na voljo zgolj samim uporabnikom, ampak tudi njihovim staršem, partnerjem, sorodnikom in ljudem, ki so v stiski zaradi tveganega spolnega vedenja (62).

ZAKLJUČEK

Programi zmanjševanja škode so se iz koncepta načina boja proti uporabi prepove-

danih drog spremenili v uporabno orodje vsakdanjega preprečevanja škodljivih posledic zlorabe PAS, od tobaka in alkohola do prepovedanih drog. Kljub temu da se na prvi pogled zdi, da se programi osredotočajo zgolj na uporabnika samega, pa v resnici segajo pozitivne posledice družbeno veliko širše. S pomočjo programov zmanjševanja škode se razbremenjuje zdravstveni sistem, zmanjšuje se kriminaliteta, ustvarja se okolje, ki je uporabniku in ostalim okoli njega prijaznejše in varnejše. Glede na dobre rezultate na področju prepovedanih drog in uspešni širitvi na druga področja ostajajo programi zmanjševanja škode pomemben del strategije promocije zdravja in zmanjševanja negativnih posledic uporabe drog na zdravje, zmanjšuje se število kaznivih dejanj kot posledic uporabe PAS, programi pa so tudi stroškovno učinkoviti.

LITERATURA

1. Rhodes T, Hedrich D. Harm reduction and the mainstream. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 19–33.
2. Cook C, Bridge J, Stimson GV. The diffusion of harm reduction in Europe and beyond. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 37–58.
3. Buning EC, Van Brussel GH, Van Santen G. The 'methadone by bus' project in Amsterdam. *Br J Addict*. 1990; 85 (10): 1247–50.
4. Stimson GV. Harm reduction – coming of age: a local movement with global impact. *Int J Drug Policy*. 2007; 18 (2): 67–9.
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual report 2009: the state of the drugs problem in Europe. Publications Office of the European Union; 2009.
6. Michels II, Stöver H, Gerlach R. Substitution treatment for opiate addicts in Germany. *Harm Reduct J*. 2007; 4: 5.
7. Stimson GV. AIDS and injecting drug use in the United Kingdom, 1987–1993: the policy response and the prevention of the epidemic. *Soc Sci Med*. 1995; 41 (5): 699–716.
8. Bergeron H, Kopp P. Policy paradigms, ideas, and interests: the case of the French public health policy toward drug abuse. *Ann Am Acad Pol Soc Sci*. 2002; 582 (1): 37–48.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2001 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union. Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
10. Kottiri BJ, Friedman SR, Euler GL, et al. A community-based study of hepatitis B infection and immunization among young adults in a high-drug-use neighborhood in New York City. *J Urban Health*. 2005; 82 (3): 479–87.
11. Kimber J, Palmateer N, Hutchinson S, et al. Harm reduction among injecting drug users – evidence of effectiveness. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 115–63.
12. European Centre for Disease Prevention and Control and European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs. Stockholm: ECDC; 2011.
13. European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
14. Ball A. Broadening the scope and impact of harm reduction for HIV prevention, treatment and care among injecting drug users. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 89–94.
15. Hickman M. HCV prevention – a challenge for evidence-based harm reduction. In: Rhodes T, Hedrich, D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 85–9.
16. Cook C, ed. Harm reduction policies and practices worldwide: an overview of national support for harm reduction in policy and practice. 52nd Session of the UN Commission on Narcotic Drugs; 2009 Mar 11–20; Vienna, Austria: International Harm Reduction Association; 2009.
17. Kocmur D. Metode in perspektive terenskega dela. Društvo za zmanjševanje škode zaradi drog Stigma [internet]. 2013 [citirano 2014 Dec 14]. Dosegljivo na: <http://www.drogart.org/knjiznica/1720/metode-in-perspektive-terenskega-dela.html>
18. Burrows D. Starting and managing needle and syringe programs: a guide for Central and Eastern Europe and the newly independent states of the former Soviet Union. Preventing the HIV Epidemic: a briefing paper for policy makers on the role of needle and syringe provision in Central and Eastern Europe and the newly independent states of the former Soviet Union. *Int J Drug Policy*. 2000; 12 (2): 201–2.
19. Best D, Man L, Zador D, et al. Overdosing on opiates part II. Drug and alcohol findings [internet]. 2001 [citirano 2014 Nov 25]; 5: 4–18. Dosegljivo na: http://findings.org.uk/docs/Best_D_18.pdf
20. De Jong W, Weber U. The professional acceptance of drug use: a closer look at drug consumption rooms in the Netherlands, Germany and Switzerland. *Int J Drug Policy*. 1999; 10 (2): 99–108.
21. Robertson K, Solberg U. Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); 2010.

22. Kastelic A, Kostnapfel Rihtar T. Ob desetletnici organiziranega zdravljenja odvisnosti od prepovedanih drog v Republiki Sloveniji. *Zdrav Var.* 2005; 44 (3): 109–12.
23. Best D, Man L, Zador D, et al. Overdosing on opiates part I. Drug and alcohol findings [internet]. 2001 [citirano 2014 Nov 25]; 5: 4–18. Dosegljivo na: http://findings.org.uk/docs/Best_D_17.pdf
24. Liu JG, Prather PL. Chronic exposure to mu-opioid agonists produces constitutive activation of mu-opioid receptors in direct proportion to the efficacy of the agonist used for pretreatment. *Mol Pharmacol.* 2001; 60 (1): 53–62.
25. Wang D, Raehal KM, Bilsky EJ, et al. Inverse agonists and neutral antagonists at mu opioid receptor (MOR): possible role of basal receptor signaling in narcotic dependence. *J Neurochem.* 2001; 77 (6): 1590–600.
26. Sirohi S, Dighe SV, Madia PA, et al. The relative potency of inverse opioid agonists and a neutral opioid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330 (2): 513–9.
27. Hulse GK, English DR, Milne E, et al. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction.* 1999; 94 (2): 221–9.
28. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 125 (1–2): 8–18.
29. Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, et al. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22-year follow-up study. *Addiction.* 1994; 89 (10): 1299–308.
30. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Reducing drug related deaths: a report by the Advisory Council on the Misuse of Drugs. London: Stationery Office; 2000.
31. Pani PP, Pirastu R, Ricci A, et al. Prohibition of take-home dosages: negative consequences on methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1996; 41 (1): 81–4.
32. Heinemann A, Iwersen-Bergmann S, Stein S, et al. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990–1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci Int.* 2000; 113 (1–3): 449–55.
33. Sedefov R. Early-warning system: new drugs and emerging drug trends in Europe (promises and pitfalls). EMCDDA [internet]. 2008 [citirano 2015 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.unodc.org/documents/balticstates/EventsPresentations/Harm_Reduction_EU/R.Sedefov_EarlyWarningSystem.pdf
34. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe: a public health perspective. A report for the European Commission. Institute of Alcohol Studies, London [internet]. 2006 [citirano 2014 Nov 10]. Dosegljivo na: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_europe_en.pdf
35. WHO. Strategies to reduce the harmful use of alcohol: report by the Secretariat to the 61st World Health Assembly; 2008 May 19–24; Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2008.
36. Švab I, Rotar Pavlič D. Družinska medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine Slovenskega zdravniškega društva; 2002.
37. WHO. Evidence-based strategies and interventions to reduce alcohol-related harm: report by the Secretariat to the 60th World Health Assembly; 2007 May 14–23; Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2007.
38. Wilkinson C. Raising the bar: preventing aggression in and around bars, pubs and clubs. *Drug Alcohol Rev.* 2009; 28 (6): 696–7.
39. Homel R, McIlwain G, Carvolth R. Creating safer drinking environments. In: Heather N, Peters TJ, Stockwell T, eds. *International handbook of alcohol dependence and problems*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons; 2001. p. 721–40
40. Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction.* 2003; 98 (9): 1209–28.
41. Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet.* 373 (9682): 2247–57.
42. Zakon o pravilih cestnega prometa 2010. Uradni list RS št. 109/2010.
43. Anderson P, Baumberg B. Alkohol v Evropi, Perspektiva javnega zdravja. Poročilo za Evropsko komisijo; junij 2006; Velika Britanija. Institute of Alcohol Studies; 2006.
44. ASPECT Consortium. Tobacco or health in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities [internet]. 2004 [citirano 2014 Nov 20]. Dosegljivo na: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/tobacco_fr_en.pdf
45. Baiñ SD. Tobacco and tobacco products at a crossroads in the 21st century [internet]. 2006 [citirano 2014 Nov 28]. Dosegljivo na: <http://www.tobaccoatacrossroads.com/tobacco/12.pdf>
46. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83 (4): 531–41.

47. Gartner C, Hall W, McNeill A. Harm reduction policies for tobacco. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Scientific Monograph Series No. 10. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. p. 255–73.
48. EU Comission. Consumers: EU move to reduce cigarette ignited fires to save hundreds of lives each year. Brussels [internet]. 2011 [citirano 2015 Mar 17]. Dosegljivo na: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-11-1342_en.htm
49. Chapman S, Balmain A. Reduced-ignition propensity cigarettes: a review of policy relevant information prepared for the Commonwealth Department of Health and Ageing. Commonwealth of Australia, Canberra [internet]. 2004 [citirano 2014 Nov 21]. Dosegljivo na: http://webarchive.nla.gov.au/gov/20140801094951/http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pubhlth-publicat-document-smoking_rip.htm
50. Connolly GN, Alpert HR, Rees V, et al. Effect of the New York State cigarette fire safety standard on ignition propensity, smoke constituents, and the consumer market. *Tobacco Control*. 2005; 14 (5): 321–7.
51. Gartner CE, Hall WD, Vos T, et al. Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study. *Lancet*. 2007; 369 (9578): 2010–4.
52. Foulds J, Ramstrom L, Burke M, et al. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control*. 2003; 12 (4): 349–59.
53. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis*. 1995; 113: 41–53.
54. European Court of Justice. The Court declares the prohibition on tobacco products for oral use to be valid', press release No. 99/04, Judgments of the Court of Justice in Cases C-210/03 and C-434/02. European Court of Justice, Luxembourg [internet]. 2004 [citirano 2014 Nov 15]. Dosegljivo na: http://europa.eu/rapid/press-release_CJE-04-99_en.htm
55. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC PubHealth*. 2011; 11: 786.
56. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, et al. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*. 2013; 23 (1): 25–31.
57. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0116732.
58. Kastelic A, Kostnapfel T. Substitucijski programi zdravljenja odvisnosti od opioidov v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 575–81.
59. Zorman M, Paš M. Kako poročati o drogah? Smernice za odgovorno poročanje o drogah v medijih. Ljubljana: Združenje DrogArt, Društvo novinarjev Slovenije; 2012.
60. Sande M. Priprava akcijskega načrta za prenos dobre prakse v NVO. In: Sande M., eds. Opolnomočenje NVO: informiranje, znanje & povezovanje. Ljubljana: Združenje DrogArt; 2012. p. 55–70.
61. Sande M, Paš M, Purkart B, et al. Nightlife reconsidered. Trst: The Etnoblog Intercultural Association; 2011.
62. Bah B. Pilotski projekt zamenjave sterilnega pribora za injiciranje drog v slovenskih zaporih. Ljubljana: Društvo za zmanjševanje škode zaradi drog Stigma; 2010.

Luka Emeršič^{1*}, Lucija Galič^{2*}, Rok Orel³

Negativni učinki intenzivnega športa na prebavila

Negative Effects of Intensive Sport on Gastrointestinal Tract

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: šport, ishemija, prebavila, prehrana

Število ljudi, tudi rekreativnih športnikov, ki se udeležuje tekaških in kolesarskih preizkušenj na velike razdalje, narašča. Raziskave so pokazale, da ima ob tem 30–90 % udeležencev enega od gastrointestinalnih simptomov. Pogostost simptomov se močno poveča pri intenzivnosti vadbe nad 70 % maksimalne porabe kisika, precej manj jih je pri zmernem rekreativnem udejstvovanju. Najpogostejši simptomi so regurgitacija, zgaga, trebušne bolečine in krči, siljenje na potrebo, driska, napihnjenost, vetrovi in krvavitve iz prebavil. Najpomembnejši vzrok za njihov nastanek je zmanjšan pretok krvi skozi splahnlično žilje zaradi preusmeritve krvi v mišice, ki vodi v ishemijo prebavil. Ishemija prebavil je fiziološki odgovor organizma na intenzivno športno aktivnost in se je ne da preprečiti. Če traja dolgo, vodi v okvare črevesne stene, povečanje prepustnosti črevesne sluznice s posledično endotoksemijo, vnetjem, zmanjšano odpornostjo pred želodčno kislino in prebavnimi encimi, nastajanjem razjed in v skrajnem primeru ishemično nekrozo. K nastanku poškodb prebavil in simptomov prispevajo tudi mehanski vzroki, dehidracija, neustrezna prehrana in jemanje nekaterih zdravil, predvsem nesteroidnih antirevmatikov. Čeprav poškodb in simptomov ne moremo povsem preprečiti, lahko verjetnost nastanka do določene mere zmanjšamo s postopnim privajanjem prebavil na uživanje hrane in pijače ob dolgotrajni športni aktivnosti; dobro hidracijo; primerno prehrano, ki temelji na zmanjšanju vnosa snovi, ki se slabše resorbirajo, kot so laktoza, fruktoza in vlaknine; ustreznim vnosom lahko prebavljivih ogljikovih hidratov ter z jemanjem zaviralcev protonске črpalke neposredno pred športno aktivnostjo. Proučujejo se tudi morebitni koristni učinki maščob, snovi, ki vplivajo na nastanek vazodilatatornega mediatorja dušikovega oksida (glutamin, arginin, citrulin, nitrati in nitriti) in probiotikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: sport, ischemia, intestines, diet

The number of people, including recreational athletes, taking part in long running or cycling events is increasing. Research has shown that as many as 30–90% of athletes have

^{1*} Luka Emeršič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

^{2*} Lucija Galič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Rok Orel, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Inštitut za probiotike in funkcionalno hrano, d. o. o., Ježa 9, 1231 Ljubljana; rok.orel@kclj.si

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

experienced at least one of the gastrointestinal symptoms. The frequency of symptoms increases heavily with a workout intensity over 70% of maximal oxygen consumption and is lesser with recreational sport activities. The most frequent gastrointestinal symptoms are gastroesophageal reflux, belching, abdominal cramping and pain, urge to defecate, flatulence, diarrhoea, and intestinal bleeding. The most important cause of the symptoms is reduced blood flow through splanchnic vessels because of the blood shift towards the muscles, leading to intestinal ischemia. Intestinal ischemia is a physiological response of the organism to strenuous exercise and cannot be prevented. If it is long-lasting, it leads to damage of the intestinal wall, increased permeability of intestinal mucosa with consequential endotoxemia, inflammation, reduced protection from gastric acid and digestive enzymes, ulcers and in extreme cases ischemic necrosis. Contributing factors to the damage of intestines and its symptoms are also mechanical causes, dehydration, inappropriate diet and certain drugs, especially non-steroid antiinflammatory drugs. Even though we cannot completely prevent the development of injuries and symptoms, we can to a certain degree reduce the risk with gradual adjustment of intestines to consuming food and drinks during prolonged sports activity, good hydration, appropriate diet based on reducing the intake of certain substances that do not resorb well (such as lactose, fructose, fiber), adequate intake of easily digestible carbohydrates, and with intake of proton pump inhibitors directly before sports activity. Possible positive effects of fats, substances that affect the production of vasodilatative mediator nitric oxide (glutamine, arginine, citruline, nitrates and nitrites) and probiotics, are also being studied.

UVOD

V Sloveniji priljubljenost športnih prireditev, kot sta tekaški Ljubljanski maraton in kolesarski Maraton Franja, ki se jih udeležujejo tako profesionalni kot rekreativni športniki, iz leta v leto narašča. Za primerjavo, leta 1996 se je 1. Ljubljanskega maratona udeležilo 673 tekačev, od tega jih je 153 preteklo 42-kilometrsko razdaljo, medtem ko se je 18. Ljubljanskega maratona leta 2013 udeležilo že 19.170 tekačev, od katerih je 1.432 premagalo 42 km (1). Prvega Maratona Franja se je leta 1982 udeležilo 700 kolesarjev, leta 2014 pa kar 7.600 (2).

Telesna aktivnost ima lahko tako blagodejen kot škodljiv učinek na telo, odvisno od intenzivnosti in trajanja pa tudi od telesne pripravljenosti posameznika (3). Pri ljudeh, ki se ukvarjajo z vzdržljivostnimi športi, kot sta tek na dolge razdalje in triatlon, redkeje kolesarjenje in plavanje, se pogosto pojavljajo simptomi prebavil (4–6). V večini primerov so ti simptomi prehodni.

Delovali naj bi zaščitno, saj njihova napredujoča narava prisili športnika, da zmanjša intenzivnost ali trajanje vadbe in s tem zmanjša nevarnost za hujšo poškodbo organov (5). Gastrointestinalni (GI) simptomi so pomemben vzrok slabšega nastopa na vzdržljivostnih preizkušnjah (4). Po drugi strani pa lahko dolgotrajna intenzivna športna aktivnost privede tudi do resnih poškodb prebavil, v redkih primerih celo do takih, da je ogroženo športnikovo življenje. V članku se osredotočamo predvsem na športnike, ki se udeležujejo izredno napornih športnih preizkušenj, saj naj bi bila za resne škodljive učinke športne aktivnosti na GI-trakt dosežena intenzivnost vadbe nad 70 % maksimalne porabe kisika (angl. *maximal oxygen consumption*, VO_2 max). Takšna intenzivnost se običajno ne doseže pri rekreativni vadbi (7). Hkrati pa je meja med rekreativno športno in tekmovalno športno dejavnostjo vedno bolj zabrisana.

Načeloma velja, da dobra telesna pripravljenost ne le omogoča doseganje dobrih rezultatov, ampak tudi v veliki meri varuje organizem pred okvarami, ki bi pri netreniranih posameznikih nastale ob hudih telesnih naporih. Vendar pa za razliko od mišic, srca in pljuč, prebavila niso »atletski« organ, ki bi se ga lahko z redno in postopno stopnjevano vadbo prilagodilo na fiziološki stres, ki ga povzroči športna aktivnost (8).

S športom povezani simptomi in poškodbe prebavil so pogost problem, o katerem športniki in tudi zdravniki ne vedo dovolj. V prispevku bomo opisali patofiziološke mehanizme, ki privedejo do poškodbe prebavil in simptomov, in možnosti, kako lahko njihov škodljiv vpliv zmanjšamo.

GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI PRI ŠPORTU

Simptome lahko razdelimo na simptome zgornjega in spodnjega prebavnega trakta. Tipično so težave s strani spodnjega GI-trakta hujše, vendar lahko vsi simptomi vplivajo na športnikov nastop.

