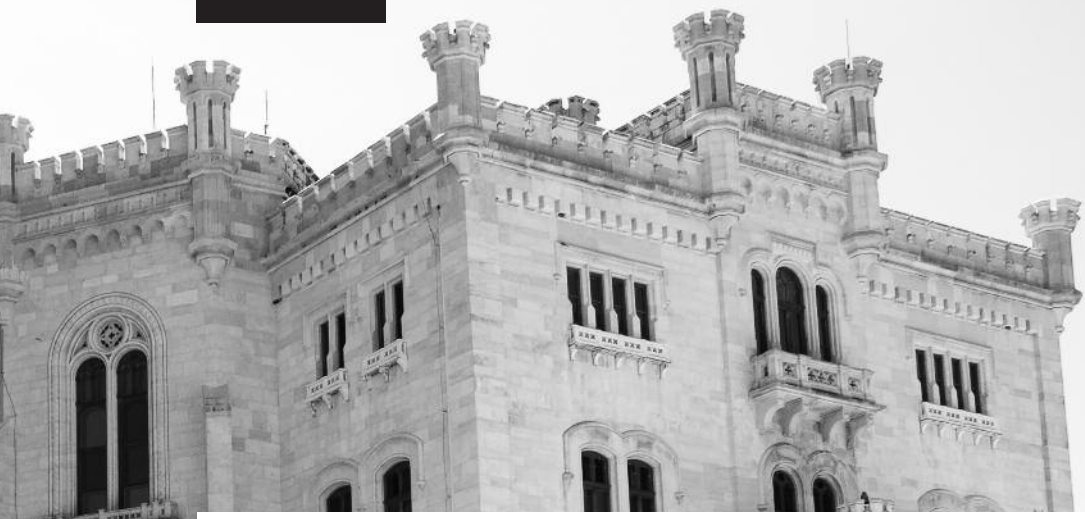
MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 59 ŠTEVILKA 3 SEPTEMBER 2020



267 Vpliv akutne hiperglikemije na endotelijsko funkcijo mikrožilja – *Jernej Šorli, Helena Lenasi*

281 Bikuspidna aortna zaklopka – *Petra Novak, Katja Prokšelj*

291 Nizka doza aspirina v preprečevanju preeklampsije – *Mateja Legan*

299 Vloga radioloških slikovnih preiskovalnih metod pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom – *Martina Vivoda Tomšič, Maja Kebe Radulović, Katarina Šurlan Popović*

311 Značilnosti slikanja z magnetno resonanco ob hipoksično-ishemični okvari možganovine pri odraslih – *Viktorija Kostadinova, Katarina Šurlan Popović*

319 Vročinski krči – diagnostična priporočila in pomembne diferencialne diagnoze – *Alja Kavčič, Zvonka Rener Primec*

329 Turbulenca srčne frekvence: mehanizmi nastanka, standardi izračunavanja in klinični pomen – *Juš Kšela*

339 Odpornost na rokuronij pri pacientki s propionsko acidemijo – predstavitev primera in pregled literature – *Armand Dominik Škapin, Jurij Janež*

347 Kako napisati in objaviti znanstveni članek? Znanstveno pisanje in struktura znanstvenega raziskovalnega prispevka – *Gašper Tonin*

367 Spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola – *Gorazd Požlep, Breda Barbič Žagar, Gašper Marinšek, Špela Plut*

379 Popravek članka Novejše terapevtske skupine za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

381 Seznam diplomantov

383 Navodila avtorjem

389 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI
Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK
Tilen Kristanc

ODGOVORNI UREDNIK
Gašper Tonin

TEHNIČNI UREDNIKI
Anžej Hladnik, Anamarija Hribar, Gaja Markovič, Jurij Martinčič, Anita Meglič

UREDNIŠKI ODBOR
Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Filip Korošec, Ana Karin Kozjek, Naneta Legan Kokol, Zala Roš, Uroš Tršan, Nika Vrabič, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJA
Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICI ZA ANGLEŠKI JEZIK
Lucija Skarlovnik, Lea Turner

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI
Jurij Martinčič

PODPORNIKI
Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.800 izvodih.
Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2020
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 59 ŠTEVILKA 3 SEPTEMBER 2020

267 Vpliv akutne hiperglikemije na endotelijsko funkcijo mikrožilja – *Jernej Šorli, Helena Lenasi*

281 Bikuspidna aortna zaklopka – *Petra Novak, Katja Prokšelj*

291 Nizka doza aspirina v preprečevanju preeklampsije – *Mateja Legan*

299 Vloga radioloških slikovnih preiskovalnih metod pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom – *Martina Vivoda Tomšič, Maja Kebe Radulović, Katarina Šurlan Popović*

311 Značilnosti slikanja z magnetno resonanco ob hipoksično-ishemični okvari možganovine pri odraslih – *Viktorija Kostadinova, Katarina Šurlan Popović*

319 Vročinski krči – diagnostična priporočila in pomembne diferencialne diagnoze – *Alja Kavčič, Zvonka Rener Primec*

329 Turbulenca srčne frekvence: mehanizmi nastanka, standardi izračunavanja in klinični pomen – *Juš Kšela*

339 Odpornost na rokuronij pri pacientki s propionsko acidemijo – predstavitev primera in pregled literature – *Armand Dominik Škapin, Jurij Janež*

347 Kako napisati in objaviti znanstveni članek? Znanstveno pisanje in struktura znanstvenega raziskovalnega prispevka – *Gašper Tonin*

367 Spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola – *Gorazd Požlep, Breda Barbič Žagar, Gašper Marinšek, Špela Plut*

379 Popravek članka Novejše terapevtske skupine za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

381 Seznam diplomantov

383 Navodila avtorjem

389 Guidelines for Authors

Jernej Šorli[1], Helena Lenasi[2]

Vpliv akutne hiperglikemije na endotelijsko funkcijo mikrožilja

The Effect of Acute Hyperglycemia on Microvascular Endothelial Function

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna hiperglikemija, mikrožilje, endotelij, reaktivna hiperemija, laserska dopplerska metoda, oralni glukozni tolerančni test

IZHODIŠČA. Vpliv akutne hiperglikemije in hiperinzulinemije na endotelijsko funkcijo zdravih živali je dobro raziskan *in vitro*, pri ljudeh pa si ugotovitve raziskav *in vivo* nasprotujejo, zato smo želeli raziskati vpliv akutne hiperglikemije na endotelijsko funkcijo pri zdravih preiskovancih. Predpostavljali smo, da bo endotelijska funkcija mikrožilja kože ob akutni hiperglikemiji zmanjšana. METODE. Pri 20 zdravih preiskovancih smo z lasersko dopplersko metodo izmerili hiperemični odziv mikrožilja kože na blazinici prsta in na podlakti po eno- in triminutnem zažemu nadlaktne arterije, pred in po oralni obremenitvi s 75 g glukoze/2 dl vode ter neodvisno po kontrolni obremenitvi z 2 dl vode. Istočasno smo preiskovancu merili EKG in krvni tlak v arterijah prsta. REZULTATI. Diastolični tlak se je po obremenitvi z glukozo povečal manj kot po kontrolni obremenitvi ($p = 0,044$; Wilcoxonov test), medtem ko se vrednosti drugih merjenih hemodinamskih spremenljivk med seboj niso statistično značilno razlikovale. Med obremenitvijo z glukozo in vodo nismo našli razlik v hiperemičnem odzivu mikrožilja kože, razen na blazinici prsta, kjer se je po triminutnem zažemu po obremenitvi z glukozo hiperemični odziv bolj zmanjšal kot po kontrolni obremenitvi ($p = 0,067$; Wilcoxonov test). Na podlakti smo ugotovili negativno korelacijo med spremembo koncentracije glukoze in spremembo hiperemičnega odziva po enominutnem in po triminutnem zažemu ($p = 0,047$ in 0,004; linearna regresija). ZAKLJUČKI. Z raziskavo nismo potrdili, da akutna hiperglikemija neposredno zmanjša endotelijsko funkcijo mikrožilja kože. Pokazali pa smo zmanjšano reaktivnost mikrožilja, ki je najverjetneje posledica aktivacije simpatičnega živčevja. Predvidevamo, da na reaktivnost mikrožilja bolj kot akutna hiperglikemija neposredno vpliva inzulin.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute hyperglycaemia, microcirculation, endothelium, reactive hyperaemia, laser Doppler fluximetry, oral glucose tolerance test

BACKGROUNDS. The effects of acute hyperglycaemia and hyperinsulinemia on endothelial function have been established *in vitro* in non-diabetic animals, whereas the evidence of their impact on the human endothelium *in vivo* remain scarce and contradictory. In