Simptomi zgornjega GI-trakta vključujejo regurgitacijo želodčne vsebine, zgago, spahovanje, slabost, bruhanje, občutek napihnjenosti želodca in bolečine (4, 9). Ti simptomi se pogostejše pojavljajo pri kolesarjih (9). Simptomi spodnjega GI-trakta so pogostejši pri tekačih in vključujejo vetrove, siljenje na potrebo, trebušne krče, bolečino in drisko (9). Med resnejše posledice intenzivnega in dolgotrajnega telesnega napora spadajo tudi erozije in razjede sluznic tako zgornjih kot spodnjih prebavil in v najhujših primerih ishemični kolitis (4, 9–11). Kažejo se lahko z očitno ali prikrito krvavitvijo iz prebavil. Obilna krvavitev iz črevesa je redka, medtem ko lahko prikrita krvavitev najdemo pri kar eni četrtini maratoncev (7).

Ponavljajoče se krvavitve iz prebavil, sečil, znotrajžilna hemoliza in navzočnost vnetnih citokinov, ki vpliva na manjšo absorpcijo železa v črevesu, pogosto vodijo

v sideropenično anemijo (12, 13). Vrednosti hemoglobina, hematokrita in feritina so nižje pri tekačih kot pri kontrolnih skupinah (7). Poleg tega je na račun redne vadbe lahko povečan volumen plazme v primerjavi s številom eritrocitov (psevdoanemija športnikov) (13).

Ob teku na dolge proge naj bi imelo prebavne simptome 30–90 % tekačev, delež je odvisen od uporabljene raziskovalne metode in vrste športnega dogodka (14). V eni od raziskav je 83 % udeležencev maratonov navedlo občasno ali pogosto pojavljanje ene ali več GI-simptomov med ali takoj po teku, pri čemer je 72 % anketirancev menilo, da je tek najverjetnejši vzrok njihovih težav, 29 % pa je bilo mnenja, da je bil zaradi GI-simptomov njihov nastop slabši (6). Ostale raziskave so pokazale večjo prevallenco GI-simptomov pri maratonu (52 %) kot pri teku na 25 km (25 %) (15). Tretjina udeležencev maratona je navajala siljenje na potrebo med in takoj po teku, veliko jih je moralo tek prekiniti zaradi driske in opravljanja potrebe (18 %) (16). Študija, ki je vključevala triatlonce na dolge proge, ki so tekmovali v ekstremnih pogojih, je pokazala, da se je vsaj en simptom s strani prebavil med tekmovanjem pojavil pri kar 93 % udeležencev (14).

VZROKI OKVAR PREBAVIL PRI ŠPORTU

Etiologija nastanka s športom povezanih GI-okvar in simptomov je večfaktorska. Glavni patofiziološki mehanizem je najverjetneje ishemija prebavil med telesnim naporom, ki je ne moremo preprečiti, saj gre za fiziološki odgovor organizma na telesno aktivnost (4, 17). Pridruženi pa so še drugi vzroki, kot npr. mehanski, prehranski, nevroendokrini in vnetni.

Intenziven telesni napor predstavlja za organizem stres. V osnovi športna aktivnost sproži stresni odziv, ki človeka pripravi za »boj ali beg« in ki je bil ključnega pomena za preživetje posameznika in človeške vrste

skozi tisočletja. Med intenzivno fizično aktivnostjo pride do sprostitve noradrenalina blizu α -adrenergičnih receptorjev simpatičnega živčnega sistema, kar povzroči splahnlično vazokonstrikcijo in povečan skupni upor splahnličnega žilja. Kri se preusmeri iz splahnličnega področja v srce, pljuča, aktivne mišice, možgane in kožo, s čimer telo optimizira dobavo kisika in hranil v organe, ki jih v obdobju intenzivne telesne aktivnosti nujno potrebujejo (17, 18). Do splahnlične ishemije lahko pride že po 10 minutah maksimalne telesne aktivnosti, perfuzija pa se zmanjša tudi za 80 % (4, 19).

Kratkotrajna hipoperfuzija ne naredi velike škode. Če traja dalj časa, kar je pri dolgotrajnih intenzivnih športnih aktivnostih običajno, pa pride do ishemične poškodbe tkiv, v najhujših primerih do njihove nekroze. Pri pomanjkanju kisika pride do zmanjšane tvorbe adenozin trifosfata v enterocitih, kar povzroči poškodbo epitelijskih celic in izgubo integritete epitelijskega sloja (17, 18). Zmanjšana je tudi tvorba mucinskega plašča, ki ščiti sluznice pred škodljivimi snovmi iz svetline. Želodčna sluznica je zato na primer bolj izpostavljena delovanju kisline in prebavnih encimov v želodčnem soku, kar še dodatno poveča poškodbo. Taka kombinirana ishemična in kemična poškodba se lahko kaže kot erozije in ulceracije s krvavitvijo iz zgornjih prebavil. Ishemična poškodba sluznic spodnjih prebavil pa med drugim vodi v povečanje prepustnosti t. i. epitelne pregrade za mikroorganizme in antigene iz črevesne svetline. To sproži vnetni odziv črevesnega imunskega sistema (17). Raziskave so pokazale, da je pri večini športnikov v obdobju nekaj ur po ekstremnem naporu v krvi navzoč lipopolisaharid, izredno imunogena sestavina nekaterih črevesnih bakterij, in da se do več kot dvajsetkrat povišajo koncentracije nekaterih vnetnih citokinov, npr. interleukina-6 (20). Močno se poveča tvorba vnetnega kazalca C-reaktivnega proteina, zmanjša pa tvorba prealbumina, kar je tipičen kazalec navzočnosti

akutnega sistemskega vnetja. Zanimivo je, da lahko tudi reperfuzija tkiv po dalj časa trajajoči hipoperfuziji še dodatno povzroči oksidativni stres in poslabšanje vnetja (17).

Na ishemično poškodbo prebavil lahko dodatno vplivata dehidracija organizma in prisotnost hrane v prebavilih. Pri športnikih, ki niso navajeni vnosa tekočine in hrane med aktivnostjo, obstaja večje tveganje za razvoj GI-simptomov kot pri športnikih, ki so na to navajeni. To kaže na zmožnost delne prilagoditve in treniranja prebavil na vnos tekočine in hrane med aktivnostjo (14, 17). GI-simptomi so povezani s stopnjo dehidracije in se največkrat pojavijo pri hujši dehidraciji z izgubo več kot 4 % telesne mase. Dehidracija pa pripomore tudi k ishemični poškodbi prebavil zaradi zmanjšane volumne krvi (15). Hrana se med telesnim naporom v prebavilih ne more normalno prebavljati in resorbirati. Ker je zaradi nevroendokrinih vplivov spremenjena tudi motiliteta prebavne cevi, lahko to povzroči na eni strani upočasnenje na drugi pa pospešen pretok črevesne vsebine. Tako je lahko upočasnjeno praznjenje želodca, kar skupaj z moteno motiliteto požiralnika in zmanjšanim tonusom spodnjega požiralnikovega sfinktra vodi v pojav gastroezofagealnega refluksa (4, 7, 13). Raziskave so pokazale, da ima športna aktivnost pri manj kot 70 % VO_2 max majhen učinek na praznjenje želodca, medtem ko aktivnost pri več kot 70 % VO_2 max zavira praznjenje želodca (7). Poleg tega na hitrost praznjenja želodca vplivajo tudi temperatura, energijska vsebnost in osmolarnost želodčne vsebine, temperatura okolja in vadbeni pogoji (13). Za preprečitev izčrpanosti, hipertermije, dehidracije in cirkulatornega šoka je potrebno nadomeščanje tekočine in hranil, kar pa v veliki meri omejuje prav upočasnjeno praznjenje želodca (7).

Hrana v nižjih delih prebavil lahko osmotsko veže nase tekočino, zlasti, če gre za že v osnovi slabo prebavljive snovi, kot so vlaknine in fruktoza. Zato lahko to na eni

strani še poslabša dehidracijo, na drugi pa pripelje do pojava osmotske driske. Zaradi bakterijske presnove neprebavljene hrane v debelem črevesu se tvorijo plini in kratkoverižne maščobne kisline (21). Prvi prispevajo k napihnjenosti in vetrovom. Načeloma je tvorba kratkoverižnih maščobnih kislin za črevo ugodna, saj služijo, zlasti maslena kislina, kot neposredni vir energije kolonocitom in delujejo protivnetno (22). Vendar pa z znižanjem pH črevesne vsebine kratkoverižne maščobne kisline spodbujajo tudi črevesno peristaltiko, s tem pa lahko povzročijo pojav driske. Raziskave so pokazale, da uživanje hrane, ki vsebuje vlaknine, maščobe, beljakovine in fruktozo, ter pitje tekočin z visoko osmolarnostjo ($> 500 \text{ mOsm/l}$) pred ali med športom pomembno vpliva na večjo pogostnost simptomov s strani prebavil (4).

Na pojav GI-okvar vplivajo tudi spol, starost, genetska predispozicija, treniranost in jemanje zdravil. Nekateri ljudje so bolj nagnjeni k razvoju GI-simptomov, kar kaže na veliko vlogo genetike pri razvoju prebavne simptomatike (14, 17). Pojavnost je večja pri ženskah, predvsem pri težavah spodnjega GI-trakta, in pri mlajših osebah (6, 16). Pri starejših je namreč žilni sistem lahko manj odziven na kateholamine, prav tako pa lahko vlogo igrajo procesi, povezani s staranjem, kot so aterosklerotični plaki in stenoza žil (17).

Mehanski vzroki GI-okvar so povezani s ponavljajočim se drgnjenjem in odbijanjem črevesja med tekom ali zaradi položaja telesa na kolesu, vendar pa so težave pri teku skoraj dvakrat pogostejše kot pri npr. kolesarjenju in plavanju, kjer je premikanje črevesja omejeno (5, 14). Vpliv mehanike teka na črevesje povzroča napihnjenost, siljenje na blato, drisko in v kombinaciji z ishemijsko prebavil povzroča krvavitve. Kolesarska drža povzroča simptome zgornjega GI-trakta, najverjetneje zaradi povečanega pritiska na trebuh (14). Edini način, s katerim lahko do neke mere zmanjšamo učin-

ke mehanskih vzrokov, je trening (4). Po drugi strani pa večja treniranost povzroča hipertrofijo velike ledvene mišice (lat. *musculus psoas*), kar lahko vodi v stisnjenje debelega črevesja in povzroči večjo motiliteto črevesja ter odvajanje (6).

Veliko število športnikov uživa nesteroidne antirevmatike (angl. *non-steroid antiinflammatory drugs*, NSAID) za lajšanje bolečin ali kot preventivo. Ugotovili so, da jemanje NSAID za 3- do 5-krat poveča tveganje za nastanek okvar zgornjih prebavil, razjed, krvavitve sluznic in predrtje črevesja. NSAID poleg omenjenih ishemičnih okvar med daljšo športno aktivnostjo še dodatno okvarijo črevesno epitelno pregrado in povečajo prepustnost sluznice (14). NSAID povzročajo težave preko dveh mehanizmov. Zaviranje ciklooksigenaze-1 (angl. *cyclooxygenase-1*, COX-1) zmanjša pretok krvi v zgornjem delu prebavnega trakta, zaviranje ciklooksigenaze-2 (angl. *cyclooxygenase-2*, COX-2) pa pospešuje adhezijo nevtrofilcev na žilni epitelij in s tem pojav vnetja. Prav tako lahko NSAID zmanjšajo nastajanje dušikovega oksida preko zmanjšane sinteze nitrata. Z NSAID povzročena zavora COX lahko tako povzroča še večjo vazokonstrikcijo, kar ob prisotnosti športne aktivnosti lahko vodi v poslabšanje črevesnih poškodb (17).

UKREPI ZA ZMANJŠANJE OKVAR PREBAVIL IN SIMPTOMOV

Ishemije GI-trakta se ne da preprečiti, vendar pa ob zadostnem treningu pri submaksimalni intenzivnosti pride do manj dramatične splahnitične hipoperfuzije, kar vodi v zmanjšanje GI-simptomov (8). Nekateri priporočajo, da naj bi športniki postopoma navajali prebavila na vnos tekočine in hrane med telesno aktivnostjo. Izkazalo se je, da imajo športniki, ki niso navajeni na vnos tekočine in hrane med športom, dvakrat več težav od tistih, ki so tega vajeni (23). Cox in sodelavci so v randomizirani raziskavi primerjali učinek z ogljikovimi hidrati bogate in revne prehrane pri športnikih v obdobju

enega meseca in ugotovili, da je prehrana z veliko ogljikovimi hidrati izboljšala njihovo absorpcijo in oksidacijo med športno aktivnostjo (24). Obstaja vrsta nasvetov o tem, kako naj bi se športniki pred in med napornimi telesnimi vadbbami prehranjevali. Žal pa večinoma temeljijo bolj na izkušnjah posameznih športnikov in njihovih trenerjev kot na objektivnih znanstvenih dokazih (4).

Večina jih svetuje izogibanje hrani z visoko vsebnostjo vlaknin, fruktoze in laktoze dan ali več dni pred intenzivnim naporom. Veliko ljudi v najstniškem in odraslem obdobju slabo prebavlja laktozo, saj se količina encima za njegovo razgradnjo, laktaze, z leti zmanjšuje. Posamezniki imajo različno zmožnost za resorpcijo fruktoze iz črevesa, kljub temu pa večje količine fruktoze, zlasti kadar je razmerje med fruktozo in glukozo v hrani močno pomaknjeno v prebitek prve, povzročajo težave pri veliko ljudeh. Neprebavljive vlaknine ter neresorbirano laktozo in fruktozo fermentirajo bakterije v debelem črevesu, pri tem pa nastajajo plini, kisline in drugi produkti bakterijske presnove, kar smo že opisali. To povzroča na eni strani zadrževanje tekočine v črevesu in na drugi povzroča simptome, kot so napihnjenost, vetrovi in driska. Zato svetujejo, da naj pred naporom športniki namesto polnozrnatega kruha, kosmičev z veliko vlakninami in rjavega riža raje uživajo navadne testenine, bel riž, bel kruh ter sadje in zelenjavo z malo vlakninami (paradižnik, olive, grenivka, grozdje) (4).

Športnikom večinoma svetujejo, da pred hudimi napori uživajo predvsem ogljikove hidrate, saj naj bi ti med in po naporu zmanjšali izčrpanje zalog glikogena in prispevali k njihovi hitrejši obnovi. Mnenja o tem, ali je smiselno, da bi športniki pred naporom uživali beljakovine in maščobe, so deljena (17). Izkazalo se je, da uživanje tekočega obroka, ki vsebuje kombinacijo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob, pred zmerno telesno aktivnostjo povzroči splahnhično vazodila-

tacijo in zveča pretok krvi v splahnhičnem žilju ter tako nevtralizira zmanjšanje perfuzije prebavil ob naporu (25). Vprašanje pa je, ali ob hudem in dolgotrajnem naporu hrana še učinkuje tako ali pa le poveča obremenitev črevesa ob neizogibni vazokonstrikciji (17). Čeprav uživanje hrane, ki vsebuje veliko maščob, nekaj ur pred naporom odsvetujejo, pa naj bi uživanje maščob po naporu zmanjševalo črevesno vnetje, translokacijo črevesnih bakterij preko epitelne pregrade in poškodbo črevesa zaradi hipoperfuzije (26).

Zagotavljanje dobre hidracije med naporom zmanjša možnost nastanka poškodb prebavil, saj preprečuje hipovolemijo in vpliva pozitivno na splahnhično perfuzijo in zmožnost ohlajanja, odsvetovano pa je pitje pijače z visoko osmolarnostjo (4, 15). Poleg tega se razmišlja tudi o uporabi specifičnih snovi, ki lahko delujejo vazodilatatorno in s tem vplivajo na boljšo mikrocirkulacijo v črevesu. Najpomembnejši naravni dilator splahnhičnega žilja je NO. V fizioloških pogojih NO sintetizira encim sintetaza dušikovega oksida kot odziv na sproščanje acetilholina v živčnih končičih parasimpatičnih živcev (27). Preizkušata se dve obliki prehranskih intervencij, ki bi lahko vplivali na povečanje NO v črevesu med naporom. Prva temelji na dodajanju glutamina, arginina ali citrulina, ki so substrati za sintezo dušikovega oksida. Druga temelji na hrani, bogati z nitriti in nitrat, ki služijo kot substrat črevesnim bakterijam in iz katerih se pri bakterijski fermentaciji direktno sprošča NO (28). Obe strategiji lahko dokazano izboljšata splahnhično perfuzijo, vprašanje pa je, ali hkrati ne poslabšata perfuzije drugih tkiv, ki so med telesno aktivnostjo najbolj aktivna, predvsem mišic (17).

Ker protivnetna in/ali protibolečinska zdravila, kot so aspirin in drugi NSAID, povečajo poškodbo sluznic prebavil in povzročajo krvavitve, bi se jih morali športniki kar se da izogibati (4). Škodo, ki jo povzroči, predvsem pa poškodbe, ki nastanejo

zaradi delovanja želodčne kisline ob zmanjšanju zaščitnih dejavnikov sluznic zgornjih prebavil ob hudem naporu, lahko zmanjšamo z jemanjem zdravil, ki zmanjšujejo sekrecijo želodčne kisline, npr. zaviralcev protonске črpalke pred, med in po športni preizkušnji (29).

Glede na to, da lahko nekateri probiotiki, specifični živi mikroorganizmi, katerih uživanje v primernih odmerkih ugodno vpliva na zdravje, vplivajo na ohranjanje in izboljšanje delovanja črevesne epitelne pregrade, zmanjšanje njene prepustnosti za črevesne mikroorganizme in njihove produkte, delovanje črevesnega imunskega sistema, zmanjšanje vnetja in boljšo regeneracijo sluznice, se postavlja vprašanje smiselnosti njihove uporabe pri športnikih. Ker učinkov probiotikov ne smemo posploševati, saj so vezani na posamezen točno določen sev ali kombinacijo sevov, kvalitetnih kliničnih raziskav o njihovi učinkovitosti pri športnikih pa je malo ali praktično nič, jih trenutno še ni mogoče priporočati za rutinsko uporabo (30).

ZAKLJUČKI

Različni športi, ki vključujejo dolgotrajno intenzivno telesno aktivnost, pogosto povzročajo poškodbe prebavil in simptome,

povezane z njimi. Ti ne le vplivajo na slabše športne rezultate, ampak lahko povzročijo tudi pomembne zaplete, celo takšne s trajnimi posledicami ali celo smrtnim izidom. Glavni vzrok je ishemija prebavil. S t. i. treningom prebavil in upoštevanjem prehranskih priporočil lahko GI-simptome in poškodbe omilimo, ne pa preprečimo, saj na ishemijo črevesa v večji meri ne moremo vplivati. Ishemija se pojavlja ob vsakem intenzivnejšem in daljšem naporu, zato se morajo športniki in drugi športni strokovnjaki zavedati negativnih učinkov intenzivne športne vadbe na prebavila ter možnosti razvoja hudih zapletov. Prav pa bi bilo tudi, da ponovno razmislimo, kdaj gre za rekreativno, torej krepitvi zdravja namenjeno športno aktivnost kdaj pa ekstremni fizični naporu zdravju veliko bolj škodijo kot koristijo. Menimo, da je spodbujanje množične udeležbe rekreativnih športnikov vseh starosti na vzdržljivostnih športnih preizkušnjah, kot so tekaški in kolesarski maratoni ter triatloni, neupravičeno. Da vrhunski športniki pogosto plačujejo visoko ceno za svoje uspehe z okvarami zdravja, je znano dejstvo. Da pa so lahko tudi nekatere oblike tako imenovanega rekreativnega športa bolj nevarne kot koristne, pa je večino ma javnosti zamolčano.