[1] Jernej Šorli, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
[2] Izr. prof. Helena Lenasi, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; helena.lenasi.ml@mf.uni-lj.si

the present study, we aimed to investigate the effect of acute hyperglycaemia on skin microvascular endothelial function in healthy volunteers, hypothesising it will be attenuated. METHODS. Skin microvascular hyperaemic response was measured using laser Doppler fluximetry on the finger pulp and the volar forearm in 20 participants following one- and three-minute brachial artery occlusion, before and after an oral load of 75 g glucose/2 dl water or 2 dl water in the control trial. The blood pressure of the digital arteries and ECG were simultaneously measured. RESULTS. The diastolic blood pressure increased significantly less following the glucose load compared to the control load (p = 0.044; Wilcoxon test), while other haemodynamic variables did not differ between the glucose and the water load. There were no significant differences in hyperaemic response following a glucose load and a control load, however, a borderline significance following a three-minute occlusion was shown on the finger pulp (p = 0.067; Wilcoxon test). A negative correlation between the change in blood glucose concentration and hyperaemic response was established on the forearm following both one- and three-minute occlusion (p = 0.047 and 0.004; linear regression). CONCLUSIONS. In the present study, we did not observe any attenuation of the microvascular endothelial function due to acute hyperglycaemia. Microvascular reactivity was decreased, however, this could be attributed to increased sympathetic nervous system activity. We suggest that microvascular reactivity is more affected by hyperinsulinemia, rather than hyperglycaemia.

IZHODIŠČA

Ključen patogenetski proces pri nastanku srčno-žilnih zapletov sladkorne bolezni so funkcionalne in strukturne spremembe na ravni mikrožilja, ki se začnejo v endoteliju *(1)*. Znanih je več mehanizmov, preko katerih naj bi sladkorna bolezen vplivala na endotelijsko funkcijo, denimo preko povišanja oksidativnega stresa in zmanjšane razpoložljivosti endotelijskih vazodilatatorjev *(2–5)*. Zanimivo je dejstvo, da so tudi na bolezensko nespremenjenih endotelijskih celicah, ki so jih izpostavili akutni hiperglikemiji, ugotovili podobne spremembe, predvsem zmanjšano endotelijsko funkcijo *(6–12)*.

Ker so večino raziskav opravili na izoliranih živalskih žilah in na kulturah endotelijskih celic, je vpliv akutne hiperglikemije na endotelij pri človeku vprašljiv *(6–12)*. Znano je namreč, da poleg povišane koncentracije glukoze na endotelij neposredno učinkuje tudi inzulin. Vezava inzulina na inzulinski receptor sproži v endotelijskih celicah dve signalni poti: prva preko aktivacije kinaze Akt in endotelijske sintaze dušikovega oksida (eNOS) spodbudi nastajanje vazodilatatorja dušikovega oksida (NO), druga preko aktivacije z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK) nastajanje vazokonstriktorja endotelina-1 *(13)*. Na živalskih modelih so pokazali, da v zdravih endotelijskih celicah prevlada prva pot, medtem ko se zdi, da ima pri neodzivnosti na inzulin večji vpliv aktivacija vazokonstriktorne poti *(9, 14–16)*. Akutna hiperglikemija in hiperinzulinemija imata tako v zdravem organizmu nasprotujoča si učinka na endotelij; malo je raziskav, ki bi preučevale, kakšen je njun skupni učinek na endotelijsko funkcijo *in vivo*.

Skladno z izsledki raziskav na živalskih modelih so nekatere raziskave *in vivo* na ljudeh pokazale, da akutna hiperglikemija zmanjša od endotelija odvisno vazodilatacijo v mikrožilju pri ljudeh, ki so neodzivni na inzulin *(17–19)*. Raziskave na mladih, zdravih preiskovancih pa si po ugotovitvah nasprotujejo *(17, 20–26)*. Razlog bi lahko bilo dejstvo, da je uravnavanje pretoka krvi v mikrožilju zelo kompleksno, saj poleg

endotelija vključuje še lokalne mehanizme, kot sta presnovni in miogeni mehanizem ter simpatično avtonomno živčevje, ki deluje sistemsko in pretežno vazokonstriktorno. Ker akutna hiperglikemija potencialno učinkuje tako na endotelij kot neposredno na gladke mišice žil in na avtonomno živčevje, to predstavlja metodološko težavo za ocenjevanje vpliva akutne hiperglikemije na endotelij pri človeku *(6–12, 27–30)*.

Z raziskavo smo želeli preveriti, če akutna hiperglikemija vpliva na funkcijo mikrožilja pri mladih, zdravih preiskovancih, in v kolikšni meri morebitni vpliv lahko pripišemo neposrednemu učinku povišane koncentracije glukoze na endotelij. Predpostavljali smo, da bo endotelijska funkcija mikrožilja kože ob akutni hiperglikemiji zmanjšana.

Kot model za oceno funkcije mikrožilja smo izbrali kožo, saj je za merjenje lahko dostopna in hkrati nudi dober vpogled v splošno stanje žilja *(31)*.

METODE

Preiskovanci

V raziskavi je sodelovalo 20 prostovoljcev (15 moških in 5 žensk, starih 21,6 ± 1,6 let), ki smo jih povabili k sodelovanju. Preiskovanci so potrdili, da so zdravi, ne jemljejo nobenih zdravil, ne kadijo in vsaj 12 ur pred prihodom niso uživali hrane, kave ali alkohola. Na dan meritev so pili izključno vodo do 0,5 l in ne eno uro pred pričetkom meritev. Preiskovanke so bile v začetni folikularni fazi menstruacijskega cikla in niso jemale oralne kontracepcije.

Preiskovanci so pisno privolili k sodelovanju v raziskavi. Raziskavo je potrdila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka soglasja: 0120-175/2017/6).

Metode

Prekrvljenost mikrožilja smo ocenjevali z uporabo laserske dopplerske (LD) metode, s katero merimo laserski dopplerski pretok (angl. *laser-doppler flux*, LDF). Merili smo bazalni pretok v mirovanju (LDF_{baz}) in pretok po prehodnem zažemu nadlaktne arterije – pookluzivno reaktivno hiperemijo (PORH). Sočasno smo na istem mestu merili temperaturo kože. Kontinuirano smo preiskovancem merili arterijski krvni tlak in EKG. Podatke krvnega tlaka, LDF in EKG smo zajemali s 500 Hz in zbirali s programsko opremo Nevrokard (Nevrokard Kiauta, d. o. o., Izola, Slovenija).

Laserska dopplerska metoda za merjenje krvnega pretoka v koži

Pretok krvi v mikrožilju kože smo ocenjevali s pomočjo LD-metode, ki temelji na Dopplerjevem pojavu. Laserski žarek valovne dolžine 632,8 nm izhaja iz sonde z emitirajočim vlaknom, ki jo namestimo na kožo in se sipa po mirujočih in premikajočih se strukturah v spodaj ležečem tkivu, približno 1 mm globoko *(32)*. Delež fotonov se odbije nazaj proti sondi, kjer jih ujameta dve optični vlakni. Nameščeni sta tako, da z emitirajočim vlaknom zaobjemata površino približno 1 mm^2. Premikajoče se strukture, pretežno eritrociti, povzročijo Dopplerjev premik valovne dolžine odbitih fotonov. Delež odbitih fotonov s spremenjeno valovno dolžino je sorazmeren številu in hitrosti eritrocitov, ki v časovni enoti prehajajo skozi opazovani del kože s prostornino približno 1 mm^3. Število in hitrost eritrocitov sta meri za oceno pretoka krvi, ki pa ni dejanski volumski pretok, ampak ga imenujemo LDF in je brezdimenzijska količina, sorazmerna volumskemu pretoku, ki jo ponazorimo z arbitrarnimi pretočnimi enotami (PE). Potrdili so, da meritve, ki jih pridobimo z LD-metodo in z drugimi (pletizmografskimi, dilucijskimi) metodami, dobro korelirajo med seboj *(32–34)*.

Uporabili smo LD-napravo Periflux 4001 Master/4002 Satellite (Perimed, Järfälla, Švedska). Naprava omogoča sočasno merjenje temperature kože s sondo, ki je bila v naši raziskavi nameščena 3 mm od izstopišča laserskega žarka.

Pookluzivna reaktivna hiperemija

Žilno reaktivnost smo merili z oceno hiperemije po sprostitvi prehodnega zažema nadlaktne arterije. PORH nastane zaradi več med seboj prepletenih mehanizmov: endotelijskih in presnovnih dejavnikov, miogenega odziva ter aksonskega refleksa senzoričnih nevronov *(31, 34, 35)*.