LITERATURA

1. Udeležba na dosedanjih maratonih [internet]. 2013 [citirano 2014 Aug 16]. Dosegljivo na: <http://vw-ljubljanskimaraton.si/sl/udelezba>
2. Hočevar M. Franja, kolesarska dežela [internet]. 2014 [citirano 2014 Aug 16]. Dosegljivo na: <http://delo.si/sport/maratonfranja/franja-kolesarska-dezela.html>
3. Peters, Vanberge-Henegouwen, de Vries, et al. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001; 48: 435–9.
4. Riddoch C, Trinick T. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. *Br J Sports Med*. 1998; 22 (2): 71–4.
5. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12 (5): 533–8.
6. de Oliveira EP, Jeukendrup A. Nutritional recommendations to avoid gastrointestinal complaints during exercise. *Sports Sci Exch*. 2013; 26 (114): 1–4.
7. Bi L, Triadafilopoulos G. Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence-based review of risks and benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: 345–55.
8. Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med*. 1993; 15 (4): 242–57.
9. Samborski P, Chmielarz-Czarnocińska A, Grzymisławski M. Exercise-induced vomiting. *Prz Gastroenterol*. 2013; 8 (6): 396–400.
10. Cohen DC, Winstanley A, Engledow A, et al. Marathon-induced ischemic colitis: why running is not always good for you. *Am J Emerg Med*. 2009; 27 (2): 255. e5–7.
11. Sanchez LD, Tracy JA, Berkoff D, et al. Ischemic colitis in marathon runners: a case-based review. *J Emerg Med*. 2006; 30 (3): 321–6.
12. Peeling P, Dawson B, Goodman C, et al. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol*. 2008; 103 (4): 381–91.
13. Rehrer NJ, Gerrard DF. Gastrointestinal function and exercise. In: Maughan RJ, ed. *Nutrition in sport*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2000. p. 259–73.
14. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med*. 2014; 44 Suppl 1: 79–85.
15. Rehrer NJ, Janssen GME, Brouns F, et al. Fluid intake and gastrointestinal problems in runners competing in a 25-km race and a marathon. *Int J Sports Med*. 1989; 10 Suppl 1: 22–5.
16. Keefe EB, Lowe DK, Goss JR, et al. Gastrointestinal symptoms of marathon runners. *West J Med*. 1984; 141: 481–4.
17. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303 (2): G155–68.
18. van Wijck K, Lenaerts K, van Loon LJC, et al. Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22366.
19. Otte JA, Oostveen E, Geelkerken RH, et al. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study. *J Appl Physiol*. 2001; 91: 866–71.
20. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci*. 2000; 98 (1): 47–55.
21. Jakobsdóttir G, Nyman M, Fak F. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014; 30 (5): 497–502.
22. Leonel AJ, Alvarez-Leite JL. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (5): 474–9.
23. Ter Steege RW, Van der Palen J, Kolkman JJ. Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: an internet-based observational study in 1281 subjects. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (12): 1477–82.
24. Cox GR, Clark SA, Cow AJ, et al. Daily training with high carbohydrate availability increase exogenous carbohydrate oxidation during endurance cycling. *J Appl Physiol*. 2010; 109: 126–34.
25. Quamar MI, Read AE. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut*. 1987; 28: 583–7.

26. De Haan JJ, Lubbers T, Hadfoune M, et al. Postshock intervention with high-lipid enteral nutrition reduces inflammation and tissue damage. *Ann Surg.* 2008; 248: 842–8.
27. Martin MJ, Jimenez MD, Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2001; 7: 881–908.
28. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 156–67.
29. Thalmann M, Sodeck GH, Kavouras S, et al. Proton pump inhibition prevents gastrointestinal bleeding in ultramarathon runners: a randomised, double blinded, placebo controlled study. *Br J Sports Med.* 2006; 40: 359–62.
30. West NP, Pyne DB, Peake JM, et al. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev.* 2009; 15: 107–26.

Prispelo 24. 2. 2015

Jan Žmuc¹, Hugon Možina², Tomaž Kocjan³

Sheehanov sindrom s hitrim kliničnim potekom – prikaz primera

Sheehan's Syndrome with a Rapid Presentation – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Sheehanov sindrom, hipopituitarizem, poporodna krvavitev, hiponatriemija

Hipopituitarizem pomeni zmanjšano izločanje hormonov sprednjega režnja hipofize. Do pojava hipopituitarizma lahko pride zaradi različnih vzrokov. Med redkejšje vzroke hipopituitarizma štejemo ishemično nekrozo hipofize zaradi poporodne krvavitve, kar imenujemo Sheehanov sindrom. Za Sheehanov sindrom je običajen počasen pojav simptomov in znakov, ki se razvijejo v mesecih in letih po porodu. Izjemoma lahko poteka hitro, s pojavom motenj v presnovi vode in elektrolitov, glavobolom, motnjami vida in zavesti ter hemodinamsko nestabilnostjo kmalu po porodu. Namen prispevka je prikaz primera 26-letne bolnice, pri kateri se je zaradi poporodne krvavitve razvil hitro potekajoči Sheehanov sindrom s hudo hiponatriemijo in z motnjami zavesti, ki so zahtevali intenzivno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: Sheehan's syndrome, hypopituitarism, postpartum hemorrhage, hyponatremia

Hypopituitarism refers to decreased secretion of anterior pituitary hormones. A rare cause of hypopituitarism is a condition known as Sheehan's syndrome in which hypopituitarism is caused by ischemic necrosis of the pituitary due to postpartum hemorrhage. Sheehan's syndrome usually presents slowly, with clinical symptoms and signs developing in the months and years after delivery. In rare cases it can present shortly after childbirth with disorders of water and electrolyte balance, headache, visual disturbances and hemodynamic instability. The purpose of the article is to present a case of a 26-year old female, who shortly after postpartum hemorrhage developed Sheehan's syndrome with severe hyponatremia and a decreased level of consciousness requiring intensive care treatment.

¹ Jan Žmuc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Mag. Hugon Možina, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tomaz.kocjan@kclj.si

UVOD

Hipopituitarizem pomeni zmanjšano izločanje hormonov sprednjega režnja hipofize. Prevalenca med odraslimi je ocenjena na 29–45,5 na 100.000 prebivalcev (1). Glede na podatke iz študije vpliva hipopituitarizma na pričakovano življenjsko dobo na 172 odraslih bolnikih in študije na 1.034 bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona (RH) so najpogostejši naslednji vzroki (2, 3):

- primarni tumor hipofize oz. iatrogena poškodba ob kirurškem in radioterapevtskem zdravljenju v 53,9–76 % primerov,
- ekstrapituitarizem tumor osrednjega živčevja (npr. kraniofaringeom) v 13–16,7 %,
- idiopatski hipopituitarizem v 8–10,2 %,
- sarkoidoza in druge granulomatozne bolezni v približno 1 % in
- Sheehanov sindrom (SS) v 0,5–3,1 %.

Hipopituitarizem lahko povzročijo še drugi vnetni procesi (npr. vnetje možganskih ovojnic, absces) v predelu turškega sedla (lat. *sella turcica*), infiltrativne bolezni (npr. hemokromatoza, histiocitoza Langerhansovih celic), avtoimunski procesi – kronični limfocitni hipofizitis in poškodbe ter krvavitve v predelu hipofize. Okvara hipotalamusa, ki je najpogostejša posledica tumorja, obsevanja osrednjega živčevja ali infiltrativnih bolezni (npr. sarkoidoza, histiocitoza Langerhansovih celic), povzroči hipopituitarizem posredno.

SHEEHANOV SINDROM

SS imenujemo ishemični infarkt hipofize, ki ga običajno povzroči poporodna krvavitev. V literaturi je bil prvič omenjen leta 1937, ko je britanski patolog Harold Leeming Sheehan opisal 11 bolnic, ki so umrle kmalu po porodu zaradi nekroze hipofize (4). Zaradi boljše zdravstvene oskrbe z ustreznim zdravljenjem poporodne krvavitve, ki vključuje nadomeščanje tekočin in transfuzijo, je SS danes v razvitih državah relativno redek (5). V državah v razvoju SS še vedno predstavlja enega od najpogostejših vzrokov hipopituitarizma (6, 7).

Etiologija in patogeneza

Patofiziologija SS še ni dokončno pojasnjena. Zaradi specifične prekrvavitve sprednjega režnja hipofize preko hipofiznega portalnega sistema kapilar z nizkim perfuzijskim tlakom lahko ob dalj časa trajajoči hipotenziji ali venski kongestiji pride do nepovratne ishemije (8). Ishemija sprednjega režnja hipofize ob poporodni krvavitvi bi lahko bila tudi posledica vazospazma, tromboze ali kompresije žilja (9). Zaradi hipertrofije laktotropnih celic se hipofiza med nosečnostjo poveča, kar povzroči zmanjšanje tlačnega gradienta preko hipofiznega portalnega sistema in posledično povečano občutljivost hipofize za ishemijo (10, 11). Drugi dejavniki, ki bi lahko vplivali na tveganje za SS, so velikost turškega sedla, avtoimuni procesi in diseminirana intravaskularna koagulacija ob poporodni krvavitvi (12–14).

Klinična slika

Klinična slika je odvisna od obsežnosti infarkta – za normalno delovanje adenohipofize je potrebno okoli 50 % celic, prvi klinični simptomi in znaki delnega hipopituitarizma se pojavijo pri infarktu okoli 75 % žleze, popolni (panhipopituitarizem) pa pri približno 90 % (8, 9). V redkih primerih lahko pride do pojava akutnega hipopituitarizma kmalu po porodu, v večini primerov pa je pojav simptomov in znakov počasen in neizrazit. Glede na podatke iz literature je povprečen čas od poroda do postavitve diagnoze SS 13 let, z razponom 2–40 let (15–17). Za SS sta značilna nezmožnost dojenja po porodu (agalaktija) zaradi pomanjkanja prolaktina (PRL), ki se je v dveh študijah pojavila pri 70–93 % bolnic, in trajen izostanek menstruacij (amenoreja) zaradi hipogonadotropnega hipogonadizma (pomanjkanje folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH)), ki je bil prisoten pri 80–86 % bolnic (16, 17). Ostali simptomi in znaki zaradi pomanjkanja FSH in LH so upad libida, dispareunija in osteoporoza (18).

Praktično v vseh primerih SS je prisotno pomanjkanje rastnega oz. somatotropnega hormona (STH), ki se kaže z zmanjšanjem mišične mase, trebušno debelostjo, dislipidemijo, utrujenostjo in težavami s spominom in koncentracijo (5, 18). Pri večini (56–86 %) bolnic v kasnejšem poteku SS pride do panhipopituitarizma (16, 19). Pomanjkanje tiotropnega hormona (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) povzroči sekundarno hipotirozo, ki se kaže z utrujenostjo, občutljivostjo na mraz, izpadanjem las, s suho kožo, pridobivanjem na telesni teži, z bradikardijo in s hipotenzijo (18). Sekundarna insuficienca nadledvičnic zaradi pomanjkanja adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) je ena od najpomembnejših posledic SS. Kaže se kot (ortostatska) hipotenzija, utrujenost, bledica in izguba telesne teže. Nastopi lahko adrenalna kriza s hipotenzijo, hipoglikemijo in z motnjami elektrolitskega ravnovesja (5). Centralni diabetes insipidus zaradi okvare zadnjega režnja hipofize se pri SS pojavlja redko, v največ 5 % primerov (6, 16, 17).

Diagnostični pristop in zdravljenje

Diagnostični pristop in zdravljenje pri SS sta podobna kot pri ostalih vzrokih hipopituitarizma. Ob sumu na SS je treba določiti nivo hipofiznih in perifernih hormonov v krvi. Za hipopituitarizem so značilne neustrezno nizke vrednosti hipofiznih hormonov ob znižanih vrednostih perifernih hormonov. Ker je izločanje hormonov lahko pulzatično, situacijsko ali pa povezano s cirkadianim ritmom, je pogosto za zanesljivo opredelitev treba opraviti še funkcijske teste za posamezno hipofizno os (18). V vsakdanji klinični praksi se za določanje funkcije posameznih hipofiznih osi uporabljajo naslednji testi (18, 20–25):

- Nadledvična os – hitri ACTH-test i. v. (stimulacijski test z uporabo rekombinantnega ACTH) pokaže neustrezen porast vrednosti kortizola. V izrazitih primerih

zadošča ugotovitev znižane jutranje koncentracije kortizola v krvi, izjemoma v nejasnih primerih napravimo inzulinski tolerančni test, ki predstavlja zlati standard.

- Ščitnična os – ugotovitev znižane koncentracije prostega tiroksina (pT4) in prostega trijodotironina (pT3). Koncentracije TSH so lahko ob tem neustrezno normalne, znižane ali pa zaradi izločanja biološko neaktivnega TSH celo blago povišane.
- Gonadna os – treba je ugotoviti znižane vrednosti FSH in LH ob znižanih vrednostih estradiola v krvi in ustrezni klinični sliki.
- Somatotropna os – ob ugotovljeni okvari vsaj treh ostalih hipofiznih osi in znižanih vrednostih inzulinu podobnega rastnega faktorja 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) dodatno testiranje ni potrebno. V nejasnih primerih lahko napravimo inzulinski tolerančni test.
- Laktotropna os – zbir (angl. *pool*) PRL pokaže nizko vrednost.

Poleg že omenjenih preiskav je za izključitev drugih diferencialno diagnostičnih možnosti (novotvorba, ishemične lezije itd.) nujno opraviti MRI glave. V zgodnji fazi SS je na MRI viden nehemoragičen edem hipofize, v kronični fazi pa je značilna najdba prazno turško sedlo (16, 26–28). Hipopituitarizem zdravimo z nadomeščanjem manjkajočih hormonov, običajno perifernih žlez. Za preprečevanje adrenalne krize je nujno potrebno redno nadomestno zdravljenje z glukokortikoidom hidrokortizonom. Ob ugotovljeni hipotirozi je potrebno zdravljenje z levotiroksinom. Nadomestno zdravljenje z ženskimi spolnimi hormoni izboljša libido, počutje in ohranja mineralno kostno gostoto, zato ga izvajamo vsaj do običajnega nastopa menopavze okoli 50. leta starosti (29, 30). Zdravljenje z nadomeščanjem STH ni rutinsko, lahko pa ga damo bolnicam z dislipidemijo, s porastom telesne teže, z upadom mišične mase in s slabšim splošnim počutjem (31).

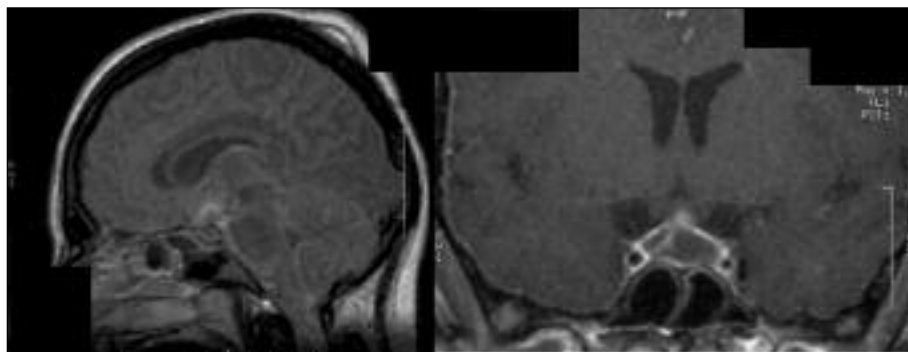
PRIKAZ PRIMERA

26-letna bolnica je bila na porodniški oddelku sprejeta tri tedne pred predvidenim datumom poroda zaradi preeklampsije s povišanim krvnim tlakom, beljakovinami v urinu in perifernimi edemi. V osebni anamnezi do sprejema na porodniški oddelku ni bilo drugih posebnosti, redno ni prejela nobenih zdravil. Zanosila je po naravni poti, menstruacije pred nosečnostjo so bile redne. Peti dan po sprejemu so bolnici umetno sprožili začetek poroda s prostaglandini, po pet ur trajajočem porodu je vaginalno rodila živega dečka, ocena po Apgarjevi 9 po eni in petih minutah. Po porodu je zaradi defektne posteljice in atonije maternice prišlo do poporodne krvavitve, ki je bila ocenjena na 1.500 ml. Prejela je oksitocin in karboprost, zaradi hipotenzije s krvnim tlakom 89/55 mmHg je prejela infuzije koloidov in transfuzijo dveh enot koncentriranih eritrocitov, opravljeno je bilo iztipanje in ročno luščenje posteljice. Že v porodni sobi je imela glavobol, ki kljub parenteralnemu zdravljenju z metamizolom ni povsem popustil. Po porodu je bila premeščena na intenzivni porodniški oddelku, tretji poporodni dan je bila premeščena na navadni oddelku. Še vedno je imela glavobole, navajala je tudi bele lise pred očmi in težko je dojila. Ob premetitvi na navadni oddelku je bila koncentracija natrija v plazmi 138 mmol/l. Sedmi poporodni dan je imela hud glavobol, nasled-

nji dan se ji je pričelo še vrteti, imela je motnje vida. Konziliarno jo je pregledal oftalmolog, ki ni ugotovil posebnosti.

V laboratorijskih izvidih je bila osmi poporodni dan zjutraj ugotovljena novonastala huda hiponatriemija, koncentracija natrija je bila 107 mmol/l. V noči med osmim in devetim poporodnim dnevom je med dojenjem izgubila zavest, nastopili so fleksijski krči, zaradi česar je bila endotrahealno intubirana in umetno ventilirana. Po treh urah je pričela spontano dihati, imela je široke zenice, konzultirali so nevrologa, ki je svetoval CT in MRI glave. Za korekcijo hiponatriemije je prejela 300 ml hipertonične 1 M raztopine natrijevega klorida, kontrolna vrednost natrija je bila 116 mmol/l. CT-slikanje glave ni pokazalo posebnosti, na MRI je bil viden edem hipofize, infundibuluma, hipotalamusa in sprednjih vidnih poti. Nevroradiolog po videzu ni mogel izključiti predhodno prisotne patologije v tem področju (npr. vnetja, histiocitoze, ekspanzivnega procesa). Sprednji režanj hipofize se je na MRI obarval le obrobno, v sredini pa ne. Istega dne je bila bolnica premeščena na oddelku za intenzivno interno medicino.