PORH smo izzvali tako, da smo nadlaktno arterijo zaželi s standardno manšeto Riva-Rocci za 1 min in v ločenem poskusu za 3 min. Vrednost LDF po sprostitvi zažema strmo naraste, doseže največji pretok in postopno pada na bazalno raven (slika 1). Izsledki raziskav predpostavljajo, da naj bi k hiperemiji po eni minuti zažema največ doprinesli endotelijski dejavniki, po treh ali več minutah zažema pa v večji meri presnovni, miogeni in nevrogeni mehanizmi *(35, 36)*.

Splošnega strinjanja glede izbire parametrov, ki opišejo krivuljo odziva PORH, ni. V raziskavah običajno ocenjujejo naslednje parametre *(31, 34)*:

- največji LDF (LDF_{max}),
- absolutni in relativni porast LDF,
- čas do nastopa največjega LDF,
- trajanje hiperemije in
- ploščino pod krivuljo LDF v odvisnosti od časa.

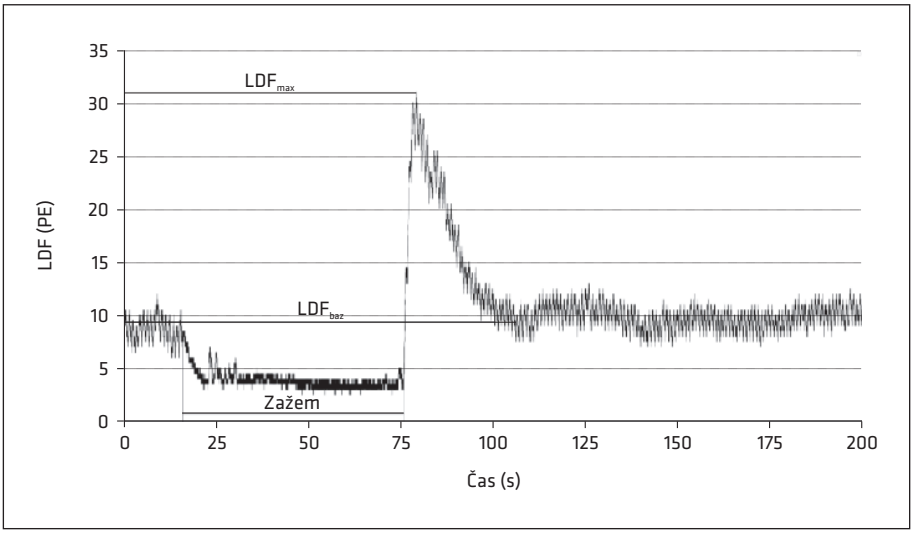
V naši raziskavi smo ocenjevali LDF_{max}, saj naj bi bil po navedbah nekaterih raziskav najbolj ponovljiv parameter *(36–38)*.

Arterijski krvni tlak in srčna frekvenca

Z analizo signala drugega odvoda trikanalnega EKG smo merili interval med zobcema R (t_{RR}), s pletizmografsko metodo pa arterijski krvni tlak na prstnih arterijah sredinca desne roke: sistolični (p_{sis}), diastolični (p_{dia}), srednji (p_{sred}) in pulzni tlak (p_{pulz}). Uporabili smo napravo Finapress™ BP monitor (Ohmeda 2300, Englewood, USA).

Obremenitev z glukozo in merjenje plazemske koncentracije glukoze

Hiperglikemijo smo dosegli po protokolu za oralni glukozni tolerančni test (OGTT). Preiskovanci so na tešče popili 82,5 g glukoze monohidrata (masa ustreza 75 g čiste glukoze), ki smo jih raztopili v 2 dl ustekleničene vode.

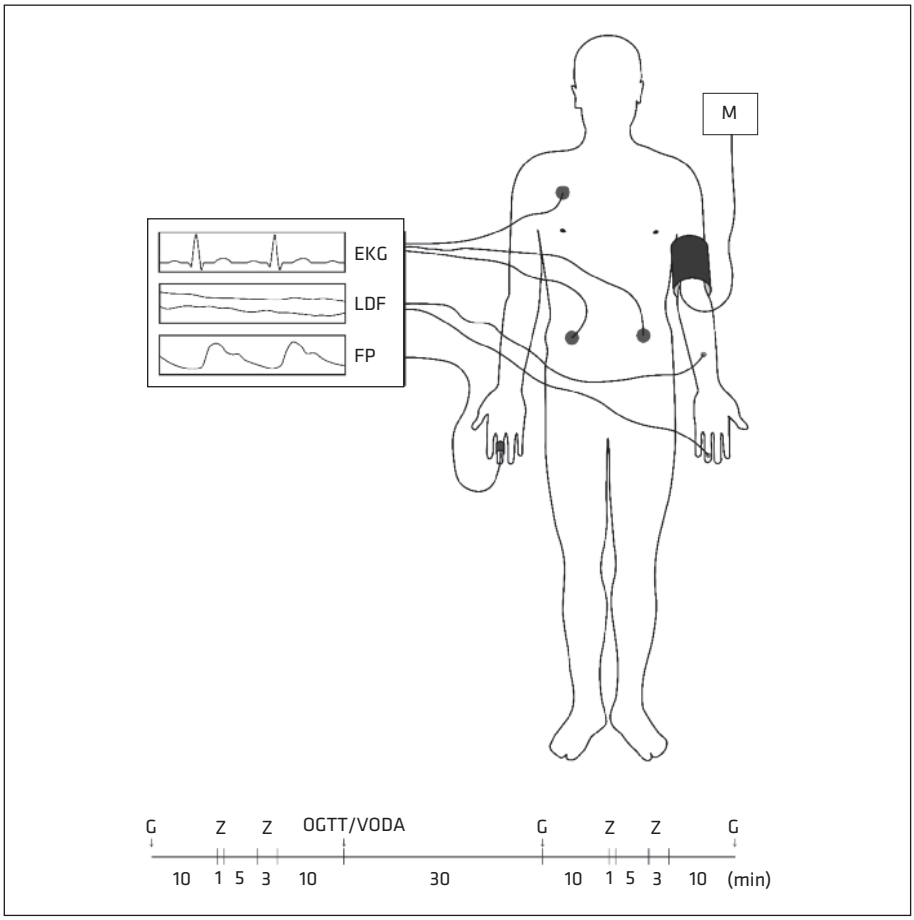


Slika 1. Prikaz pookluzivne reaktivne hiperemije na podlakti. LDF – laserski dopplerski pretok, LDF_{max} – največji pretok po sprostitvi zažema proksimalne arterije, LDF_{baz} – bazalni pretok, PE – pretočna enota.

Plazemsko koncentracijo glukoze (c_{glu}) smo merili v kapilarni krvi kazalca desne roke. Uporabili smo spektrofotometrični merilnik HemoCue® Glucose 201+ (HemoCue AB, Ängelholm, Švedska). Opravili smo pilotsko raziskavo, v kateri smo desetim preiskovancem merili kinetiko c_{glu} v petminutnih intervalih: ugotovili smo, da je bila c_{glu} najvišja 30 min po OGTT, zato smo meritve žilne reaktivnosti opravili 30 min po OGTT.

Protokol

Meritve smo izvajali v laboratoriju Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani v temperaturno nadzorovanem (temperatura 23–25 °C), mirnem in tihem prostoru od oktobra do decembra v dopoldanskem času (med 8. in 13. uro). Preiskovanci so med meritvami ležali, niso se premikali in niso smeli govoriti. Na sredinec desne roke smo namestili manšeto za merjenje krvnega tlaka, na levo nadlaket manšeto za zažem nadlaktne arterije, LD-sondi s temperaturnima sondama na volarno podlaket in na blazinico sredinca leve roke ter na trup nalepili elektrode za merjenje EKG. Namestitev merilnih naprav in potek meritev prikazuje slika 2.



Slika 2. Shematski prikaz protokola meritev. Zgoraj: namestitev merilnih naprav; spodaj: časovnica protokola. M – manšeta za zažem, LDF – laserski dopplerski pretok, FP – arterijski tlak v arteriji prsta izmerjen z napravo Finapress, G – meritev plazemske koncentracije glukoze, Z – zažem, OGTT – oralni glukozni tolerančni test.

Preiskovancem smo izmerili c_{glu}, jih pokrili z odejo in pred začetkom meritev počakali 20 minut, da so se preiskovanci umirili.

Vse parametre smo najprej merili v mirovanju deset minut. Za tem smo za eno minuto napolnili manšeto na nadlakti nad sistolični tlak in zažem nemudoma sprostili. Po petminutnem neprekinjenem merjenju vseh količin smo zažem izvedli za tri minute in nadaljevali meritve deset minut. Preiskovanca smo namestili v polsedeč položaj, mu dali piti raztopino glukoze, ki jo je spil v manj kot eni minuti, in ga znova namestili v ležeč položaj; 30 minut po pitju smo izmerili c_{glu} in meritve ponovili. Po končanih meritvah smo preiskovancem ponovno izmerili c_{glu} (slika 3).