Ob sprejemu na intenzivni oddelku je bila endotrahealno intubirana, spontano je dihala s frekvenco 22 vdihov na minuto, ob dodatku 6 l kisika na minuto je bila zasičenost krvi s kisikom 99%, krvni tlak 140/85 mmHg.



Slika 1. MRI glave, opravljen po sprejemu na intenzivni oddelku.

Bolnica je bila febrilna s telesno temperaturo 38,9 °C, dihanje je bilo dobro slišno obojestransko, brez dodatnih zvočnih fenomenov, srčna akcija je bila ritmična s frekvenco 94 na minuto. Bila je neodzivna na klic in bolečino, zenici sta bili simetrični, široki in sta počasneje reagirali na osvetlitev, plantarni odziv na levi strani je bil v ekstenziji. V laboratorijskih izvidih je bila koncentracija natrija 123 mmol/l, odstopale so še povišane vrednosti C-reaktivnega proteina 66 mg/l in blaga levkocitoza. Dve uri po sprejemu so se pri bolnici ponovno pojavili fleksijski krči, ob čemer sta bili obe zenici široki, desna ni bila odzivna na osvetlitev, zaradi česar je bila bolnica sedirana in mehansko ventilirana. Bolnico je konziliarno pregledal infektolog, ki je zaradi povišane telesne temperature, porasta vnetnih parametrov in rentgensko vidne zgostitve v zgornjem desnem pljučnem režnju svetoval zdravljenje s cefepimom in z metronidazolom. Pri bolnici je bila opravljena še lumbalna punkcija in preiskave likvorja za ugotovitev morebitne bakterijske okužbe ali okužbe z virusom herpesa simpleksa, izvidi so bili v mejah normale.

Neposredno po sprejemu na intenzivni oddelek je bolnico konziliarno pregledal še endokrinolog, ki je na podlagi neustrezno povišane vrednosti natrija v urinu 75 mmol/l (normalno do 40 mmol/l) ob sočasni hiponatriemiji postavil delovno diagnozo sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (angl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH). Diferencialno diagnostično ni bilo moč izključiti sekundarne insuficience nadledvičnic in sekundarnega hipotiroidizma, zato je bilo uvedeno zdravljenje s hidrokortizonom 200 mg dnevno v kontinuirani infuziji. Pri bolnici so še pred tem opravili določitev TSH, pT4 in pT3 ter hitri ACTH-test. Naslednji dan je bila na podlagi znižanih vrednosti TSH 0,211 mE/l (normalno 0,35–5,5 mE/l), pT4 9,71 pmol/l (normalno 11,5–22,7 pmol/l) in pT3 2,02 pmol/l (normalno 3,5–6,5 pmol/l)

ter neustreznega porasta kortizola ob hitrem ACTH-testu z 215 na 307 nmol/l postavljena dokončna diagnoza hipopituitarizma, ki je bil glede na klinični potek najverjetneje posledica SS. Istega dne je bolnica zaradi vrednosti natrija 127 mmol/l še enkrat prejela infuzijo hipertonične 1 M raztopine natrijevega klorida. Uveden je bil tudi levotiroksin 50 µg dnevno po nazogastrični sondi. Četrty dan zdravljenja na intenzivnem oddelku je bila ukinjena sedacija, bolnica je bila ekstubirana in je dihala spontano, z njo je bil možen smiseln kontakt, vrednosti natrija v krvi so se normalizirale. Zaradi povišanega krvnega tlaka je bilo uvedeno zdravljenje z gliceriltrinitratom in perindoprilom. Odmerek hidrokortizona je bil postopno znižan. Osmi dan je bila nepri zadeta, orientirana, vendar še nekoliko upočasnjena in pozabljiva, brez potrebe po dodatnem kisiku, kardiopulmonalno in elektrolitsko stabilna ter brez perifernih edemov premeščena na endokrinološki oddelek.

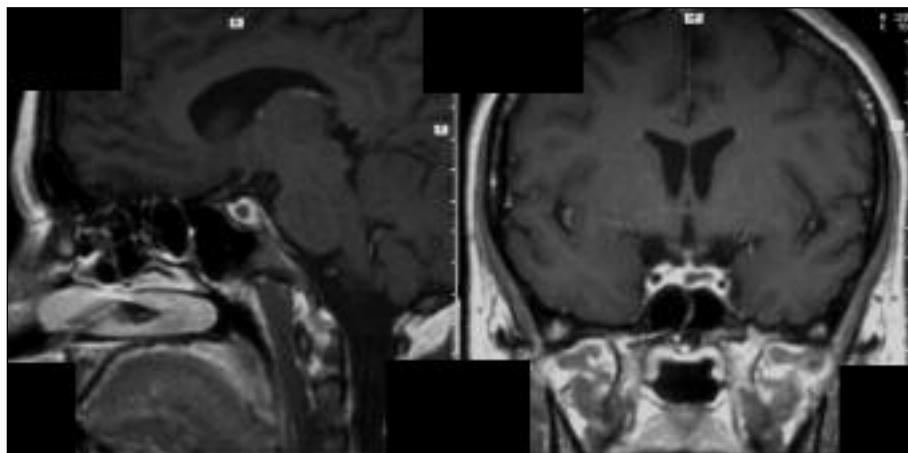
Po premestitvi na endokrinološki oddelek je bolnica še naprej prejela hidrokortizon in levotiroksin. Drugi dan zdravljenja na oddelku je ob normalni vrednosti natrija v krvi bolnica doživela generaliziran epileptični napad (fr. *grand mal*). Nevrolog, ki jo je pregledal, je ugotavljal blago desnostransko hemiparezo. V terapijo je bil na njegov predlog uveden karbamazepin. Zaradi povišanega krvnega tlaka je bil tretji dan zdravljenja dodan še amlodipin. Kontrolni MRI glave, opravljen isti dan, je pokazal zmanjšanje edema v področju hipotalamusa, infundibuluma in hipofize ter v področju sprednjih vidnih poti. Cefepim in metronidazol sta bila ukinjena osmi dan zdravljenja, kontrolna rentgenska slika ni pokazala znakov pljučnice. Enajsti dan zdravljenja na oddelku je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo, svetovana je bila dosmrtna nadomestna terapija s hidrokortizonom 20 mg na dan v treh deljenih odmerkih in levotiroksinom 75 µg na dan, dvotima antihipertenzivna

terapija s perindoprilom in amlodipinom, antiepileptična terapija s karbamazepinom in zaščita za želodec z omeprazolom. Predvidene so bile redne kontrole v endokrinološki ambulanti. Čez štiri mesece je bila gospa ponovno načrtovano sprejeta na endokrinološki oddelek za preverjanje hormonskega stanja in kontrolni MRI glave. Od prve hospitalizacije je pri bolnici prišlo do bistvenega subjektivnega izboljšanja počutja, imela je več energije, boljši spomin in težave z vidom so izginile. Izvidi hormonskih preiskav (LH, FSH, PRL, IGF-1, pT4, pT3, hitri ACTH-test in profil kortizola) so potrdili panhipopituitarizem, zato je bilo svetovano nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s hidrokortizonom in z levotiroksinom, kasneje tudi s kombiniranim estrogensko-progestogenskim preparatom. Kontrolni MRI glave je pokazal normalno stanje po delni regresiji vseh sprememb v področju hipofize in hipotalamusa. Nevrolog je svetoval nadaljevanje terapije s karbamazepinom, saj drugi epileptični napad ni bil pojasnjen. Predvideno je bilo redno sledenje v endokrinološki ambulanti.

RAZPRAVA

Prikazali smo primer 26-letne bolnice, pri kateri je kmalu po poporodni krvavitvi

prišlo do akutnega hipopituitarizma s hudo hiponatriemijo zaradi SS s hitrim kliničnim potekom. Čeprav je SS glede na podatke iz literature relativno redek vzrok hipopituitarizma, je na Islandiji opravljena retrospektivna raziskava iz leta 2009 ugotovila prevalenco SS 5,1 na 100.000 žensk, kar je višje od pričakovane prevalence za razvite države (32). Hipopituitarizem zaradi SS se običajno razvije počasi in kronično, od poroda do postavitve diagnoze v večini primerov mine več let. Med simptomi in znaki, ki jih povzroča pomanjkanje hormonov sprednjega režnja hipofize pri SS, so tudi motnje presnove vode in elektrolitov, najpogostejše hipotonična euvolemična hiponatriemija (33). Ta je prisotna pri približno eni tretjini bolnic s SS (12, 16, 17). Opisanih je več možnih mehanizmov nastanka hiponatriemije pri hipopituitarizmu zaradi SS: pomanjkanje glukokortikoidov zaradi sekundarne insuficience nadledvičnic lahko povzroči povečano izločanje anti-diuretičnega hormona, sekundarna hipotiroza pa lahko povzroči zmanjšano izločanje čiste vode (angl. *free-water clearance*) (34, 35). Diagnozo SIADH, ki se ravno tako kaže kot hipotonična euvolemična hiponatriemija, bomo torej lahko postavili šele po izključitvi sekundarne insuficience nadledvičnic in



Slika 2. Kontrolni MRI glave, opravljen med zdravljenjem na endokrinološkem oddelku.

(sekundarne) hipotiroze z ustreznimi hormonskimi testi (33).

V zelo redkih opisanih primerih lahko do pojava SS pride akutno, kmalu po porodu. Pri večini takšnih primerov je bila poleg nezmožnosti dojenja po porodu in simptomov ter znakov edema hipofize (glavobol in motnje vida) prisotna tudi huda hiponatriemija (35–39). Poleg hiponatriemije so v literaturi opisani še primeri hitrega kliničnega poteka SS s hipoglikemijo, centralnim diabetes insipidusom in SIADH (37, 38, 40). Kljub redkosti je pri diferencialni diagnostiki hiponatriemije v poporodnem obdobju pomembno pomisliti tudi na hipopituitarizem. Treba je opraviti ustrezne hormonske teste in glede na izvide po potrebi še MRI hipofize. Poleg SS lahko hipopituitarizem v poporodnem obdobju povzroča še apopleksija hipofize, običajno zaradi krvavitve v preeksistentni, do takrat neprepoznani adenom hipofize, in limfocitni hipofizitis, ki je pogostejši ravno po porodu (5, 36, 41). SS lahko od apopleksije hipofize ločimo po odsotnosti intraselarne krvavitve na MRI glave (42). Limfocitni hipofizitis za razliko od SS ni povezan s poporodno krvavitvijo. Po porodu je možno dojenje, saj ima 40 % bolnic celo hiperprolaktinemijo. Pri 20 % bolnic z limfocitnim hipofizitisom so prisotne še druge avtoimunske bolezni (43, 44). Možno je tudi razlikovanje na podlagi slikovne diagnostike. Pri limfocitnem hipofizitisu se povečana hipofiza na MRI slikanju simetrično in homogeno obarva, na določenih sekvencah je lahko viden zadebeljen hipofizni pecelj (43–46). V prikazih dveh primerov SS s hitrim kliničnim potekom, ki vključujeta tudi opis MRI glave, so najdbe povečane hipofize, ki se obarva samo na obrobju, v sredini pa ne, skladne z ugotovitvami v našem prikazu primera (27, 36).

Huda akutna hiponatriemija s krči in z drugimi simptomi disfunkcije osrednjega živčevja je urgentno stanje. Zdravimo jo s hipertonično raztopino natrijevega klorida (47). Koncentracije natrija na ta način ne

smemo zvišati za več kot 10–12 mmol/l v prvih 24 urah in ne več kot 18 mmol/l v prvih 48 urah, saj je prehitro zvišanje povezano s povečanim tveganjem hudih in trajnih nevroloških okvar zaradi centralne pontine mielinolize (33, 47). V prikazanem primeru je bilo zvišanje koncentracije natrija sprva nekoliko hitrejšo kot priporočeno, vendar pa na srečo do centralne pontine mielinolize pri bolnici ni prišlo. Hiponatriemija pri bolnicah s SS se zaradi sekundarne hipotiroze in insuficience nadledvičnic dolgoročno slabo odziva na zdravljenje s hipertonično raztopino natrijevega klorida, zato je nujno čim prej uvesti zdravljenje s hidrokortizonom, kasneje pa tudi z levotiroksinom (48). Ob ustreznem nadomestnem zdravljenju dodajanje hipertonične raztopine natrijevega klorida razen pri hudi akutni hiponatriemiji z nevrološkimi simptomi ni potrebno oz. je lahko zaradi prehitrega zvišanja koncentracije natrija celo škodljivo (48, 49).

ZAKLJUČEK

Kljub hudemu in hitremu poteku SS v opisanem primeru je ob pravočasni diagnozi in ustreznem zdravljenju mogoče pričakovati dober izhod z relativno ohranjeno dobro kakovostjo življenja. Predstavljeno bolnico še po več kot devetih letih od poroda redno sledimo v endokrinološki ambulanti. Težav, povezanih s hipopituitarizmom, ob rednem jemanju hidrokortizona, levotiroksina, estrogena z noretisteronom in rosuvastatina zaradi blage dislipidemije, nima. Kontrolni MRI glave po več letih je pokazal pričakovano atrofijo hipofize. Kljub redkosti je prepoznavanje tako akutnega nastopa kot kroničnega poteka hipopituitarizma zaradi SS pomembno, saj je ob ustreznem zdravljenju možno posledice pomanjkanja hormonov hipofize dobro obvladovati. Čeprav pogostost SS zaradi razvoja perinatalne oskrbe v razvitem svetu pada, nekateri novejši podatki kažejo, da je SS morda pogostejši, kot smo mislili doslej.

LITERATURA

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55 (6): 735–40.
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (3): 1169–72.
3. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50 (6): 703–13.
4. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Path Bact*. 1937; 45 (1): 189–214.
5. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003; 6 (4): 181–8.
6. Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15 Suppl 3: S203–7.
7. Zargar AH, Singh B, Laway BA, et al. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril*. 2005; 84 (2): 523–8.
8. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci*. 2010; 340 (5): 402–6.
9. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 520–2.
10. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med*. 1988; 85 (2): 217–20.
11. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (4): 292–5.
12. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, et al. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 30 (6): 613–8.
13. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, et al. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (9): 4137–41.
14. Yamauchi T, Yoshio N, Mizuguchi T, et al. Acute fatty liver of pregnancy complicated with anterior pituitary insufficiency. *Intern Med*. 2001; 40 (12): 1227–31.
15. Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, et al. Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract*. 2011; 17 (3): 337–44.
16. Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, et al. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22 (5): 279–83.
17. Sert M, Tetiker T, Kirim S, et al. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J*. 2003; 50 (3): 297–301.
18. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007; 369 (9571): 1461–70.
19. Haddock L, Vega LA, Aguilo F, et al. Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. *Johns Hopkins Med J*. 1972; 131 (2): 80–99.
20. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84 (3): 924–9.
21. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361 (9372): 1881–93.
22. Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 26 (1): 53–9.
23. Abucham J, Castro V, Maccagnan P, et al. Increased thyrotrophin levels and loss of the nocturnal thyrotrophin surge in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47 (5): 515–22.
24. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (2): 477–85.
25. Hoffman DM, Nguyen TV, O'Sullivan AJ, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*. 1994; 344 (8920): 482–3.
26. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, et al. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med*. 1983; 75 (4): 585–91.
27. Lavalley G, Morcos R, Palardy J, et al. MR of nonhemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16 (9): 1939–41.
28. Vaphiades MS, Simmons D, Archer RL, et al. Sheehan syndrome: a splinter of the mind. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (2): 230–3.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002; 288 (3): 321–33.

30. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362 (9382): 419–27.
31. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (6): 1587–609.
32. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164 (3): 349–54.
33. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73 Suppl 3: S4–12.
34. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med*. 1989; 321 (8): 492–6.
35. Schrager S, Sabo L. Sheehan syndrome: a rare complication of postpartum hemorrhage. *J Am Board Fam Pract*. 2001; 14 (5): 389–91.
36. Dejager S, Gerber S, Foubert L, et al. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med*. 1998; 244 (3): 261–6.
37. Bunch TJ, Dunn WF, Basu A, et al. Hyponatremia and hypoglycemia in acute Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16 (5): 419–23.
38. Putterman C, Almog Y, Caraco Y, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Sheehan's syndrome: a rare cause of postpartum hyponatremia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165 (5 Pt 1): 1330–3.
39. Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, et al. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (11): 2714–5.
40. Robalo R, Pedroso C, Agapito A, et al. Acute Sheehan's syndrome presenting as central diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2012.
41. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J*. 1997; 44 (1): 1–10.
42. Lazaro CM, Guo WY, Sami M, et al. Haemorrhagic pituitary tumours. *Neuroradiology*. 1994; 36 (2): 111–4.
43. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, et al. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80 (8): 2302–11.
44. Levine SN, Benzel EC, Fowler MR, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging characterization. *Neurosurgery*. 1988; 22 (5): 937–41.
45. Powrie JK, Powell M, Ayers AB, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42 (3): 315–22.
46. Pisaneschi M, Kapoor G. Imaging the sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15 (1): 203–19.
47. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009; 29 (3): 282–99.
48. Pham PC, Pham PA, Pham PT. Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (3): E14.
49. Shoji M, Kimura T, Ota K, et al. Cortical laminar necrosis and central pontine myelinolysis in a patient with Sheehan syndrome and severe hyponatremia. *Intern Med*. 1996; 35 (5): 427–31.

Primož Košir¹

Primerjalna raziskava terapevtske enakovrednosti med testnim in referenčnim zdravilom fiksne kombinacije 3 miligramov benzydaminijevega klorida in 1 miligrama cetilpiridinijevega klorida pri preiskovancih z vnetim žrelom, povezanim z okužbami zgornjih dihal

A Comparison of Therapeutic Equivalence between Test and Reference Formulations of the Fixed Combination of 3 milligrams Benzydamine Hydrochloride and 1 milligram Cetylpyridinium Chloride in the Treatment of Sore Throat Associated with Upper Respiratory Tract Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vnetje žrela, cetilpiridinijev klorid, benzydaminijev klorid, protibolečinsko delovanje, protivnetno delovanje, antiseptično delovanje

Cetilpiridinijev klorid deluje kot antiseptik širokega spektra. Njegovo antibakterijsko delovanje je znano že vrsto let. Benzydaminijev klorid je derivat indazola. Spada med nesteroïdna protivnetna zdravila in deluje protibolečinsko, protivnetno, lokalno anestetično ter protivročinsko. V Evropi se uporablja že skoraj štiri desetletja. Kombinacija antiseptičnega delovanja cetilpiridinijevega klorida in protibolečinskega ter protivnetnega delovanja benzydaminijevega klorida je terapevtsko uporabna za zdravljenje okužb in vnetij zgornjih dihal. Cilj raziskave je bil potrditi učinkovitost in varnost kombinacije učinkovin pri zdravljenju vnetega žrela, povezanega z okužbami zgornjih dihal. Učinkovitost testnega zdravila (3 mg benzydaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridinijevega klorida; Septabene® pastile, Krka, d. d.) je bila v kliničnem preizkušanju bistveno boljša od placeba in primerljiva s primerjalnim zdravilom v kliničnem preizkušanju v vseh ocenjevanih točkah. Testno zdravilo je začelo delovati takoj, kar se je odražalo v manjši jakosti bolečine v žrelu in njenem olajšanju v 15-minutnem obdobju po vzetem odmerku. Jakost bolečine v žrelu se je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala za najmanj tri ure. Podobno kot jakost bolečine se je statistično značilno izboljšalo olajšanje bolečine znotraj treh ur. Po štiridnevem zdravljenju se je jakost bolečine zmanjšala za več kot 85 % od izhodišča. Ob koncu zdravljenja je bolezen izzvenela pri 89 % bolnikov, ki so se zdravili s testnim zdravilom. Neželeni učinki (suha usta in zgaga) so se pojavili pri 2,54 % preiskovancev v skupini, ki je prejela testno zdravilo. Neželeni učinki so bili blagi in so izzveneli v 24 urah. Obe aktivni zdravljenji sta imeli podoben varnostni profil, ki se klinično ni bistveno razlikoval od placeba. Raziskava je pokazala, da je testno zdravilo učinkovito, da ga bolniki dobro prenašajo in da je tak način zdravljenja primeren za bolnike z vnetjem žrela, povezanim z okužbami zgornjih dihal.