Pri vseh preiskovancih smo pri drugem obisku v enakih pogojih znova opravili kontrolne meritve, pri katerih so namesto raztopine glukoze popili enako količino (2 dl) ustekleničene vode.

Statistična analiza

LDF, p_{sis}, p_{sred}, p_{dia}, p_{pulz} in t_{RR} smo določili kot časovno povprečje začetnega desetminutnega intervala meritev v mirovanju. LDF_{max} smo določili iz krivulje PORH. Dobljene spremenljivke smo preračunali v razlike med vrednostmi pred obremenitvijo in po obremenitvi – spremembe (Δ*količina* = *količina po obremenitvi – količina pred obremenitvijo*). Izhodiščne vrednosti in spremembe prikazujemo kot mediane (prvi kvartil; tretji kvartil) za nenormalno porazdeljene spremenljivke in kot srednje vrednosti ± standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) za normalno porazdeljene spremenljivke. Normalnost porazdelitve smo določali na podlagi testa Shapiro-Wilk. Razlike med poskusi z OGTT smo primerjali z razlikami med poskusi z obremenitvijo z vodo, in sicer z Wilcoxonovim testom, t_{RR} in c_{glu} pa smo primerjali s parnim testom t. Odvisnost spremembe LDF_{max} od spremembe koncentracije glukoze smo opredelili z linearno regresijo. Preiskovance smo razdelili v dve skupini glede na velikost spremembe c_{glu} in LDF_{max} primerjali s testom Mann-Whitney. Vse statistične teste smo opravili z uporabo programske opreme SPSS 24 (IBM, Armonk, New York, ZDA). Kot statistično značilno smo upoštevali vrednost $p \leq 0,05$.

REZULTATI

Preiskovanci in izhodiščne vrednosti merjenih spremenljivk

Z izjemo dveh preiskovancev, ki se meritev v drugem sklopu (kontrolnih meritev) nista udeležila, smo meritve opravili pri vsakem preiskovancu dvakrat – meritve po OGTT in kontrolne meritve po obremenitvi z vodo. Izhodiščne vrednosti vseh merjenih spremenljivk pred obremenitvijo z OGTT ali z vodo prikazujemo v tabeli 1. Ugotovili smo, da so imeli preiskovanci pred obremenitvijo z OGTT višjo srčno frekvenco, nižja LDF_{baz} in LDF_{max} na podlakti po obeh časih zažema, zato moramo absolutne vrednosti spremenljivk interpretirati s previdnostjo in raje primerjati njihove spremembe (razlike med vrednostmi spremenljivk pred in po testu).

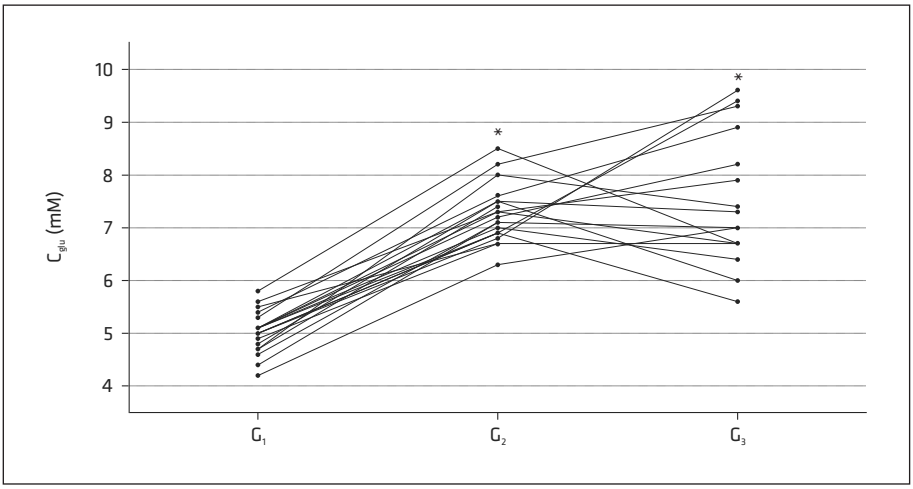
Plazemska koncentracija glukoze po obremenitvi z glukozo

Po OGTT je c_{glu} narasla in do konca meritev ostala povišana pri vseh preiskovancih, kar prikazuje slika 3.

Spremembe hemodinamskih spremenljivk po obremenitvi z glukozo

LDF_{baz} se je na blazinici zmanjšal tako po OGTT kot po obremenitvi z vodo po enominutnem (OGTT: $p = 0,019$; voda: $p = 0,048$) in po triminutnem zažemu (OGTT: $p = 0,033$; voda: $p = 0,004$), vendar nismo našli statistično značilnih razlik med obremenitvijo z OGTT in z vodo (tabela 2).

Po OGTT se je po enominutnem zažemu LDF_{max} na blazinici značilno zmanjšal ($p = 0,022$), po obremenitvi z vodo tega nismo



Slika 3. Koncentracija glukoze v plazmi pred OGTT (G1), 30 minut po OGTT (G2) in po zaključku meritev (G3). Porazdelitve podatkov G1, G2 in G3 so normalne. N = 20. c_{glu} – plazemska koncentracija glukoze, G1 – pred OGTT, G2 – 30 minut po OGTT, G3 – po zaključku meritev, *p < 0,05 (parni test t), glede na izhodišče (G1).

Tabela 1. Značilnosti preiskovancev in izhodiščne vrednosti merjenih spremenljivk pred obremenitvijo z OGTT ali z vodo. Vrednosti prikazujemo kot mediane in interkvartilni razmik (prvi kvartil; tretji kvartil). c_{glu} – plazemska koncentracija glukoze, t_{RR} – interval med zobcema R v EKG, p_{sis}, p_{sred}, p_{dia}, p_{pulz} – sistolični, srednji, diastolični in pulzni arterijski tlak, LDF_{baz} – laserski dopplerski pretok v mirovanju, LDF_{max} – največji laserski dopplerski pretok po sprostitvi zažema, PE – pretočna enota, OGTT – oralni glukozni tolerančni test, p – vrednost p (Wilcoxonov test).

			Izhodišče pred OGTT	Izhodišče pred obrem. z vodo	p
Velikost vzorca			N = 20	N = 18	
Starost (leta)			21 (21; 22)	22 (22; 23)	
Moški			15	13	
Ženske			5	5	
c_{glu} (mM)			5,0 (4,7; 5,2)	5,3 (4,9; 5,5)	0,210
t_{RR} (ms)			968 (918; 1.000)	1.029 (941; 1.163)	0,010[a]
p_{sis} (mmHg)			115 (107; 124)	118 (103; 125)	0,831
p_{sred} (mmHg)			81 (77; 88)	83 (74; 87)	0,868
p_{dia} (mmHg)			66 (60; 69)	64 (59; 71)	0,981
p_{pulz} (mmHg)			52 (44; 55)	51 (45; 56)	0,687
	Mesto	Zažem			
LDF_{baz} (PE)	Podlaket		6,0 (4,7; 8,9)	7,3 (6,6; 8,5)	0,020[a]
	Blazinica		243 (174; 329)	313 (214; 345)	0,446
LDF_{max} (PE)	Podlaket	1 min	27 (21; 32)	33 (28; 39)	0,038[a]
		3 min	41 (29; 51)	46 (36; 63)	0,025[a]
	Blazinica	1 min	336 (254; 384)	399 (321; 418)	0,570
		3 min	336 (268; 457)	417 (368; 448)	0,777

[a] p ≤ 0,05

ugotovili (p = 0,127). Tudi po triminutnem zažemu se je LDF_{max} značilno zmanjšal po OGTT (p = 0,006), česar po obremenitvi z vodo nismo zasledili (p = 0,215), prav tako ne sprememb LDF na podlakti. Ugotovili smo torej, da je obremenitev z OGTT vplivala na LDF_{max} na blazinici, vendar se sprememba ni statistično značilno razlikovala od tiste po obremenitvi z vodo. Mejno značilno razliko (p = 0,067) med obremenitvijo z OGTT in vodo smo ugotovili le po triminutnem zažemu na blazinici (tabela 2).

Tako po OGTT kot po obremenitvi z vodo se je povišal p_{sis} (OGTT: p = 0,012, voda: p = 0,002), p_{sred} se je povišal samo po obremenitvi z vodo (p = 0,001), p_{dia} samo po obremenitvi z vodo (p = 0,001) in p_{pulz} po obeh obremenitvah (OGTT: p = 0,003; voda: p = 0,004). Spremembe srčne frekvence niso bile značilne, a smo ugotovili trend večjih sprememb po OGTT v primerjavi z vodo (tabela 3).