¹ Primož Košir, dr. vet. med., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; primoz.kosir@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: sore throat, cetylpyridinium chloride, benzydamine hydrochloride, analgesic, anti-inflammatory, antiseptic

Cetylpyridinium chloride acts as a broad-spectrum antiseptic. Its antibacterial effect has been recognized for many years. Benzydamine hydrochloride is an indazole, a non-steroidal anti-inflammatory drug that has analgesic, anti-inflammatory, local anesthetic and antipyretic properties and has been widely used across Europe for nearly four decades. The combination of antiseptic properties of cetylpyridinium chloride and anti-inflammatory and analgesic action of benzydamine hydrochloride is therapeutically useful in the treatment of upper respiratory tract infections and inflammations. The aim of our study was to confirm efficacy and safety of the combination in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections. The formulation, 3 mg benzydamine hydrochloride and 1 mg cetylpyridinium chloride (Septabene® lozenges, Krka, d. d.), was significantly superior to the placebo and comparable to the reference investigational medicinal product in all efficacy endpoints. There was an immediate onset of action of the tested investigational medicinal product. This was shown by the reduction in throat pain intensity and improvement in throat pain relief over the initial 15-minute interval period after drug administration. Throat pain was statistically significantly reduced for at least three hours in comparison with the placebo. Similar improvement was observed in pain relief over three hours. After four days of treatment, pain intensity was reduced for more than 85% from baseline. At the end of the treatment, the disease was resolved in 89% of patients treated with the tested investigational medicinal product. Adverse reactions (dry mouth and heartburn) were reported in 2.54% subjects treated with the tested investigational medicinal product. The reactions were evaluated as mild and were abated within 24 hours. Both active treatments had a similar safety profile, which was clinically not significantly different from the placebo. This study demonstrated that tested investigational medicinal product is effective and well tolerated and serves as an appropriate treatment option for patients with sore throat associated with upper respiratory tract infections.

UVOD

Okužbe zgornjih dihal so med najpogostejšimi akutnimi infekcijskimi obolenji in lahko povzročijo vnetje žrela (faringitis). Faringitis je vnetje sluznice in spodnjih struktur žrela. Akutno vnetje žrela je ena izmed najpogostejših težav, o katerih bolniki poročajo splošnemu zdravniku ali farmacevtu, čeprav večina ljudi z vnetim žrelom ne poišče zdravniške pomoči (1, 2).

Kljub temu, da so bakterije pomemben povzročitelj okužb, vnetje žrela večinoma povzročajo virusi. Po ocenah vnetje žrela pri odraslih v 50–95 % in pri otrocih v 70 % povzročijo okužbe z virusi dihal, predvsem

z adenovirusi, virusi gripe in predvsem v otroštvu z virusi herpesa. Pri manj kot 20 % primerih faringitisa in tonzilitisa so primarno ali sekundarno vpletene bakterije (3, 4). Vnetja žrela večinoma ne povzročajo bakterije, zato v več mednarodnih zdravstvenih organizacijah odsvetujejo primarno zdravljenje z antibiotiki. Vnetje žrela največkrat povzročajo virusi, zato je prispevek antibiotikov k izboljšanju simptomov neznaten, poleg tega obstaja tudi nevarnost zapletov. Predpisovanje antibiotikov za zdravljenje akutnega vnetja žrela je zato sporno (5, 6).

Klinična dilema glede zdravljenja vnetja žrela kaže potrebo po zdravljenju brez upo-

rabe antibiotikov, ki izpolnjuje bolnikova pričakovanja po hitrem olajšanju (9). V praksi se odmika od predpisovanja antibiotikov, zato se pojavljajo možnosti za nadomestno zdravljenje z zdravili v obliki pastil, ki omogočajo hitro zmanjšanje bolečine in neugodja, povezanih z vnetim žrelom.

Testno zdravilo v kliničnem preskušanju, ki ga izdeluje Krka, d. d., in vsebuje fiksno kombinacijo 3 mg benzydaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridiniijevega klorida, omogoča pristop k celovitemu zdravljenju vnetega žrela. Deluje protibolečinsko, protivnetno in antiseptično. Cetilpiridinijev klorid je kvarтерна amonijeva spojina, antiseptik, ki je dokazano učinkovit pri zdravljenju okužb in vnetij v ustni votlini in žrelu (13, 14). Benzydaminijev klorid je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki deluje tudi nespecifično antibakterijsko. Benzydaminijev klorid v klinični praksi široko uporabljajo za lokalno zdravljenje vnetij. V klinični praksi je razširjena uporaba za lokalno zdravljenje vnetij, zmanjšuje pa tudi nastanek edemov in granulomov pri živalih in kaže antioksidativno delovanje. Lokalna uporaba benzydaminijevega klorida povečuje njegovo protibolečinsko in protivnetno delovanje na sluznici bolj kot druga lokalno uporabljena protivnetna zdravila (14, 15).

METODE

Raziskava se je izvajala v Rusiji in Sloveniji od novembra 2013 do februarja 2014. Vanjo so bili vključeni bolniki obeh spolov, stari 18–65 let, ki so imeli ≤ 6 dni vnetje žrela, povezano z okužbami zgornjih dihal. Bolniki so kazali objektivne znake tonziloфарингитisa, ki ga je ocenil zdravnik s številom točk (≥ 4 na lestvici do 10 za ocenjevanje tonziloфарингитisa). Vsi udeleženci so ovrednotili svoje doživetje bolečine v žrelu na 100 mm vizualni analogni lestvici (angl. *visual analogue scale*, VAS). V raziskavo so bili vključeni samo tisti bolniki, pri katerih je bila bolečina v žrelu zmerne do hude, oce-

njena ≥ 60 mm na 100 mm VAS lestvici. Bolniki niso bili vključeni v raziskavo, če so pri njih opazili: oteženo dihanje ali kašelj, ki bi lahko kompromitirala respiratorno funkcijo in poslabšala vnetje žrela; če je hitri streptokokni test kazal na hudi streptokokni tonzilitis; če so opazili hude spremembe faringalne regije po lestvici za ocenjevanje tonziloфарингитisa, povišano telesno temperaturo, kronično vnetje žrela, druge hude bolezni dihal ali lezije orofarinksa. Bolniki so bili izvzeti iz raziskave tudi, če so se zdravili z zdravili, ki bi lahko vplivala na rezultate raziskave ali so imeli kronično bolezen, pri kateri je potrebno dolgotrajno jemanje zdravil, ki bi lahko vplivala na rezultate raziskave. Prav tako so bili iz raziskave izvzeti bolniki s predhodno ugotovljeno preobčutljivostjo za benzydaminijev klorid, druge nesteroidne protivnetne učinkovine, cetilpiridinijev klorid ali druge sestavine preiskovanega zdravila. Izvzete so bile tudi ženske v obdobju nosečnosti ali dojenja in ženske v rodni dobi, ki niso uporabljale ustrezne kontracepcijske zaščite.

Izvedena raziskava je bila randomizirana, primerjalna, nadzorovana s placebom, vzporedna in deloma slepa. Slepota študije je bila zagotovljena za testno zdravilo v kliničnem preizkušanju in placebo. Zaradi tehničnih težav slepota ni bila zagotovljena za primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju. Označevanje vseeno ni razkrilo identitete placeba, testnega, in primerjalnega zdravila v kliničnem preizkušanju, saj se primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju ne trži v državah, kjer je potekala raziskava. Preiskovalci in preiskovanci torej niso bili seznanjeni z videzom primerjalnega in testnega zdravila v kliničnem preizkušanju.

Preiskovanci so bili naključno razporejeni v tri skupine:

- skupina A: placebo pastile,
- skupina B: primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju (fiksna kombinacija 3 mg benzydaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridiniijevega klorida) in

- skupina C: testno zdravilo v kliničnem preizkušanju, Septabene^{®a} (fiksna kombinacija 3 mg benzidaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridinijevega klorida).

Ključna ocena za dokaz učinkovitosti je bila opravljena pri prvem obisku, v časovnem obdobju 15–180 minut po začetnem odmerku. Hkrati so v istem časovnem intervalu ocenjevali tudi varnost.

Zdravljenje je trajalo od štiri do sedem dni, odvisno od tega, ali je stanje popolnoma izzvenelo ob kontrolnem obisku po štirih dneh zdravljenja. Peti in osmi dan so bile opravljene nadaljnje ocene predvsem zato, da se ovrednoti varnostni profil zdravila v celotnem obdobju zdravljenja. Nekateri parametri učinkovitosti so bili analizirani pri drugem in tretjem obisku.

Ocena učinkovitosti in varnosti

Poleg standardnih postopkov ocenjevanja zdravstvene anamneze, splošnega telesnega pregleda in vitalnih znakov so uporabili še posebne postopke za ocenjevanje izhodiščne statusa bolezni in sprememb po terapevtski intervenciji.

Za ocenjevanje jakosti simptomov in olajšanja sta bili uporabljene dve različni lestvici. Jakost bolečine v žrelu so ocenili po lestvici 0–100 mm na VAS, medtem ko so olajšanje bolečine v žrelu ocenili s kategorično lestvico (tabela 2). Sestavlja jo sedem fraz, ki opisujejo stopnjo olajšanja bolečine.

Po vzetem enkratnem odmerku zdravila so z lestvico ocenili jakost bolečine in olajšanje za vsako ocenjevalno obdobje (vsakih 15 minut v obdobju treh ur).

Tabela 1. Potek raziskave.

Ocenjevanje in postopki	Čas uporabe zdravila in točke klinične ocene (min)													
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	
Uporaba zdravila	X													
Ocena simptomov pri preiskovancu														
Ocena jakosti bolečine v žrelu	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena olajšanja bolečine v žrelu		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena neželenih dogodkov		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Tabela 2. Lestvica za ocenjevanje olajšanja bolečine v žrelu.

Kategorija	Ocena
Popolno olajšanje	6
Skoraj popolno olajšanje	5
Močno olajšanje	4
Zmerno olajšanje	3
Blago olajšanje	2
Rahlo olajšanje	1
Ni olajšanja	0

^a Zdravilo se v različnih državah lahko pojavlja pod različnimi imeni.

Intenzivnost okužbe dihal je bila ovrednotena z oceno tonzilofaringitisa. Za vsako od petih običajnih opaženih kliničnih lastnosti tonzilofaringitisa, ki so prikazane v tabeli 3, so sešteli ocene na ocenjevalni lestvici od 0 do +2.

Za oceno varnostnega profila sta bila uporabljena intervju in telesni pregled. Pri prvem obisku so za ocenjevanje varnostnega profila uporabili intervju. Pri vsaki točki za ocenjevanje učinkovitosti je bil preiskovanec vprašan o preobčutljivosti ali drugih simptomih. Preiskovance so tudi spodbujali, naj sami spontano poročajo o simptomih, ki bi jih zaznali, ali znakih, ki bi jih opazili v celotnem triurnem ocenjevalnem obdobju. Pri drugem in tretjem obisku so za ocenjevanje varnosti uporabili intervju in telesni pregled. Vse zajete neželene dogodke so razporedili glede na povezanost z zdravilom, jakost, resnost, čas do pojava, pogostnost, zahtevo po zdravljenju in pričakovanost.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 291 preiskovancev. Od 291 naključno izbranih jih je 57 prejelo placebo, 116 primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju in 118 testno zdravilo v kliničnem preizkušanju. Vseh 291

naključno izbranih preiskovancev je bilo vključenih v analizo za dokaz učinkovitosti in varnosti. Srednja starost bolnikov je bila $39,6 \pm 11,5$ let. Vzorec je sestavljalo 198 žensk in 93 moških. Med skupinami, ki so se zdravile, ni bilo statistično pomembnih razlik v demografskih spremenljivkah, telesnem stanju in dejavnikih, povezanih z boleznijo.

Učinkovitost

Osnovni parameter za ocenjevanje učinkovitosti je bila jakost bolečine, merjena po lestvici VAS v mm, v razponu od 0 (ni boleče) do 100 (zelo boleče). Ocenjevalna obdobja pri prvem obisku, merjena v minutah, so bila: 0 (izhodišče), 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165 in 180. Slika 1 prikazuje oceno jakosti bolečine v žrelu, merjene pri prvem obisku, za vsa ocenjevalna obdobja. Pri drugem in tretjem obisku so opravili enkratno oceno jakosti bolečine.

V primerjavi s placebom je pri jemanju testnega zdravila prišlo do bistvenega olajšanja bolečine. Učinki so bili vidni v 15 minutah po jemanju in so trajali tri ure.

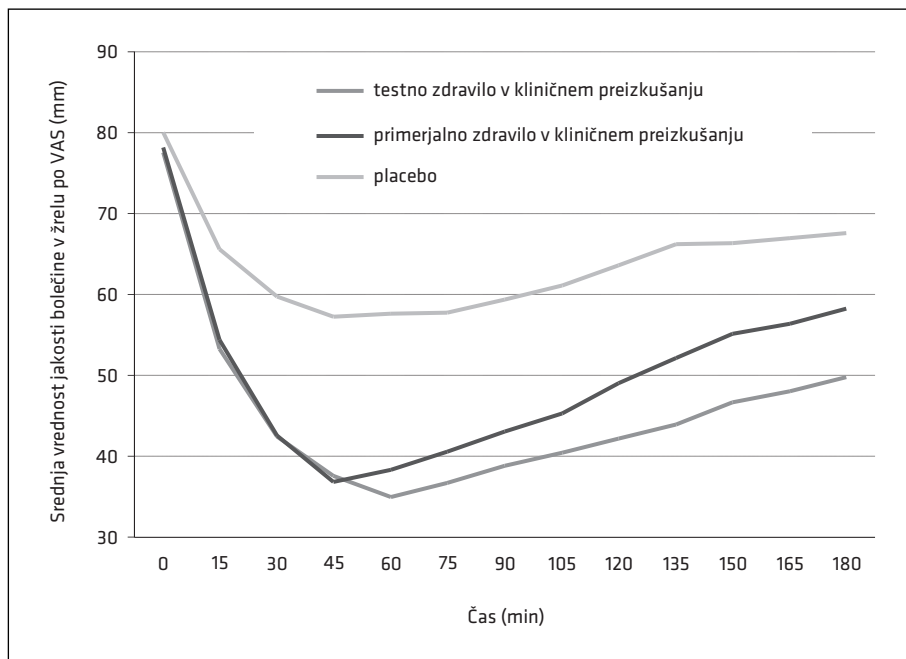
Drugi parameter, pomemben za ocenjevanje učinkovitosti, je olajšanje bolečine. Slika 2 prikazuje grafično ponazoritev vrednosti olajšanja bolečine pri prvem

Tabela 3. Ocena tonzilofaringitisa.

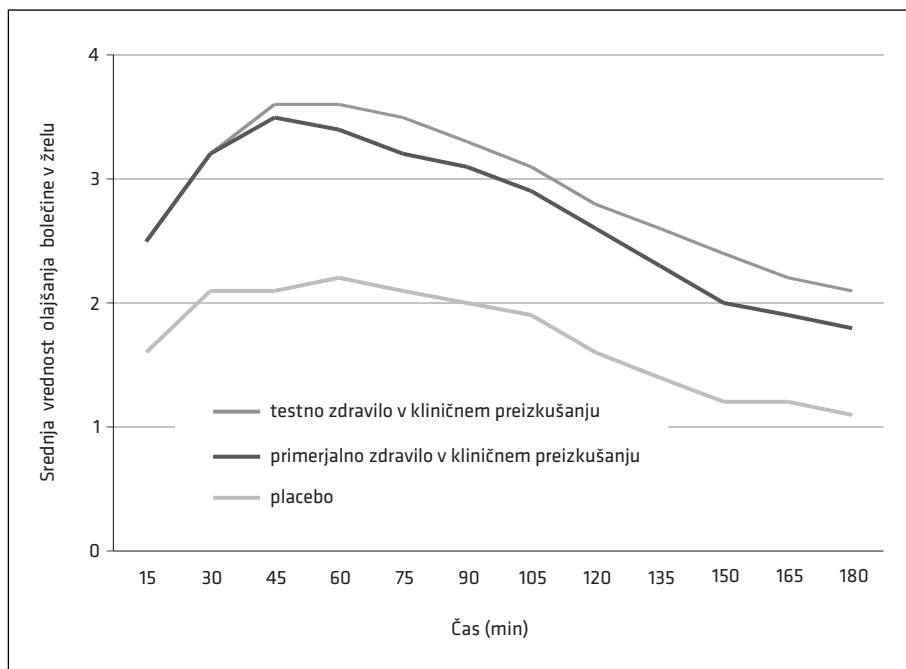
Parameter	Točke		
	0	1	2
Telesna temperatura (merjena v ustih)	$\leq 37^{\circ}\text{C}$	$37,1\text{--}38,2^{\circ}\text{C}$	$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
Barva ust in žrela	rožnata	rdeča	temno rdeča
Izpuščaji na sluznici žrela ^a	ne	nekaj	mnogo
Povečane vratne bezgavke ^b	ne	nekatero	opazno
Vnetje vratnih bezgavk (občutljivost na dotik)	ne	rahlo ali zmerno	hudo

^a eksudati, mehurčki, petehije

^b povečana velikost ali število bezgavk



Slika 1. Dinamika srednjih vrednosti jakosti bolečine, merjenih pri prvem obisku. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*).



Slika 2. Dinamika srednjih vrednosti olajšanja bolečine, merjenih pri prvem obisku.

obisku glede na zdravljenje v vseh ocenjevalnih obdobjih.

Olajšanje bolečine se je pri testnem zdravilu pojavilo 15 minut po jemanju pastile in je trajalo v obdobju treh ur.

Primarni cilj za dokaz učinkovitosti

Primarni cilj, uporabljen za dokaz učinkovitosti, je bila razlika med jakostjo bolečine v žrelu po eni uri glede na izhodiščno vrednost. Razlika v jakosti bolečine v žrelu po eni uri je bila pri testnem zdravilu statistično značilno večja kot pri placebo ($p < 0,0001$).

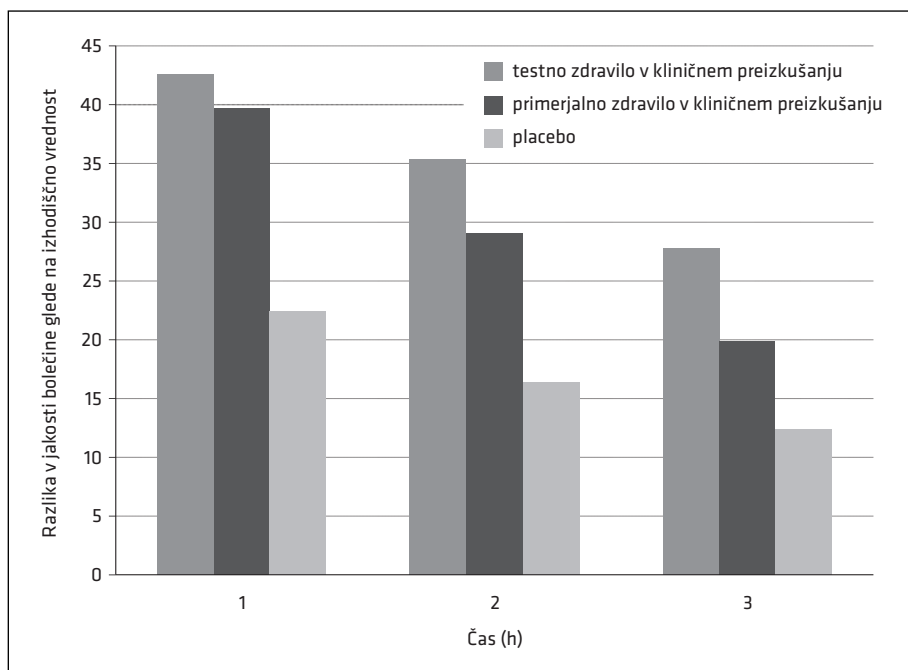
Sekundarna cilja za dokaz učinkovitosti

Sekundarna cilja, uporabljena za dokaz učinkovitosti, sta bila razlika med jakostjo bolečine v žrelu po dveh urah glede na izhodiščno vrednost in razlika med jakostjo bolečine v žrelu po treh urah glede na izhodiščno vrednost. Poleg tega je bilo za dokaz učinkovitosti uporabljeno še skupno

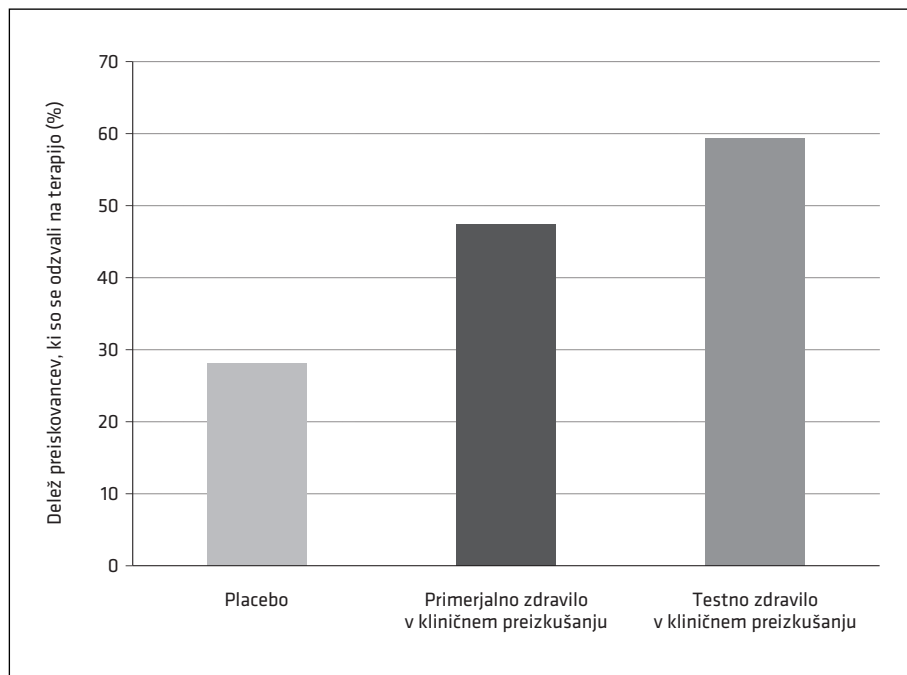
olajšanje bolečine v obdobju od 15 minut do treh ur po jemanju ter delež preizkušancev, ki so se odzvali na terapijo.

Za vsakega preiskovanca so po trapezoidnem pravilu izračunali skupno olajšanje bolečine v obdobju od 15 minut do treh ur kot območje pod krivuljo ocene olajšanja bolečine. Delež preiskovancev, ki so se odzvali na terapijo, je bil opredeljen kot delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje, glede na skupno število preiskovancev, ki so jemali isto zdravilo. Preiskovanec, ki se je odzval na zdravljenje, je bil vsak, pri katerem se je vrednost jakosti bolečine zmanjšala za 13 mm ali več v vseh treh časovnih obdobjih (ena ura, dve uri in tri ure) po enkratnem odmerku pri prvem obisku.

V primerjavi s placebom je bil po vseh ocenjevalnih lestvicah jasno izražen boljši učinek testnega zdravila tako pri primarnih kot pri sekundarnih ciljih (slika 3, slika 4).



Slika 3. Dinamika srednjih vrednosti razlik med jakostjo bolečine v žrelu, merjenih pri prvem obisku.



Slika 4. Delež preiskovancev, ki so se odzvali na terapijo, po terapevtskih skupinah.

Terciarni cilji za dokaz učinkovitosti

Glavni namen daljšega obdobja spremljanja je bil oceniti varnost izdelka, zato so terciarni cilji za dokaz učinkovitosti služili samo kot podporni podatki za ocenjevanje učinkovitosti s primarnimi in sekundarnimi cilji.

Delež preiskovancev, pri katerih je bolezen popolnoma izzvenela, je bil ocenjen pri drugem in tretjem obisku. Med ocenjevanjem pri tretjem obisku so preiskovance, ki so uspešno zaključili zdravljenje že pri drugem obisku, šteli kot ozdravljene. Ob koncu zdravljenja je bolezen izzvenela pri 89 % bolnikov, zdravljenih s testnim zdravilom. Statistično značilna razlika med testnim zdravilom in placebom je bila dokazana tako pri drugem ($p = 0,007$) kot tudi tretjem obisku ($p < 0,001$).

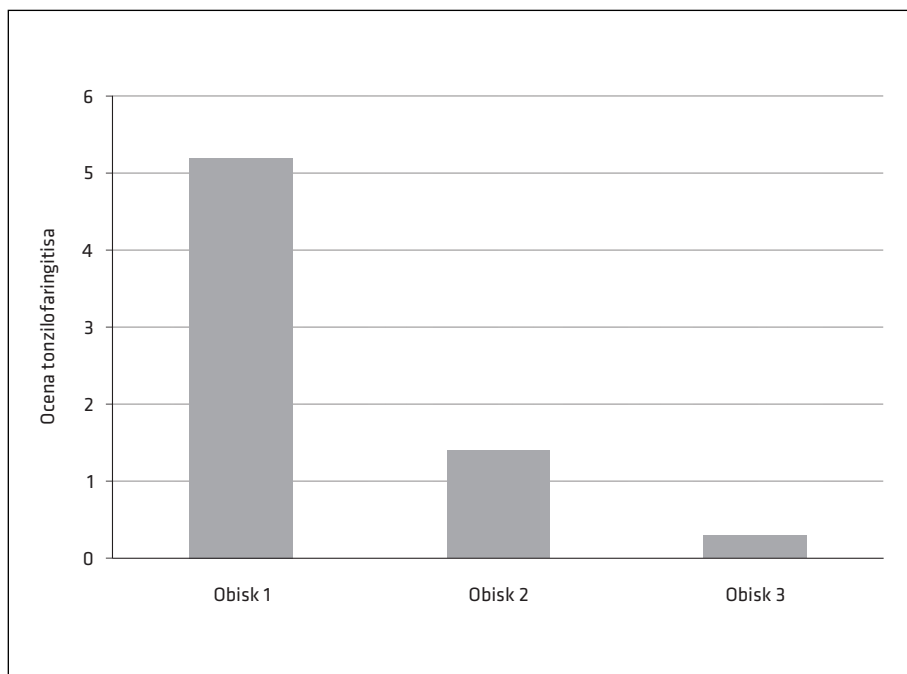
Ocena izraženosti tonzilofaringitisa je bila uporabljena za oceno intenzivnosti okužbe zgornjih dihal. Ocena tonzilofaringitisa je bila izvedena pri drugem in tretjem obisku. Pri preiskovancih, pri katerih je bilo

zdravljenje zaključeno že pri drugem obisku, so oceno tonzilofaringitisa upoštevali pri analizi tretjega obiska.

Tako pri drugem kot tudi tretjem obisku je bila dokazana pomembna razlika med testnim zdravilom in placebom (slika 5).

Varnost

Varnost zdravila so ocenjevali pri vseh 291 vključenih preiskovancih. Skupno je bilo ugotovljeno 19 neželenih dogodkov, od tega jih je bilo 10 prepoznanih kot neželeni učinki v povezavi z zdravilom, ki so bili med skupinami dokaj enakomerno razporejeni. O blagih prebavnih motnjah (suha usta in zgaga) so poročali pri 2,54 % preiskovancih, ki so jemali testno zdravilo. Neželeni učinki so bili blagi in so izzveneli v 24 urah. Neželenih učinkov, zaradi katerih bi moral preiskovanec prenehati sodelovati v raziskavi, ni bilo. Obe aktivni zdravljenji sta imeli podoben varnostni profil, ki ni bil pomembno klinično drugačen od placeba (16).



Slika 5. Znižanje ocene tonzilo-faringitisa s testnim zdravilom.

ZAKLJUČKI

Nova farmacevtska oblika zdravila Septabene® zaradi kombinacije aktivnih učinkovin, ki delujejo protibolečinsko, protivnetno in antiseptično, ponuja pristop k celovitemu zdravljenju vnetja žrela. Raziskava je poka-

zala, da je nova farmacevtska oblika učinkovita in da jo bolniki pri zdravljenju vnetega žrela dobro prenašajo. Učinkovitost zdravila Septabene® je bila bistveno boljša od placeba in primerljiva s primerjalnim zdravilom v kliničnem preizkušanju.

LITERATURA

1. Bisino AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 344 (3): 205–11.
2. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract*. 2005; 22 (3): 227–33.
3. Addey D, Shephard A. Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2012; 12: 9.
4. Wunderer H. Mund- und Rachentherapeutika. *Dtsch Apoth Ztg*. 1986; 126 (42): 2281–92.
5. Little PS, Williamson I. Controversies in management: are antibiotics appropriate for sore throats? Costs outweigh the benefits. *BMJ*. 1994; 309: 1010.
6. Little PS, Williamson I, Warner G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*. 1997; 314 (7082): 722–7.
7. Butler CC, Rollnick S, Kinnerley P, et al. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: consolidating »why« and considering »how«. *Br J Gen Pract*. 1998; 48 (437): 1865–70.
8. Strutz HJ, Dieterich HA. Behandlung infektiös-entzündlicher Erkrankungen des Mund-, Hals- und Rachenraumes mit Cetylpyridiniumchlorid. *Therapiewoche*. 1984; 34: 565–9.
9. Meier E. Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit. *Apotheker J*. 1990; 12: 26–32.
10. Kenschal U. Antiseptische Lokaltherapeutica als eigenständige Therapie HNO-ärztlich gesehen. *Therapiewoche*. 1977; 27: 7732–9.
11. Merianos JJ. Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilisation and preservation*. 4th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1991. p. 225–55.
12. Anonymous. Mund- und Rachentherapeutika. Lutschen, Gurgeln, Pinseln, Spülen, Sprühen. *Dtsch Apoth Ztg*. 1983; 123 (50): 2465–9.
13. Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51 (7): 588–95.
14. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998; 6 (2): 95–107.
15. Cioli V, Corradino C, Scorza Barcellona P. Review of pharmacological data of benzydamine. *Int J Tiss Reac*. 1985; 7 (3): 205–13.
16. Gordeev I. Final report. A comparison of therapeutic equivalence between the test and the reference formulation of fixed combination of cetylpyridinium chloride 1.0 mg/benzydamine hydrochloride 3 mg in subjects with sore throat associated with upper respiratory tract infections; Phase III study. 2014; Podatki iz arhiva. KRKA, d. d., Novo mesto.

AAAAI 2015: uvajanje izdelkov iz arašidov v prehrano v zgodnjem otroštvu zmanjša razširjenost alergije na arašide

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, februar 2015

Uvajanje izdelkov iz arašidov v prehrano otrok z velikim tveganjem za razvoj alergije na arašide je bilo varno in je za 86 % zmanjšalo pogostost pojava alergije na te zemeljske oreške. To je ključna ugotovitev randomizirane raziskave, ki so jo ob podpori ameriškega inštituta National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) opravili v okviru mreže Immune Tolerance Network. Rezultati so bili strokovni javnosti prvič predstavljeni na vsakoletnem srečanju American Academy of Allergy, Asthma and Immunology februarja 2015 v Houstonu in na spletni strani revije The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2015; 372: doi: 10.1056/NEJMoa1414850).

Raziskava LEAP (Learning Early About Peanut Allergy), je povedal dr. Gideon Lack (King's College London, Velika Britanija), je bila utemeljena na ugotovitvi, da je razširjenost alergije na arašide pri judovskih otrocih, ki živijo v Veliki Britaniji, 10-krat večja kot pri izraelskih otrocih podobnega rodu. Razliko so pripisali zgodnejšemu pričetku uživanja izdelkov iz arašidov v Izraelu, kjer otroci od 7 meseca naprej uživajo tudi več kot 7 g beljakovin iz arašidov mesečno. Glavni cilj raziskave je bil tako ugotoviti, ali je zgodnejše uvajanje arašidov v prehrano učinkovito kot primarni in sekundarni ukrep za preprečevanje alergije na arašide. Opravili so jo v enem britanskem središču, vanjo pa so zajeli 640 otrok s hudim ekcemom, alergijo na jajca ali obojim, ki so bili stari vsaj 4 mesece in mlajši od 11 mesecev oziroma povprečno $7,8 \pm 1,7$ mesecev. Vsem so opravili kožni vbodni test za alergijo na arašide in jih glede

na prisotnost ter velikost reakcije razdelili v dve skupini. Znotraj vsake skupine so otroke naključno razporedili ali za uživanje izdelkov iz arašidov ali pa za izogibanje tem izdelkom do starosti 60 mesecev. Otroci naj bi zaužili vsaj 6 g beljakovin iz arašidov tedensko, njihov glavni vir pa je bila Bamba (prigrizek, podoben znanemu Smokiju) oziroma arašidovo maslo za otroke, ki Bambe niso marali.

V starosti 60 mesecev je bil delež otrok z alergijo na arašide, ki so jo potrdili z oralno obremenitvijo s 5 g beljakovin iz arašidov, v skupini z negativnim kožnim testom ob vstopu v raziskavo 1,9 % v skupini, ki je uživala izdelke iz arašidov, in 13,7 % v skupini, ki se je tem izdelkom izogibala. Razlika 11,8 odstotnih točk (95 % razpon zaupanja 3,4–20,3 odstotne točke) je imela prepričljiv statistični pomen in je pomenila zmanjšanje pojavnosti alergije na arašide za 86 %. Podobno so ugotovili tudi v skupini otrok z reakcijo na kožni test premera 1–4 mm ob vstopu v raziskavo, v kateri sta bila ta deleža 10,6 % in 35,3 %, kar je pomenilo zmanjšanje pojavnosti alergije na arašide za 70,0 %. Med skupinama ni bilo razlik v pogostosti sprejema v bolnišnico in resnih škodljivih učinkov med sledenjem.

Alergije na hrano so velik problem, je v komentarju raziskave LEAP zapisal direktor NIAID dr. Anthony S. Fauci. Raziskave, ki bi pokazala tako veliko korist v preprečevanju alergije na arašide, doslej še ni bilo, njeni izsledki pa utegnejo spremeniti poglede na preprečevanje alergije na hrano. Mnenja, da je raziskava mejnik na področju prehranskih alergij, je bila tudi predsedujoča

zasedanja na srečanju v Houstonu in številni drugi komentatorji, vsi pa so opozorili, da ni znano, ali bi podoben rezultat dosegli

tudi z drugimi živili, ki so pogosto povezana z alergijami.

Umrljivost bolnikov z duševnimi motnjami večja kot umrljivost vrstnikov v populaciji

JAMA Psychiatry, februar 2015

Umrljivost posameznikov z duševnimi motnjami je 2-krat večja od umrljivosti v populaciji ali umrljivosti vrstnikov brez tovrstnih motenj, so v prispevku, objavljenem na spletni strani revije JAMA Psychiatry (JAMA Psychiatry. 2015; 72: doi: 10.1001/jama-psychiatry.2014.2502), poročali raziskovalci z Univerze Emory v Atlanti, ZDA. Sistematičen pregled literature z metaanalizo rezultatov izbranih raziskav je razkril, da je mogoče pripisati duševnim motnjam približno 14 % vseh primerov smrti v svetovnem merilu in da so posamezniki z duševnimi motnjami ogroženi kot posamezniki in kot skupina.

Poizvedbe po elektronskih virih za obdobje do maja 2014 (s ključnimi besedami duševna motnja, huda duševna bolezen in zelo huda duševna bolezen ter posameznimi diagnozami, kot so shizofrenija, depresija, tesnoba ali bipolarna motnja) so razkrile 203 poročila o rezultatih kohortnih raziskav,

ki so primerjale umrljivost bolnikov z duševnimi motnjami in umrljivost celotnega prebivalstva ali primerljivih preiskovancev brez duševnih motenj, opravljenih v 29 državah.

Analiza združenih podatkov iz 148 raziskav je pokazala, da je bilo tveganje za smrt zaradi katerega koli vzroka pri posameznikih z duševno motnjo več kot 2-krat večje (relativno tveganje 2,22; 95 % razpon zaupanja 2,12–2,33) kot v primerjalni skupini. Umrljivost posameznikov z duševno motnjo je bila statistično značilno večja v 135 posameznih raziskavah. Skupaj 67,3 % primerov smrti je bilo posledica naravnega vzroka, 17,5 % posledica nenarnega vzroka, v preostalih primerih pa vzrok smrti ni bil znan. Raziskovalci so iz rezultatov 24 raziskav ocenili, da je bila srednja vrednost skrajšanja pričakovane življenjske dobe 10 let.