Zveza med koncentracijo glukoze in največjim pretokom

Ko smo primerjali, kako se je pri preiskovancu spremenil LDF_{max} glede na spremembo c_{glu}, smo ugotovili, da je bila na podlakti spre-

Tabela 2. Primerjava sprememb bazalnega pretoka in največjega pretoka po sprostitvi zažema po obremenitvi z OGTT in z vodo na obeh merilnih mestih. Rezultate prikazujemo kot mediane in interkvartilni razmik (prvi kvartil; tretji kvartil). ΔLDF_{baz} – sprememba laserskega dopplerskega pretoka v mirovanju, ΔLDF_{max} – sprememba največjega laserskega dopplerskega pretoka po sprostitvi zažema, PE – pretočna enota, OGTT – oralni glukozni toleračni test, p – vrednost p (Wilcoxonov test).

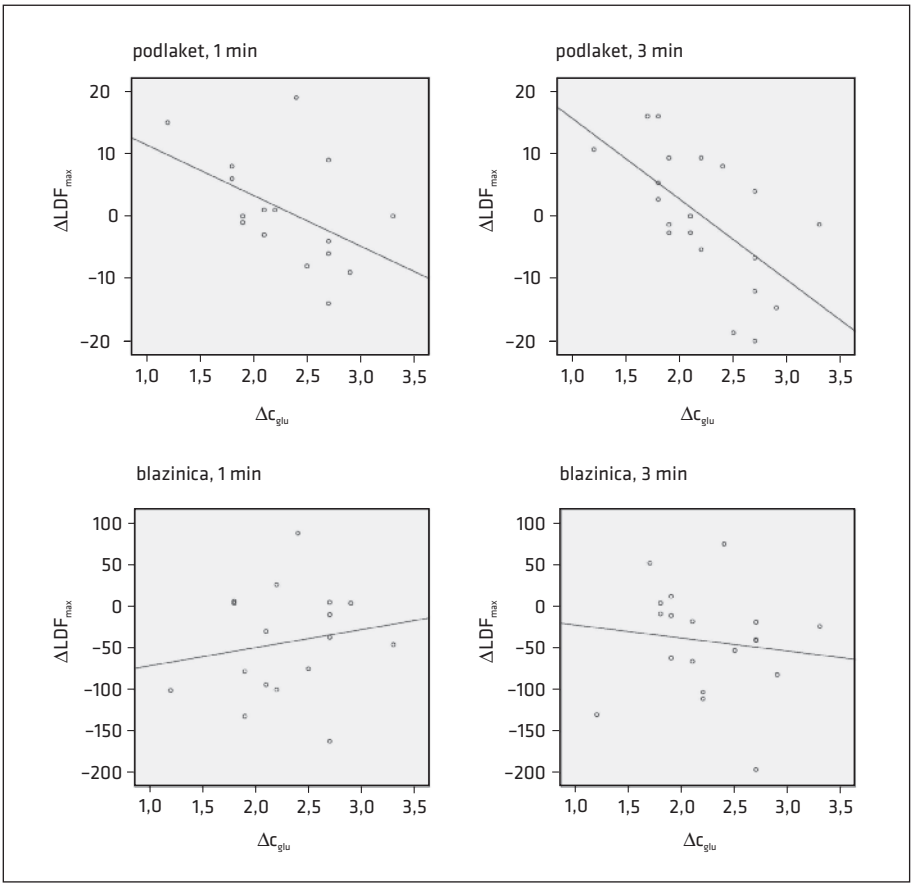
	Zažem	Podlaket		p	Blazinica		p
		OGTT	voda		OGTT	voda	
ΔLDF_{baz} (PE)		0,7 (−0,8; 2,1)	0,5 (−0,3; 1,0)	0,286	−54,3 (−116,6; −6,3)	−55,9 (−81,4; −16,1)	0,711
ΔLDF_{max} (PE)	1 min	0,0 (−5,0; 7,0)	0,5 (−2,8; 13,0)	0,408	−37,0 (−97,0; 4,5)	−28,0 (−51,0; 8,8)	0,551
	3 min	−0,5 (−4,8; 6,8)	2,5 (−1,5; 6,5)	0,471	−32,0 (−78,0; −9,0)	−17,5 (−40,8; 8,0)	0,067

Tabela 3. Primerjava sprememb plazemske koncentracije glukoze, srčne frekvence in arterijskega tlaka po obremenitvi z OGTT in z vodo. Rezultate prikazujemo kot srednjo vrednost in SD pri normalni porazdelitvi oz. kot mediane in interkvartilni razmik (prvi kvartil; tretji kvartil), če porazdelitev ni normalna. Δc_{glu} – sprememba plazemske koncentracije glukoze, Δt_{RR} – sprememba intervala RR v EKG, Δp_{sis}, Δp_{sred}, Δp_{dia}, Δp_{pulz} – sprememba sistoličnega, srednjega, diastoličnega in pulznega arterijskega tlaka, OGTT – oralni glukozni toleračni test, p – vrednost p (parni test t za normalno in Wilcoxonov test za nenormalno porazdeljene spremenljivke).

	OGTT	Voda	p
Δc_{glu} (mM)	2,2 ± 0,5	0,0 ± 0,5	< 0,001[a]
Δt_{RR} (ms)	−15,8 ± 63,9	26,0 ± 94,2	0,113
Δp_{sis} (mmHg)	10,2 (−1,2; 19,3)	11,6 (4,9; 17,5)	0,266
Δp_{sred} (mmHg)	4,1 (−3,0; 10,5)	6,4 (3,3; 11,4)	0,136
Δp_{dia} (mmHg)	0,7 (−4,0; 5,8)	6,2 (2,1; 7,6)	0,044[a]
Δp_{pulz} (mmHg)	7,3 (3,2; 11,9)	5,9 (1,2; 10,3)	0,868

[a] $p \leq 0,05$

memba LDF_{max} negativno sorazmerna spremembi c_{glu} po enominutnem (koeficient sorazmerja: –8,1; 95-% interval zaupanja: [–16,1; –0,1]; R^2 = 0,24; p = 0,047) in po triminutnem zažemu (koeficient sorazmerja: –9,7; 95-% interval zaupanja: [–15,8; –3,6], R^2 = 0,38; p = 0,004) (slika 4). Zveze na blazinici po enominutnem (p = 0,506) ali po triminutnem zažemu (p = 0,597) nismo ugotovili. Če smo razdelili preiskovance na tiste, pri katerih je bila sprememba c_{glu} 30 minut po OGTT večja kot 2,3 mM, in ostale, smo ugotovili, da je bila v skupini z večjo spremembo c_{glu} sprememba LDF_{max} bolj negativna kot pri tistih z manjšo spremembo c_{glu} (pri teh je bila na podlakti celo pozitivna): v skupini z manjšo spremembo c_{glu} po enominutnem zažemu so bile spremembe LDF_{max} na podlakti 1,0 PE (0,0; 6,0) in v skupini z večjo spremembo c_{glu} –5,0 PE (–8,3; 2,3), po triminutnem zažemu pa 3,0 PE (–1,3; 7,3) oz. –7,0 PE (–11,0; 0,0). Skupini se po enominutnem zažemu med seboj nista razlikovali (p = 0,123), pri triminutnem zažemu pa smo ugotovili statistično značilno bolj negativne spremembe LDF_{max} v skupini z večjo spremembo c_{glu} (p = 0,017; test Mann-Whitney). Na blazinici zveze nismo



Slika 4. Odvisnost spremembe največjega pretoka po sprostitvi zažema po OGTT od spremembe plazemske koncentracije glukoze. Nad posameznim grafom je označeno merilno mesto in čas trajanja zažema. Premica označuje odvisnost med spremenljivkama. ΔLDF_{max} – sprememba največjega pretoka po sprostitvi zažema, Δc_{glu} – sprememba plazemske koncentracije glukoze.

ugotovili. Preiskovanci v skupinah z večjo in manjšo spremembo c_{glu} se po starosti niso značilno razlikovali (p = 0,619; test Mann-Whitney).

RAZPRAVA

Z raziskavo smo potrdili, da je akutna hiperglikemija povezana z zmanjšano žilno reaktivnostjo, ki pa najverjetneje ni posledica zmanjšane endotelijske funkcije, saj nismo potrdili enoznačne povezave med akutno hiperglikemijo in od endotelija odvisno vazodilatacijo. Predpostavljamo, da akutna hiperglikemija vpliva na sistemski nadzor pretoka v mikrožilju preko spremembe tonusa simpatičnega živčevja, medtem ko je v endotelijski nadzor žilne funkcije verjetno vpleteno delovanje inzulina med hiperglikemijo. Naše ugotovitve se skladajo z ugotovitvami nekaterih podobnih raziskav, kjer so v različnih pogojih raziskovali vpliv akutne hiperglikemije na endotelij, medtem ko so v nekaterih drugih raziskavah ugotovili nasprotno *(17, 20–26, 39)*. Različne ugotovitve so lahko posledica različnih raziskovalnih pristopov, različne vzdraženosti avtonomnega živčevja, različne c_{glu} ali vpliva hiperinzulinemije na endotelijsko funkcijo in morda s tem povezano starostjo preiskovancev.

Akbari in sodelavci so ugotovili, da se je endotelijska funkcija po obremenitvi z glukozo zmanjšala, vendar ugotovitev niso primerjali s kontrolno skupino, v kateri bi preiskovance obremenili zgolj s tekočino *(20)*. Predvidevamo, da bi zmanjšan odziv na iontoforezo acetilholina (ki so jo uporabili za oceno endotelijske funkcije) in zmanjšano PORH, ki so ju izmerili, lahko pripisali volumski obremenitvi prebavil s tekočino, ki naj bi, skladno z izsledki raziskave Scotta in sodelavcev, povečala vzdraženost simpatičnega vazokonstrikcijskega nitja in s tem vplivala na krvne pretoke v mirovanju in reaktivnost žilja *(40)*. Simpatični vazokonstrikcijski odziv bi lahko povzročil tudi stres, ki ga raziskovalni postopek predstavlja preiskovancu *(41)*. V nekaterih raziskavah so namreč pokazali, da akutna hiperglikemija poveča vzdraženost simpatika, kar so druge raziskave ovrgle *(29, 42)*. V naši raziskavi smo morebiten vpliv simpatika ocenjevali z merjenjem sprememb sistemskih hemodinamskih spremenljivk (arterijskega tlaka in srčne frekvence). Spremembe vrednosti arterijskega tlaka in srčne frekvence so bile primerljive med obremenitvijo z OGTT in z vodo. Med obremenitvijo z OGTT in vodo se je razlikovala le sprememba diastoličnega tlaka, ki je po OGTT padel bolj kot po obremenitvi z vodo. Morda je manjšo spremembo diastoličnega tlaka po OGTT povzročila višja osmolarnost zaužite tekočine *(43)*. Oceno vzdraženosti simpatika bi zato v naši raziskavi morali izboljšati, denimo z analizo variabilnosti srčne frekvence, kar načrtujemo v prihodnje.

Tudi v nekaterih drugih raziskavah, v katerih so preiskovanci izvedli OGTT in kontrolno obremenitev z vodo, so med akutno hiperglikemijo pri zdravih ugotovili zmanjšano endotelijsko funkcijo *(21, 24, 26)*. Vendar pa so bili preiskovanci v povprečju 8–14 let starejši kot v naši raziskavi. Možen vzrok za različne rezultate bi lahko bila drugačna kinetika glukoze v plazmi in s tem različna c_{glu} pri starejših preiskovancih (v primerjavi z mlajšimi). Loader in sodelavci so izmerili najvišjo koncentracijo 8,85 ± 0,36 mM 40 minut po pitju sladkane pijače, ki je vsebovala 72,5 g neopredeljenega sladkorja *(24)*. Ta koncentracija je bila v povprečju višja kot v naši raziskavi, a natančnih podatkov za primerjavo nimamo. Še višjo plazemsko koncentracijo glukoze, 16,7 mM, so izmerili Williams in sodelavci, ki so akutno hiperglikemijo povzročili z intraarterijsko infuzijo dekstroze *(26)*. Ugotovili so, da se je endotelijska funkcija mikrožilja kože zmanjšala med šest ur trajajočo infuzijo dekstroze, tako brez in s sočasno inhibicijo izločanja inzulina z oktreotidom *(26)*. To bi lahko pomenilo, da so pri

dovolj visoki c_{glu} učinki glukoze na zmanjšanje endotelijske funkcije prevladali nad učinki inzulina, ki poveča razpoložljivost endotelijskih vazodilatatorjev *(9, 14–16)*.

Zanimivo je, da v drugi raziskavi pri preiskovancih povprečne starosti 22 let, v katerih so z intraarterijsko infuzijo dosegli c_{glu} 18 mM, učinka na endotelijsko funkcijo mikrožilja kože niso izmerili, ko so meritve opravili 20, 40 in 60 minut po začetku infuzije *(23)*. Rezultati so skladni z rezultati naše raziskave. Prav tako pri enaki starostni skupini učinka na mikrožilje niso izmerili, ko so infuzijo podaljšali na 6, 12 in 24 ur *(22)*. V slednjem primeru so hiperglikemijo povzročili lokalno na zgornji okončini in vselej spremljali, da se plazemska koncentracija glukoze v nasprotni zgornji okončini ni povišala. Nasprotno pa so zmanjšano endotelijsko funkcijo izmerili v raziskavi, kjer so meritve opravili dve uri po OGTT, ko je bila c_{glu} v normoglikemičnem območju, koncentracija inzulina pa še povišana – spet so bili preiskovanci v povprečju deset let starejši od naših *(21)*. Zato menimo, da je zmanjšana endotelijska funkcija, ki so jo pokazali v nekaterih raziskavah, lahko posledica spremenjene signalne poti inzulina v endoteliju, kot so potrdili na izoliranih živalskih arterijah, in ne hiperglikemija sama *(16)*. S tem se skladajo tudi naši rezultati – pri preiskovancih, pri katerih smo izmerili večje spremembe c_{glu} po OGTT, smo namreč izmerili manjše odzive PORH, kar lahko kaže na zmanjšano odzivnost na inzulin pri teh preiskovancih ali na nižjo koncentracijo inzulina pri njih. Podobno so ugotovili v drugi raziskavi, v kateri so največji vpliv na endotelijsko funkcijo izmerili med preiskovanci z moteno toleranco za glukozo in kompenzatorno hipersekrecijo inzulina *(17)*. Vpliv na endotelij ni bil povezan s plazemsko koncentracijo glukoze, saj tako pri mladih kot pri sladkornih bolnikih, pri katerih je bila c_{glu} najvišja, vpliva niso pokazali *(17)*.

V naši raziskavi smo vpliv na endotelijsko funkcijo vrednotili z oceno PORH po dveh različnih časih zažema proksimalne arterije in na dveh različnih merilnih mestih. V odzivu PORH, ki sledi krajšemu zažemu, naj bi na vazodilatacijo po sprostitvi zažema najbolj vplivali endotelijski vazodilatatorji, po daljših zažemih pa presnovni, miogeni in nevrogeni mehanizmi *(35, 36)*. Poleg tega je odziv PORH na blazinici, kjer je veliko s simpatikom oživčenih arteriovenskih anastomoz, pretežno pod nadzorom centralnih mehanizmov (vegetativnega živčevja), medtem ko je vpliv vegetativnega živčevja na volarni strani podlakti manjši, vpliv endotelija pa večji *(34)*. V naši raziskavi je bila razlika v odzivu PORH po OGTT v primerjavi z obremenitvijo z vodo mejno značilna le po daljšem zažemu na blazinici, kar bi lahko pripisali od endotelija neodvisnim mehanizmom, denimo simpatiku. To lahko razložimo s prej omenjenim vplivom akutne hiperglikemije na vzdraženost simpatika in z izsledki raziskave na kulturi gladkomišičnih celic podganje aorte *(27, 29)*. V omenjeni raziskavi so namreč ugotovili, da je glukoza vpletena v znotrajcelično signalizacijo s Ca^{2+} in s tem povezanim krčenjem gladkih mišic žil *(4, 27)*. Po drugi strani smo v naši raziskavi povezavo med velikostjo spremembe c_{glu} in spremembo odziva PORH zasledili le pri krajšem zažemu in samo na podlakti, kar lahko potrjuje vpletenost endotelija. Predpostavljamo, da povišana koncentracija inzulina, ki razmeroma hitro sledi povišanju koncentracije glukoze, nasprotuje zmanjšanju od endotelija odvisne vazodilatacije zaradi same hiperglikemije, vendar pa bi morali za potrditev te domneve izmeriti kinetiko plazemske koncentracije inzulina, kar načrtujemo v nadaljnji raziskavi *(17, 25)*. Poleg tega bi za zanesljivejše ugotovitve potrebovali večji vzorec preiskovancev.

Z raziskavo torej nismo ugotovili, da bi akutna hiperglikemija neposredno zmanjšala endotelijsko funkcijo mikrožilja kože.