Dokazi o dolgoročni koristi omejevanja vnosa soli pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic le posredni

Cochrane Database of Systematic Reviews, februar 2015

Vnos soli je eden od dejavnikov, na katere je mogoče vplivati s ciljem zmanjševanja bremena srčno-žilnih bolezni in zaviranja napredovanja okvare delovanja ledvic pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic. Avstralski raziskovalci iz bolnišnice Princess Alexandra Hospital v Woolloongabbi pa so s sistematičnim pregledom literature, ki so ga opravili za Cochrane Collaboration, odkrili kritične vrzeli v dokazih o dolgoročni učinkovitosti omejevanja vnosa soli s hrano pri teh bolnikih, zaradi katerih ni mogoče zanesljivo ovrednotiti učinka tega ukrepa na pomembne klinične izide. Poročilo o ugotovitvah je bilo vključeno v februarско izdajo Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2: CD010070).

Raziskovalci so opravili poizvedbe po registru skupine Cochrane Renal Group za obdobje do sredine januarja 2015 in iskali randomizirane kontrolirane raziskave, ki so primerjale vsaj dve različni stopnji omejitve vnosa soli s hrano pri bolnikih s kakršno koli stopnjo kronične bolezni ledvic. Po kritičnem vrednotenju so v končno analizo vključili 24 poročil o izsledkih 8 raziskav s skupaj 258 bolniki, od katerih jih je 6 zajelo bolnike v zgodnjem stadiju bolezni, 1 bolnike, ki so bili zdravljeni s peritonealno dializo, 1 pa bolnike s presajeno ledvico.

Trajanje vseh raziskav je bilo prekratko (1–26 tednov), da bi lahko neposredno ocenile učinek omejitve vnosa soli na umrljivost, pojavnost srčno-žilnih dogodkov ali napredovanje okvare delovanja ledvic, zato so o njem sklepali posredno iz vpliva zmanjšanja vnosa soli na krvni tlak in druge dejavnike tveganja. Tri raziskave so učinek omejevanja vnosa soli preučevale vzporedno, 5 pa navzkrižno. Tveganje glede pristranskosti pri izbiri bolnikov in vrednotenju izidov je bilo razmeroma majhno.

Zmanjšanje vnosa soli s hrano je pomembno zmanjšalo izločanje natrija s sečem (za 52–141 mmol dnevno) ter znižalo sistolični (za povprečno 8,75 mmHg; 95 % razpon zaupanja 6,16–11,33 mmHg) in diastolični krvni tlak (za povprečno 3,70 mmHg; 95 % razpon zaupanja 2,30–5,09 mmHg). Pogostost otekanja je bila v 1 raziskavi ob zmanjšanem vnosu soli za 56 % manjša, 2 raziskavi pa sta pokazali, da je bilo omejevanje vnosa soli povezano z zmanjšanjem odmerkov antihipertenzijskih zdravil. Zmanjšanje vnosa soli pa ni bistveno vplivalo na ocenjeno vrednost glomerulne filtracije, očistek kreatinina, koncentracijo kreatinina v serumu ali telesno težo, je pa pomembno zmanjšalo izločanje beljakovin s sečem v vseh raziskavah, ki so spremljale ta dejavnik.

Rutinski preizkus kardioverterja-defibrilatorja pred vsaditvijo ne izboljša kliničnega izida

Lancet, marec 2015

Ob vsaditvi kardioverterja-defibrilatorja običajno opravijo test defibrilacije. Ugotovitve raziskave SIMPLE (Shockless IMPLant Evaluation), ene največjih raziskav z bolniki, ki so jim vsadili to napravo doslej, objavljene v poročilu v zadnji februarški številki revije Lancet (Lancet. 2015; 385: 785–91.), so pokazale, da bolniki tako preizkusno proženje dobro prenesejo, vendar ta ukrep ne izboljša učinkovitosti proženja oziroma zmanjša pogostosti smrti zaradi aritmije.

Raziskava je potekala v 85 bolnišnicah v 18 državah, vanjo pa je bilo vključenih 2.500 odraslih bolnikov, pri katerih je bila zaradi običajne indikacije načrtovana vsaditev kardioverterja-defibrilatorja. Pri naključno izbranih 1.253 bolnikov so ob vsaditvi opravili preizkus naprave z indukcijo fibrilacije prekatov in defibrilacijo, pri preostalih 1.247 bolnikov pa niso opravili preizkusa naprave z defibrilacijo.

V povprečno $3,1 \pm 1$ letih sledenja je prišlo do smrti zaradi aritmije ali neuspešnega proženja naprave (tj. sunka, ki ni zaključil spontane epizode prekatne tahikardije ali fibrilacije) pri 104 bolnikih (8 % letno) iz skupine s preizkusom naprave in pri 90 bolnikih (7 % letno) brez preizkusa naprave ob vsaditvi. Razlika ni imela statističnega pomena in je zadostila merilom za klinično enakovrednost obeh pristopov, ki se tudi nista pomembno razlikovala glede pogostosti zapletov v 30 dneh po vsaditvi naprave (6,5 % proti 5,6 %) oziroma pogostosti zapletov v tem obdobju, ki bi bili lahko povezani s preizkusom naprave (4,5 % proti 3,23 %). Najpogostejši škodljivi dogodek, do katerega je prišlo pri 2 % bolnikov iz vsake skupine, je bilo srčno popuščanje, ki je zahtevalo intravensko zdravljenje z inotropnimi zdravili.

Delo v laboratoriju za intervencijsko kardiologijo povezano z večjo razširjenostjo mišično-skeletne bolečine

Journal of the American College of Cardiology, marec 2015

Mišično-skeletna bolečina je pogostejša pri zdravstvenih delavcih, ki sodelujejo pri posegih v laboratoriju za intervencijsko

kardiologijo, je v marčevski številki revije Journal of the American College of Cardiology (J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 820–26.)

poročala skupina raziskovalcev iz bolnišnice Mayo Clinic v Rochesteru, ZDA. Pogostost raka pri delavcih, ki so ob invazivnih posegih izpostavljeni sevanju, ni bila večja kot pri delavcih, ki ne sodelujejo pri teh posegih, raziskovalci pa so opozorili, da je vrednost te ugotovitve manjša zaradi majhnega števila primerov raka v opazovani skupini.

Raziskovalci so z elektronsko anketo zbrali podatke o razširjenosti z delom povezane mišično-skeletne bolečine, raka in drugih zdravstvenih težav pri zdravnikih in drugih zdravstvenih delavcih, ki delajo v laboratorijih za intervencijsko kardiologijo. Na anketo se je odzvalo skupaj 1.543 preiskovancev, starih povprečno $43 \pm 11,3$ leta, oziroma nekaj več kot polovica vseh, ki so bili povabljeni k sodelovanju. Približno dve

tretjini jih je navedlo, da sodeluje pri invazivnih posegih, med katerimi so izpostavljeni sevanju. Statistična primerjava, v kateri so izločili vplive spola, starosti, indeksa telesne mase, obstoječih mišično-skeletnih bolezni, delovne dobe in vrste dela, je pokazala, da je bila razširjenost z delom povezane mišično-skeletne bolečine pri slednjih pomembno večja kot v kontrolni skupini zdravstvenih delavcev, ki niso delali v intervencijski kardiologiji (54,7 % proti 44,7 %). Največjo razširjenost tovrstne bolečine so ugotovili pri tehnikih (62 %) in medicinskih sestrah (60 %), oddelčni zdravniki (44 %) in specializanti (19 %) pa so o njej tožili manj pogosto. Razširjenost malignih bolezni je bila v obeh skupinah 9 %.

Dolgotrajno sledenje benignih vozličev v ščitnici razkriva zelo majhno pogostost raka

The Journal of the American Medical Association, marec 2015

Napredek v slikovni diagnostiki spremlja tudi večje število naključno najdenih vozličev v ščitnici. Po sodobnih smernicah naj bi posameznike s tako najdbo sledili z ultrazvočnimi preiskavami in ponovitvijo citološke preiskave v primeru pomembne rasti vozliča, vendar je o dejanski pogostosti in velikosti rasti vozliča malo zanesljivih podatkov. Nova spoznanja na tem področju so v marčni številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2015; 313: 926–35.) prispevali raziskovalci iz 8 bolnišnic v Italiji, ki so 5 let sledili skoraj 1.000 posameznikov z do 4 ultrazvočno

in citološko benignimi vozliči v ščitnici, ki niso povzročali simptomov.

Preiskovance so v raziskavo zajeli v letih 2006–2008, v poročilu so predstavili podatke, zbrane do konca januarja 2013. Do rasti vozliča, ki so jo opredelili kot povečanje premera za vsaj 20 % oziroma vsaj 2 mm, je prišlo pri 153 preiskovancih (15,4 %) oziroma pri 174 od 1.567 opazovanih vozličev (11,1 %). Povprečni 5-letni prirastek premera teh vozličev je bil 4,9 mm (s povprečno 13,2 mm na 18,1 mm). Dejavniki, ki so bili povezani z rastjo vozliča, so bili prisotnost več vozličev, prostornina največjega vozliča več kot 0,2 ml,

moški spol in starost manj kot 45 let. Spontano zmanjšanje velikosti vozliča so ugotovili pri 184 preiskovancih (18,5 %). Raka ščitnice so ugotovili v 5 vozličih (0,3 %), ki so bili prisotni ob vstopu v raziskavo, od katerih sta se med sledenjem povečala le 2, ob odstranitvi ščitnice pa so v enem primeru odkrili raka v vozliču, ki ga slikovne preiskave niso prikazale. Med sledenjem je prišlo do pojava novih vozličev pri 93 preiskovancih (9,3 %), zabeležili so 1 primer raka.

Eden od ciljev spremljanja teh posameznikov je zgodnje odkritje in zdravljenje raka ščitnice, ki bi ga spregledali ob prvi obravnavi ob odkritju vozliča, so opozorili raziskovalci in dodali, da je bil tak dogodek v tej raziskavi velika redkost. Ugotovitev, da je le 2 od 5 primerov raka spremljala pomembna rast vozliča, pa po njihovem pomeni, da je treba premisliti o priporočilih glede ponavljanja citoloških preiskav in dati večji pomen kliničnemu in ultrazvočnemu izvidu.

Rutinsko odmerjanje sedativnega zdravila pred operacijo v splošni anesteziji bolnikom ne prinaša koristi?

The Journal of the American Medical Association, marec 2015

Bolniki, pri katerih je načrtovana operacija v splošni anesteziji, pogosto prejmejo sedativna zdravila. Dokazov o koristi tovrstne prakse je malo, rezultati randomizirane kontrolirane raziskave, predstavljeni v marčni številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2015. 313: 916–25.), pa jih utegnejo dodatno omajati. Raziskovalci iz petih učnih bolnišnic v Franciji so ugotovili, da odmerek lorazepam pred operacijo ni vplival na bolnikovo izkušnjo z obravnavo, ob tem pa je bil povezan s podaljšanjem časa do odstranitve endotrahealnega tubusa in upočasnim okrevanjem kognitivnih dejavnosti po operaciji.

Raziskovalci so 1.062 odraslih bolnikov, mlajših od 70 let, pri katerih je bil načrtovan kirurški poseg v splošni anesteziji, po me-

todi naključnega izbora razporedili v 3 skupine. Približno 2 uri pred premestitvijo v operacijski blok sta dve skupini prejeli odmerek 2,5 mg lorazepama oziroma placebo, ena skupina pa ni prejela ne aktivnega ne placebo pripravka. Glavno merilo koristi je bila bolnikova ocena po vprašalniku EVAN-G (Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Generale), ki vrednoti zadovoljstvo z obravnavo celotno in na 6 posameznih področjih. Bolniki so na vprašalnik odgovorili 24 ur po operaciji.

Odmerek lorazepam ni izboljšal bolnikove celostne ocene zadovoljstva z obravnavo, saj je bila povprečna ocena v skupinah, ki sta prejeli lorazepam oziroma placebo, 72 točk oziroma 71 točk, v skupini, ki prejela nobenega pripravka, pa 73 točk (na lestvici

od 0–100, kjer večja vrednost pomeni večje zadovoljstvo). Analiza, ki so jo omejili na podskupino bolnikov z največjo stopnjo tesnobnosti pred operacijo, prav tako ni pokazala koristi lorazepamov. Čas do odstranitve tubusa je bil v skupini, ki je prejela lorazepam, statistično pomembno daljši kot v skupini, ki je prejela placebo, oziroma skupini, ki ni prejela nobenega pripravek (17 minut proti 13 minut oziroma 12 minut). Deleži bolnikov z zgodnjim okrevanjem

kognitivnih dejavnosti so bili v teh skupinah 51 %, 64 % in 71 %.

Ugotovitve kažejo, da rutinsko odmerjanje lorazepamov pred operacijo v splošni anesteziji bolniku ne prinaša koristi, so zapisali raziskovalci. Odsotnost koristi po mnenju raziskovalcev morda nakazuje, da tesnobnost, ki obide bolnike ob prihodu v operacijski blok, nima pomembnejšega vpliva na njihovo celostno doživljanje obravnave.

Prostornina vzorca cerebrospinalne tekočine najpomembnejši dejavnik tveganja za prehodni glavobol po lumbalni punkciji

JAMA Neurology, marec 2015

Glavobol je najpogostejši zaplet po lumbalni punkciji. Skupina raziskovalcev mednarodne mreže Dominantly Inherited Alzheimer Network je v marčni številki revije JAMA Neurology (JAMA Neurol. 2015; 72: 325–32.) predstavila ugotovitve analize podatkov, zbranih v opazovalni raziskavi, s katero je ovrednotila dejavnike, povezane s pojavom in vztrajanjem tega zapleta.

Skupina je preučila podatke za skupaj 338 lumbalnih punkcij, po katerih je prišlo v 73 primerih (21,6 %) do takojšnjega glavobola, v 59 primerih (17,5 %) do pojava glavobola, ki je vztrajal 24 ur, in v 15 primerih (4,4 %) do glavobola, zaradi katerega je bil opravljen terapevtski poseg s krvnim čepom (angl. *blood patch* – injekcija majhne količine bolnikov krvi v epiduralni prostor, kar

naj bi zatesnilo defekt v duri). Statistična analiza je pokazala, da je bil odvzem vzorca več kot 30 ml cerebrospinalne tekočine povezan s skoraj 4-krat večjim tveganjem za takojšnji pojav glavobola po punkciji. Nasprotno je bil odvzem večjega vzorca cerebrospinalne tekočine povezan z manjšim tveganjem za vztrajanje glavobola 24 ur po punkciji (razmerje obetov za glavobol 0,35 za vsakih 10 ml odvzete tekočine). Velikost igle ni imela statistično pomembnega vpliva na pojav glavobola, raziskovalci pa so vendarle opozorili, da je prišlo do glavobola, zaradi katerega je bil potreben terapevtski ukrep, v 8 od 253 primerov, ko je bila uporabljena debelejša (22G) igla, in v nobenem primeru, ko je bila uporabljena tanjša (24G) igla.

Telesna vadba zmanjša pogostost sladkorne bolezni v nosečnosti

Obstetrics & Gynecology, marec 2015

Telesna neaktivnost naj bi bila eden od spremenljivih dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen v nosečnosti. Opazovalne raziskave razkrivajo, da je večja stopnja telesne aktivnosti v zgodnji nosečnosti in pred njo povezana z manjšo pojavnostjo tega zapleta, rezultati randomiziranih raziskav pa so deloma protislovni. Ameriški raziskovalci z University of Massachusetts v Amherstu so nejasnosti skušali razrešiti z metaanalizo rezultatov obstoječih randomiziranih raziskav, ki so preučevale učinkovitost preprečevanja sladkorne bolezni v nosečnosti samo s telesno aktivnostjo.

Poizvedbe po elektronskih bibliografskih virih so odkrile 10 raziskav s skupaj 3.401 nosečnico, ki so zadostile kakovostnim merilom za vključitev v metaanalizo.

Opravljenе so bile v 7 državah. Vse, razen ene so primerjale pojavnost sladkorne bolezni v skupini nosečnic, vključenih v program telesne vadbe, in v skupini nosečnic z običajno predporodno obravnavo. Večina raziskav je vključila nosečnice v 18–22 tednu nosečnosti. Programi so bili zelo raznoliki tako glede vrste kot glede intenzivnosti telesne vadbe, v 4 raziskavah je program obsegal tudi anaerobno vadbo.

Statistični izračuni, je zapisano v prosto dostopnem poročilu v reviji *Obstetrics & Gynecology* (*Obstet Gynecol.* 2015; 125: 576–82.), so pokazali, da je bila telesna vadba povezana z 28 % manjšo pojavnostjo sladkorne bolezni (relativno tveganje 0,72; 95 % razpon zaupanja 0,58–0,91). Raznolikost vadbe ni pomembneje vplivala na rezultat.

Vsaditev polžkovega vsadka izboljša kognitivne dejavnosti pri starostnikih s hudo okvaro sluha

JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery, marec 2015

Okvara sluha je povezana z upadom kognitivnih dejavnosti. V nekaterih primerih se pri starostnikih, pri katerih običajno ojačevanje zvoka s slušnimi pripomočki ni zadovoljivo, odločijo za vsaditev polžkovega vsadka. Poročilo raziskovalcev iz 10 središč v Franciji, objavljeno na spletni strani revije

JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery (*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 141: doi: 10.1001/jamaoto.2015.129), je potrdilo, da je polžkov vsadek izboljšal zaznavanje govora pri starejših od 65 let in izboljšal njihovo kognitivno funkcionalnost.

Raziskovalci so v letih 2006–2009 sledili 94 odraslih, starih 65–85 let, pri katerih je prišlo do hude okvare sluha. Vsem so pred vsaditvijo polžkovnega vsadka ter 6 in 12 mesecev po njej opravili številne preiskave za oceno zaznavanja govora v tihem in glasnem okolju ter teste kognitivnih dejavnosti, ocenili so tudi njihovo kakovost življenja in stopnjo depresije.

Vsaditev polžkovnega vsadka je pomembno izboljšala zaznavanje govora, saj se je po 6 mesecih ocena zaznavanja govora v tišini povečala za povprečno 42 %, ocena zaznavanja govora ob hrupu pa (v odvisnosti od razmerja signala in hrupa) za 27–44 %. Pred

vsaditvijo polžkovnega vsadka so pri 40 od 90 preiskovancev ugotovili upad kognitivnih dejavnosti v 2–3 od 6 testov, v 12 mesecih po vsaditvi pa se je rezultat pri več kot štirih petinah teh preiskovancev pomembno izboljšal (brez upada kognitivnih dejavnosti ali upad v največ 1 testu). Pri preiskovancih z najboljšim rezultatom testov kognitivnih dejavnosti se je le-ta po vsaditvi večinoma ohranil, čeprav je pri nekaterih prišlo do upada. Pred vsaditvijo je bilo brez simptomov depresije 59 % preiskovancev, po vsaditvi polžkovnega vsadka pa se je ta delež povečal na 76 %.

ACC 2015: nadomestno zdravljenje s testosteronom nima škodljivih, a tudi ne koristnih učinkov na srce in žilje

American College of Cardiology, marec 2015

Mnenja o povezavi med nadomestnim zdravljenjem s testosteronom in večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov so deljena, saj so raziskave poročale tako o koristnih kot o škodljivih učinkih nadomeščanja pri posameznikih z nizko koncentracijo testosterona. Dve raziskovalni skupini sta s plakatom na 64. znanstvenem zasedanju American College of Cardiology v San Diegu predstavili ugotovitve, ki ne govorijo v prid škodljivim srčno-žilnim učinkom tovrstnega zdravljenja.

Skupina raziskovalcev z University of Wisconsin v Aurori, ZDA, je v retrospektivni raziskavi preučila podatke za več kot 7.000 bolnikov z nizko koncentracijo testosterona

(manj kot 10,4 nmol/l), zbrane v okviru velikega sistema zdravstvenega zavarovanja. Za statistično analizo je za vsakega od 3.115 bolnikov, ki so prejeli pripravek testosterona, izbrala kontrolnega bolnika, ki se je ujemal glede izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnosti in ni prejel pripravka testosterona. Bolniki so bili stari povprečno 54 let in večinoma belopolti, skoraj dve tretjini jih je imelo prekomerno telesno težo ali debelost. V povprečno nekaj manj kot 2 letih sledenja so v skupini, ki je prejela testosteron, zabeležili skupaj 54 primerov, v skupini, ki ni prejela testosterona, pa skupaj 68 primerov smrti, neusodnega srčnega infarkta in neusodne

možganske kapi. Statistični izračun, v katerem so izločili vplive srčno-žilnih dejavnikov tveganja in drugih značilnosti, je pokazal, da zdravljenje s testosteronom ni vplivalo na pojavnost teh dogodkov (razmerje tveganj 0,86; 95 % razpon zaupanja 0,57–1,29). Najboljši napovedniki opazovanih dogodkov so bili zvišana raven krvnih maščob, starost, trajanje sledenja in prejšnji srčno-žilni dogodki.

Skupina raziskovalcev iz več akademskih središč v ZDA pa je povezavo med

nadomestnim zdravljenjem s testosteronom in pojavnostjo večjih srčno-žilnih dogodkov ovrednotila s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo rezultatov 29 raziskav s skupaj 122.889 preiskovanci. Le-ta je razkrila, da med preiskovanci, ki so prejeli testosteron, in preiskovanci, ki niso prejeli testosterona, ni bilo statistično pomembne razlike v tveganju za pojav srčno-žilnih dogodkov (razmerje tveganj 1,186; 95 % razpon zaupanja 0,794–1,718).

Zdravljenje zaradi Hodgkinovega limfoma povezano z dolgoročno večjo ogroženostjo zaradi srčno-žilnih bolezni

JAMA Internal Medicine, maj 2015

Hodgkinov limfom je ena najbolj ozdravljivih malignih boleznih, saj 10-letno preživetje presega 80 %, vendar pa bolnike po ozdravitvi ogrožajo druge maligne in srčnožilne bolezni, ki utegnejo biti pozna posledica obsevanja ali kemoterapije. Raziskovalci z Nizozemskega inštituta za rak v Amsterdamu in iz drugih središč na Nizozemskem so v retrospektivni kohortni raziskavi ocenili ogroženost zaradi srčno-žilnih bolezni v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi Hodgkinovega limfoma v letih 1965–1995 in so preživel vsaj 5 let po diagnozi. Poročilo o ugotovitvah je revija JAMA Internal Medicine (JAMA Intern Med. 2015; 175: doi: 10.1001/jama-internalmed.2015.1180) objavila na svoji spletni strani še pred objavo v tiskani izdaji.

Raziskovalci so pregledali medicinsko dokumentacijo za 2.524 nizozemskih bolnikov, pri katerih so bolezen odkrili v starosti manj kot 51 let. Polovica bolnikov je bila ob diagnozi stara manj kot 27,3 leta. Nekaj več kot 80 % jih je bilo zdravljenih z obsevanjem prsnega koša, približno 30 % pa jih je prejelo kemoterapijo, v katero je bilo vključeno tudi antraciklinsko zdravilo. V srednjem času sledenja 20,3 leta so zabeležili skupaj 1.713 srčno-žilnih dogodkov pri 797 bolnikih, nekaj več kot polovica teh bolnikov je utrpela vsaj 2 dogodka. Najpogosteje je šlo za koronarno bolezen srca, ki so jo kot prvi dogodek zabeležili pri 401 bolniku. Srednji čas od zdravljenja zaradi Hodgkinovega limfoma do prvega opazovanega srčno-žilnega dogodka je bil 18 let za koronarno

bolezen srca, 24 let za okvaro srčnih zaklopk in 19 let za srčno popuščanje.

Statistična primerjava je pokazala, da je bila pojavnost koronarne bolezni srca oziroma srčnega popuščanja tudi po 35 letih od zdravljenja zaradi Hodgkinovega limfoma 4–6-krat večja od tiste med celotnim prebivalstvom, kar je pomenilo dodatnih 857 dogodkov na 10.000 oseba-let. Najbolj ogroženi so bili po teh izračunih bolniki, ki so bili zdravljeni pred 25. letom starosti, pri katerih so bile skupna pojavnost koronarne bolezni srca, okvare srčnih zaklopk in srčnega popuščanja do 60. leta starosti 20 %, 31 % oziroma 11 %. Obsevanje prsnega koša

je bilo povezano z 2,7-krat večjim tveganjem za koronarno bolezen srca, 6,6-krat večjim tveganjem za okvaro srčnih zaklopk in 2,7-krat večjim tveganjem za srčno popuščanje, zdravljenje z antraciklinskim zdravilom pa z 1,5-krat večjim tveganjem za okvaro srčnih zaklopk in 3,0-krat večjim tveganjem za srčno popuščanje kot pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni ne z obsevanjem prsnega koša ne z antraciklinskim zdravilom. Raziskovalci so opozorili, da se škodljivi učinki obsevanja prsnega koša, antraciklinskih zdravil in tudi kajenja najbrž seštevajo.

Zdravljenje z oseltamivirom skrajša trajanje gripe pri odraslih

Lancet, maj 2015

Učinkovitost protivirusnih zdravil proti gripi je že od njihovega pojava na trgu predmet znanstvenih razprav. Odsotnost strokovnega soglasja o tem vprašanju je pomembna ovira pri snovanju in izvedbi ustreznih odgovorov na (sezonske ali pandemske) izbruhe bolezni in lahko ogrozi dobrobit bolnikov, je zaključila mednarodna nevladna fundacija MUGAS (Multiparty Group for Advice on Science) in zato zbrala večdisciplinarno skupino, ki je opravila metaanalizo združenih podatkov za posamezne bolnike iz vseh raziskav, v katerih so primerjali zdravljenje s tem zdravilom z zdravljenjem s placebom.

Metaanaliza je, kot so v majski številki revije Lancet (Lancet. 2015; 385: 1729–37.) zapisali raziskovalci iz več akademskih

središč, zajela vse objavljene in neobjavljene raziskave, ki jih je podprl proizvajalec zdravila, v katerih so dvojno zaslepljeno primerjali oseltamivir v odmerku 75 mg 2-krat dnevno in placebo pri odraslih z gripi podobno boleznijo, ter raziskave, ki so jih odkrili s poizvedbami po elektronskih bibliografskih virih za obdobje do konca leta 2013. V statistične izračune so vključili podatke za 4.328 bolnikov iz 9 raziskav. V 2 raziskavi so bili vključeni le starostniki, v 1 raziskavo pa bolniki s kronično pljučno boleznijo ali boleznijo srca.

Analiza po načelu namena zdravljenja (angl. *intention-to-treat*), v katero so vključili podatke za bolnike z dokazano okužbo z virusom gripe, je pokazala, da je bil srednji čas, v katerem so izzveneli vsi simptomi,

97,5 ur v skupini, ki je prejela oseltamivir, in 122,7 ur v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z oseltamivirom je tako skrajšalo trajanje bolezni za 21 % (razmerje trajanja 0,79; 95 % razpon zaupanja 0,74–0,85). V analizi po načelu namena zdravljenja, v katero so bili zajeti vsi bolniki, je bil učinek nekoliko manjši (skrajšanje trajanja bolezni za 15 %), a je ohranil prepričljiv statistični pomen. Izračuni so tudi pokazali, da je pri bolnikih z dokazano gripo zdravljenje z oseltamivirom pomenljivo zmanj-

šalo delež bolnikov z zapleti v spodnjih dihalih, zaradi katerih je bilo potrebno zdravljenje z antibiotiki (4,9 % proti 8,7 %), in delež bolnikov, ki so bili iz kakršnega koli razloga sprejeti v bolnišnico (0,6 % proti 1,7 %). Edina neželena učinka, ki jih je bilo mogoče zanesljivo pripisati zdravljenju z oseltamivirom, sta bila navzeja in bruhanje, ki sta bila ob zdravljenju z aktivnim zdravilom za 3,7 odstotnih točk oziroma 4,7 odstotnih točk pogostejša kot ob zdravljenju s placebom.

EuroPrevent 2015: razmeroma velika razširjenost nepravilnosti srca pri vrhunskih športnikih

European Society of Cardiology, maj 2015

Razmeroma velik delež vrhunskih športnikov, ki tekmujejo na najvišji ravni, ima strukturne ali elektrofiziološke nepravilnosti srca, od katerih lahko nekatere ogrožajo njihovo življenje, je v predavanju letošnjega kongresa EuroPrevent 2015 povedal dr. Paolo Emilio Adami iz bolnišnice Ospedale Pediatrico Bambino Gesù v Rimu, Italija. Kongres je potekal letos od 14. do 16. maja v Lizboni na Portugalskem.

Dr. Adami je predstavil ugotovitve raziskave, v kateri so opravili presejanje pri 2.354 italijanskih športnikih, ki so se udeležili 6 zimskih oziroma poletnih olimpijskih iger. Strukturno ali elektrofiziološko nepravilnost srca, med njimi tudi kardiomiopatije in koronarno bolezen srca, so odkrili pri 171 športnikih (7,3 %). Stanje je bilo pri 6 športnikih ocenjeno kot življenje ogroža-

joče, zato so jim svetovali opustitev tekmovalnega športa in jim niso izdali zdravniškega potrdila za nadaljnjo udeležbo v njem. Štiriindvajset športnikov, ki so morali glede na izvid začasno prekiniti tekmovalno in trening, se je po dodatnih preiskavah olimpijskih iger lahko udeležilo pod skrbnim nadzorom zdravnika.

Spoznanje, da so posamezniki kljub tem nepravilnostim dosegli vrhunsko raven v športu, je po mnenju dr. Adamija presenetljivo in kaže, da presejalni pregledi, ki so jih opravili prej, niso bili tako natančni kot ti, ki so jih opravili v okviru raziskave. Prepričan je, da ne bi smeli kar privzeti, da so vrhunski poklicni športniki zdravi, predstavljene ugotovitve pa po njegovem kažejo, da je pri njih potrebna bolj celovita presejalna obravnava.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 1. maja do 15. julija 2015

Diplomanti medicine

Markelj Laura	6. 5. 2015	Sladič Mateja	17. 6. 2015
Tavčar Mihaela	8. 5. 2015	Starašinič Nina	17. 6. 2015
Vrtek Jernej	8. 5. 2015	Tasič Tina	17. 6. 2015
Plaskan Urša	11. 5. 2015	Tumpej Jure	17. 6. 2015
Kregar Klara	12. 5. 2015	Andrejčič Luka	18. 6. 2015
Leban Ana	12. 5. 2015	Jager Miha	18. 6. 2015
Avsec Klemen	13. 5. 2015	Jakič Maja	18. 6. 2015
Červek Matej	20. 5. 2015	Šuler Eva	18. 6. 2015
Grigoryeva Elena	22. 5. 2015	Zupanc Cita	18. 6. 2015
Pagon Andreja	26. 5. 2015	Gumilar Ines	19. 6. 2015
Kovač Ana	28. 5. 2015	Pavlinjek Tadeja	19. 6. 2015
Grčar Ana	2. 6. 2015	Čemažar Lucija	23. 6. 2015
Narancsik Zoltan	2. 6. 2015	Gomezelj Sarah	23. 6. 2015
Dražetič Nives	3. 6. 2015	Kovačič Vesna	23. 6. 2015
Jug Tadej	10. 6. 2015	Jelen Urša	26. 6. 2015
Zavrl Džananović Dinko	15. 6. 2015	Zupin Barbara	26. 6. 2015
Bobič Lovro	16. 6. 2015	Anžič Mitja	30. 6. 2015
Carli Edvin	16. 6. 2015	Bezeljak Neva	30. 6. 2015
Drobež Jernej	16. 6. 2015	Jančar Nina	30. 6. 2015
Göntér Aleksander	16. 6. 2015	Kern Sara	30. 6. 2015
Hanžel Eva	16. 6. 2015	Mahne Urška	30. 6. 2015
Kobold Nadja	16. 6. 2015	Pirš Boštjan	30. 6. 2015
Koletič Romina	16. 6. 2015	Omejec Janja	1. 7. 2015
Kotnik Nejc	16. 6. 2015	Pfeifer Klemen	1. 7. 2015
Kovač Luka	16. 6. 2015	Kladnik Urška	3. 7. 2015
Luci Miroslav	16. 6. 2015	Košuta Daniel	6. 7. 2015
Mohorko Kaja	16. 6. 2015	Plankl Mojca	6. 7. 2015
Osterc Tea	16. 6. 2015	Vozlič Diana	6. 7. 2015
Planinc Nejc	16. 6. 2015	Drnovšek Fran	7. 7. 2015
Rode Aleš	16. 6. 2015	Muhr Rikarda	8. 7. 2015
Wedra Patrick	16. 6. 2015	Kitner Maša	9. 7. 2015
Bunič Matic	17. 6. 2015	Sojar Košorok Nina	10. 7. 2015
Došenović Sara	17. 6. 2015	Kanduč Anja	14. 7. 2015
Ibrulj Sandro	17. 6. 2015	Nikolič Aleksandra	14. 7. 2015
Kljajić Josipa	17. 6. 2015	Vujasinović Ada	14. 7. 2015

Diplomanti dentalne medicine

Potočnik Urša	8. 5. 2015	Metlikovič Alenka	23. 6. 2015
Dolenc Petra	15. 5. 2015	Skomina Zala	23. 6. 2015
Pintarič Anja	15. 5. 2015	Sotošek Anja	23. 6. 2015
Šober Katja	15. 5. 2015	Vujasin Ana	23. 6. 2015
Teraž Klaudija	15. 5. 2015	Jenčič Maša	26. 6. 2015
Kaltnekar Tamara	18. 5. 2015	Lazarevič Vedran	26. 6. 2015
Verzel Petra	22. 5. 2015	Lesjak Anina	26. 6. 2015
Bizjak Mateja	29. 5. 2015	Srebot Eva	26. 6. 2015
Ferlež Andrej	29. 5. 2015	Ferko Jasna	1. 7. 2015
Koren Tanja	29. 5. 2015	Jurak Mateja	1. 7. 2015
Zorec Manca	12. 6. 2015	Vargazon Maja	3. 7. 2015
Gojković Marša	15. 6. 2015	Videmšek Petja	3. 7. 2015
Karišik Jasmina	17. 6. 2015	Fükaš Doris	8. 7. 2015
Božič Sara	18. 6. 2015	Rudl Luka	8. 7. 2015
Hobič Helena	18. 6. 2015	Ludvig Alenka	10. 7. 2015
Bambič Jona	19. 6. 2015	Podlesek Mihael	10. 7. 2015
Petrič Boris	19. 6. 2015	Zver Mojca	10. 7. 2015
Čurič Ana Janina	20. 6. 2015	Tihole Jure	15. 7. 2015
Črnič Maruša	23. 6. 2015		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Dreisinger Mojca	4. 5. 2015	Hansel Jan	1. 7. 2015
Trojar Valerija	27. 5. 2015	Arbeiter Ivan	7. 7. 2015
Horvat Smiljana	3. 6. 2015	Berden Tina	7. 7. 2015
Podvršnik Natalija	18. 6. 2015	Karabeg Adi	7. 7. 2015
Lavre Miha	30. 6. 2015	Strašek Peter	7. 7. 2015
Privšek Matevž	30. 6. 2015	Zemljarič Katja	7. 7. 2015
Flerin Uroš	1. 7. 2015		

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 pripravljeni 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 plagiatov. 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. Kakršnekoli 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.

Strukutra 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 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi števkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski 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 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: priročnik 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.

Poročila 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 (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.

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 recen-

zent 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/ictcp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

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

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

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meador 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 proof-read 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

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Jernej Drobež, Tjaša Gortnar,
Kristina Jevnikar, Nik Krajnc, Ožbej
Kunšič, Klemen Lovšin, Andraž Nendl,
Miha Oražem, Saša Štupar, Lana Vodnik,
Dinko Zavrl, Črt Zavrník, Hana Zavrtanik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevár Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

FRONT COVER

Nik Krajnc

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

SUPPORTED BY

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

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.



- 335 Stressors and Burnout among Medical Students – Comparison between Medical Faculty in Ljubljana and Maribor – *Jošt Kokalj, Marjan Bilban*
- 347 Ultrasonography of the Peripheral Nervous System – *Simon Podnar*
- 359 Patent Foramen Ovale – *Mojca Škafar, Katja Prokšelj*
- 369 Acute Kidney Injury after Heart Surgery – *Aleksandar Gavrić, Jurij Matija Kališnik*
- 381 Catamenial Pneumothorax: A Specific Subtype of Spontaneous Pneumothorax – *Katja Bricelj, Matevž Srpčič*
- 391 Pilonidal Sinus – *Jošt Kokalj*
- 399 Harm Reduction Programs for People Who Use Psychoactive Substances – *Anja Tomašević, Andrej Kastelic*
- 413 Negative Effects of Intensive Sport on Gastrointestinal Tract – *Luka Emeršič, Lucija Galič, Rok Orel*
- 423 Sheehan's Syndrome with a Rapid Presentation – A Case Report – *Jan Žmuc, Hugon Možina, Tomaž Kocjan*
- 433 A Comparison of Therapeutic Equivalence between Test and Reference Formulations of the Fixed Combination of 3 milligrams Benzydamine Hydrochloride and 1 milligram Cetylpyridinium Chloride in the Treatment of Sore Throat Associated with Upper Respiratory Tract Infections – *Primož Košir*
- 443 News
- 455 List of Graduated Students
- 457 Guidelines for Authors