Predvidevamo, da na reaktivnost mikrožilja bolj kot akutna hiperglikemija neposredno vpliva inzulin, učinki katerega so odvisni od spremenjenih signalnih poti v endoteliju. Akutna hiperglikemija verjetno vpliva tudi na aktivnost simpatičnega živčevja, ki spremeni reaktivnost in s tem vazodilatacijsko sposobnost mikrožilja.

LITERATURA

1. Mapanga RF, Essop MF. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016; 310 (2): H153–H73.
2. Cassuto J, Dou H, Czikora I, et al. Peroxynitrite disrupts endothelial caveolae leading to eNOS uncoupling and diminished flow-mediated dilation in coronary arterioles of diabetic patients. Diabetes. 2014; 63 (4): 1381–93.
3. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, et al. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. Diabetes. 1994; 43 (9): 1122–9.
4. Inoguchi T, Battan R, Handler E, et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89 (22): 11059–63.
5. Mori A, Suzuki S, Sakamoto K, et al. Vasodilation of retinal arterioles induced by activation of BKCa channels is attenuated in diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2011; 669 (1–3): 94–9.
6. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. Am J Physiol. 1993; 265 (1 Pt 2): H219–H25.
7. Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, et al. High D-glucose-induced changes in endothelial Ca2+/EDRF signaling are due to generation of superoxide unions. Diabetes. 1996; 45 (10): 1386–95.
8. Ng HH, Leo CH, O'Sullivan K, et al. 1,4-Anhydro-4-seleno-d-talitol (SeTal) protects endothelial function in the mouse aorta by scavenging superoxide radicals under conditions of acute oxidative stress. Biochem Pharmacol. 2017; 128: 34–45.
9. Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL, et al. Activation of L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. The J Physiol. 1996; 490 (Pt 3): 775–81.
10. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, et al. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. J Clin Invest. 1990; 85 (3): 929–32.
11. Tsai S-H, Hein TW, Kuo L, et al. High glucose impairs EDHF-mediated dilation of coronary arterioles via reduced cytochrome P450 activity. Microvasc Res. 2011; 82 (3): 356–63.
12. Zhou ZW, Xie XL, Zhou SF, et al. Mechanism of reversal of high glucose-induced endothelial nitric oxide synthase uncoupling by tanshinone IIA in human endothelial cell line EA.hy926. Eur J Pharmacol. 2012; 697 (1–3): 97–105.
13. Arce-Esquivel AA, Bunker AK, Mikus CR, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction: macro and microangiopathy. In: Masuo K, ed. Type 2 diabetes [Internet]. InTech; 2013 [citirano 2019 Feb 14]. Dosegljivo na: http://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes/insulin-resistance-and-endothelial-dysfunction-macro-and-microangiopathy
14. Imaeda K, Okayama N, Okouchi M, et al. Effects of insulin on the acetylcholine-induced hyperpolarization in the guinea pig mesenteric arterioles. J Diabetes Complications. 2004; 18 (6): 356–62.
15. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. J Clin Invest. 1996; 98 (4): 894–8.
16. Huang SS, Lu YJ, Huang JP, et al. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. J Vasc Surg. 2014; 59 (2): 483–91.
17. Natali A, Baldi S, Vittone F, et al. Effects of glucose tolerance on the changes provoked by glucose ingestion in microvascular function. Diabetologia. 2008; 51 (5): 862–71.
18. Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycemic clamp. J Diabetes Sci Technol. 2007; 1 (4): 582–9.

19. Woerdeman J, Meijer RI, Eringa EC, et al. Insulin sensitivity determines effects of insulin and meal ingestion on systemic vascular resistance in healthy subjects. Microcirculation. 2016; 23 (1): 62–8.
20. Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. J Vasc Surg. 1998; 28 (4): 687–94.
21. De Marchi S, Prior M, Rigoni A, et al. Ascorbic acid prevents vascular dysfunction induced by oral glucose load in healthy subjects. Eur J Intern Med. 2012; 23 (1): 54–7.
22. Houben AJHM, Schaper NC, de Haan CHA, et al. Local 24-h hyperglycemia does not affect endothelium-dependent or -independent vasoreactivity in humans. Am J Physiol. 1996; 270 (6 Pt 2): H2014–H20.
23. Houben AJ, Schaper NC, Kruseman AC, et al. Acute effects of local hyperglycaemia on peripheral blood flow in man. Diabet Med. 1993; 10 (1): 39–43.
24. Loader J, Meziat C, Watts R, et al. Effects of sugar-sweetened beverage consumption on microvascular and macrovascular function in a healthy population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37 (6): 1250–60.
25. Title LM, Cummings PM, Giddens K, et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol. 2000; 36 (7): 2185–91.
26. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation. 1998; 97 (17): 1695–701.
27. El-Najjar N, Kulkarni RP, Nader N, et al. Effects of hyperglycemia on vascular smooth muscle Ca^{2+} signaling. Biomed Res Int. 2017; 2017: 3691349.
28. Hien TT, Turczyńska KM, Dahan D, et al. Elevated glucose levels promote contractile and cytoskeletal gene expression in vascular smooth muscle via rho/protein kinase C and actin polymerization. J Biol Chem. 2016; 291 (7): 3552–68.
29. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. Diabetologia. 2000; 43 (5): 571–5.
30. Paolisso G, Manzella D, Ferrara N, et al. Glucose ingestion affects cardiac ANS in healthy subjects with different amounts of body fat. Am J Physiol. 1997; 273 (3 Pt 1): E471–E8.
31. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, et al. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. Trends Pharmacol Sci. 2006; 27 (9): 503–8.
32. Serup J, Jemec GBE, Grove GL, et al. Handbook of non-invasive methods and the skin [Internet]. CRC Press; 2006 [citirano 2019 Feb 14]. Dosegljivo na: https://www.taylorfrancis.com/books/9781420003307
33. Johnson JM, Taylor WF, Shepherd AP, et al. Laser-Doppler measurement of skin blood flow: comparison with plethysmography. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984; 56 (3): 798–803.
34. Lenasi H. Assessment of human skin microcirculation and its endothelial function using laser doppler flowmetry. In: Erondu OF, ed. Medical Imaging [Internet]. InTech; 2011 [citirano 2019 Feb 14]. Dosegljivo na: http://www.intechopen.com/books/medical-imaging/assessment-of-human-skin-microcirculation-and-its-endothelial-function-using-laser-doppler-flowmetry
35. Tee GB, Rasool AH, Halim AS, et al. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. J Pharmacol Toxicol Methods. 2004; 50 (1): 73–8.
36. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, et al. Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function. Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 38 (2): 119–33.
37. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, et al. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. J Pharmacol Toxicol Methods. 2005; 52 (2): 286–92.
38. Rašić L, Čavka A, Bari F, et al. Reproducibility of post-occlusion reactive hyperaemia. Period biol. 2014; 116 (1): 77–82.
39. Varsamis P, Walther G, Share B, et al. Transient endothelial dysfunction induced by sugar-sweetened beverage consumption may be attenuated by a single bout of aerobic exercise. Microvasc Res. 2018; 115: 8–11.
40. Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, et al. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. Clin Sci (Lond). 2001; 100 (3): 335–42.
41. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental stress elicits sustained and reproducible increases in skin sympathetic nerve activity. Physiol Rep. 2013; 1 (1): e00002.
42. van Gurp PJ, Rongen GA, Lenders JW, et al. Sustained hyperglycaemia increases muscle blood flow but does not affect sympathetic activity in resting humans. Eur J Appl Physiol. 2005; 93 (5–6): 648–54.
43. Brown CM, Barberini L, Dulloo AG, et al. Cardiovascular responses to water drinking: does osmolality play a role? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005; 289 (6): R1687–R92.

Prispelo 3. 1. 2020

Petra Novak[1], Katja Prokšelj[2]

Bikuspidna aortna zaklopka

Bicuspid Aortic Valve

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bikuspidna aortna zaklopka, prirojena srčna napaka, stenoza aortne zaklopke, insuficienca aortne zaklopke, dilatacija ascendentne aorte

Bikuspidna aortna zaklopka je najpogostejša prirojena srčna napaka, pri kateri zaklopko namesto treh sestavljata dva žepka. Napaka se lahko pojavlja izolirano ali skupaj z drugimi prirojenimi srčnimi napakami. Bistvena značilnost bikuspidne aortne zaklopke je njena prezgodnja degeneracija, ki vodi v zaplete. Klinična slika je raznolika in je posledica omenjenih zapletov. Ti so stenoza aortne zaklopke, insuficienca aortne zaklopke, dilatacija ascendentne aorte in redko infekcijski endokarditis. Bolezen je običajno dolgo časa asimptomatska, saj se zapleti pogosto razvijejo šele v odraslem obdobju. Napako najpogosteje ugotovimo s transtorakalno ehokardiografijo, s katero ocenimo tudi delovanje zaklopke, širino ascendentne aorte in morebitne pridružene prirojene srčne napake. Bolniki zaradi možnosti zapletov potrebujejo redno ambulantno spremljanje, zdravljenje pa je odvisno od vrste in stopnje okvare srčne zaklopke ali prizadetosti aorte.

ABSTRACT

KEY WORDS: bicuspid aortic valve, congenital heart disease, aortic stenosis, aortic insufficiency, aortic dilatation.

Bicuspid aortic valve is the most common congenital heart defect. In bicuspid aortic valve, the valve is composed of two instead of three cusps. The disease can be isolated or associated with other congenital heart defects. Bicuspid aortic valve is often associated with early-onset degeneration, which leads to complications. There are different complications of the disease, that include aortic valve stenosis or insufficiency, aortic dilatation or rarely infective endocarditis. The clinical picture is diverse and depends on the type of complication. The disease is usually asymptomatic for decades, and complications mostly occur in the adulthood. Transthoracic echocardiography is the diagnostic method of choice for the diagnosis of the disease and evaluation of valve function, diameter of the ascending aorta and associated congenital heart defects. Due to possible late complications, regular outpatient follow-up is indicated in all patients. Treatment depends on the type and severity of complications.

[1] Petra Novak, dr.med., Oddelek za perioperativno medicino, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

[2] doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katja.prokselj@gmail.com

UVOD

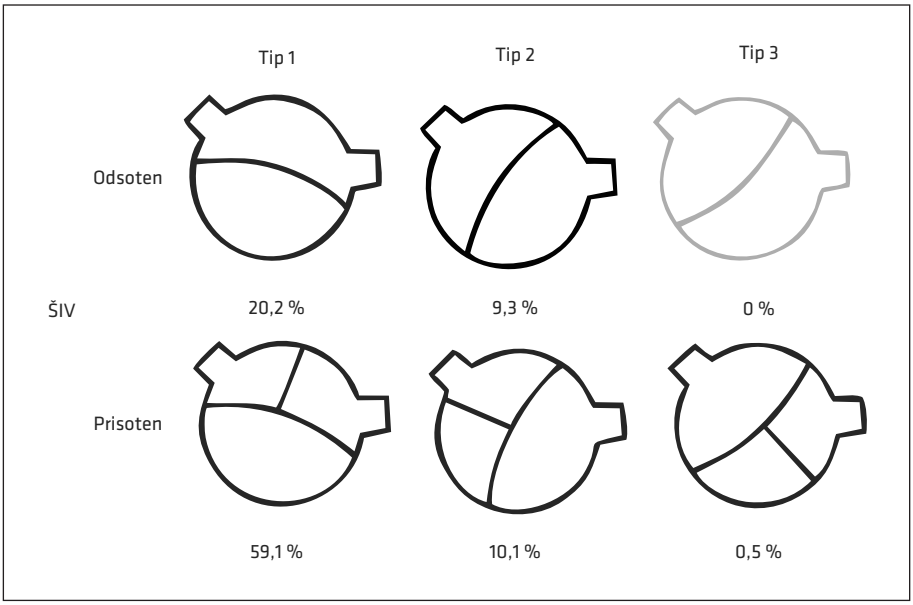
Bikuspidna aortna zaklopka je prirojena srčna napaka, pri kateri aortno zaklopko namesto treh sestavljata dva žepka *(1)*. S pogostostjo 0,5–2 % predstavlja najpogostejšo prirojeno srčno napako, ki je lahko izolirana ali pridružena drugim prirojenim srčnim napakam *(2, 3)*. Do trikrat pogostejša je pri moških *(4)*. Klinična slika bolnikov z bikuspidno aortno zaklopko je raznolika. Pogosto so asimptomatski in napako odkrijemo naključno ob UZ-pregledu srca, lahko pa vodi v različne zaplete s povečano obolevnostjo in umrljivostjo *(5)*.

ANATOMIJA

Aortna zaklopka ločuje iztočni trakt levega prekata od aorte. Normalno jo tvorijo trije žepki (kuspisi). Levi in desni žepek omejujeta levi in desni aortni sinus, iz katerih izstopata koronarni arteriji, zato ju klinično imenujemo levi koronarni in desni koronarni žepek. Posteriorni žepek omejuje posteriorni aortni sinus, iz katerega ne izstopa koronarna arterija, zato ga klinično imenujemo nekoronarni žepek. Bikuspidno aortno zaklopko tvorita le dva žepka. Nastanek bikuspidne aortne zaklopke je najverjetneje posledica zlitja dveh izmed žepkov zaklopke med embrionalnim razvojem *(6, 7)*. Žepka tako ostaneta združena in ju povezuje vezivni šiv (angl. *raphe*). Pri večini bikuspidnih aortnih zaklopk sta žepka različno velika. Žepek, ki je normalno oblikovan, imenujemo pravi, drugega, ki pa nastane z zlitjem preostalih dveh žepkov, pa imenujemo nepravi *(7)*.

Glede na zraščenje žepkov in položaj šiva, ločimo več različic bikuspidne aortne zaklopke (slika 1) *(8)*:

- Tip 1:
  - Zraščenje levega in desnega koronarnega žepka s prisotnim šivom.



Slika 1. Na sliki so prikazani fenotipi bikuspidne aortne zaklopke in njihova pogostost: tip 1, zraščenje med desnim in levim koronarnim žepkom; tip 2, zraščenje med desnim koronarnim in nekoronarnim žepkom; tip 3, zraščenje med levim koronarnim in nekoronarnim žepkom. Zgornja vrsta prikazuje zaklopke brez prisotnega šiva, v spodnji vrsti so zaklopke s prisotnim šivom. Tip 3 brez prisotnega šiva v raziskavi ni bil zabeležen v preiskovani skupini *(8)*.

- Zraščenje levega in desnega koronarnega žepka brez prisotnega šiva.
- Tip 2:
  - Zraščenje desnega in nekoronarnega žepka s prisotnim šivom.
  - Zraščenje desnega in nekoronarnega žepka brez prisotnega šiva.
- Tip 3:
  - Zraščenje levega in nekoronarnega žepka s prisotnim šivom.
  - Zraščenje levega in nekoronarnega žepka brez prisotnega šiva.

Najpogostejši je tip 1, ki se pojavlja v 79,3 % primerov, tip 2 v 19,4 % in tip 3 v 0,5 %. Še redkeje zasledimo tip bikuspidne aortne zaklopke z enako velikima žepkoma, in sicer brez prisotnega šiva *(8)*.

ETIOLOGIJA

Natančen vzrok in mehanizem nastanka bikuspidne aortne zaklopke še nista povsem znana. Po hemodinamski teoriji naj bi zmanjšan pretok krvi skozi zaklopko v času embrionalnega razvoja povzročil napako, katere posledica je zlitje žepkov zaklopke *(7)*. Po drugi teoriji naj bi šlo za genetsko napako. Sorodniki prvega kolena imajo namreč 10 % večje tveganje za prisotnost bikuspidne zaklopke, znane pa so tudi nekatere genetske mutacije (npr. *NOTCH1, ACTA2*), ki so povezane z nastankom bikuspidne aortne zaklopke in njenih zapletov *(6, 7)*.

PRIDRUŽENE NEPRAVILNOSTI

Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto pridružena drugim prirojenim srčnim napakam, najpogosteje koarktaciji aorte. Približno 50 % bolnikov s koarktacijo aorte ima pridruženo bikuspidno aortno zaklopko, medtem ko je koarktacija aorte prisotna pri 6 % oseb z bikuspidno aortno zaklopko *(5)*. Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto prisotna tudi pri drugih prirojenih napakah aorte (npr. prekinjen aortni lok), srčnih zaklopk ali drugih srčnih struktur (sindrom hipoplastičnega levega srca, defekt prekatnega pretina, odprt Botallov vod) *(9)*. Pojavlja se pri nekaterih sindromih, kot so sindrom Shone, Turnerjev in Williamsov sindrom. Pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko so pogostejše tudi razvojne nepravilnosti koronarnih arterij *(10)*.

ZAPLETI

Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto povezana z zapleti. Najpogosteje se pojavita stenoza in insuficienca aortne zaklopke, med nevarnejše zaplete pa sodita dilatacija ascendentne aorte in infekcijski endokarditis *(7)*. Zapleti se pojavijo pri večini bolnikov z bikuspidno aortno zaklopko in povečujejo obolevnost in umrljivost teh bolnikov. Nastopijo lahko že zelo zgodaj, pri starosti 30–40 let, lahko celo prej *(11, 12)*. Bolniki brez simptomov ali s prisotnimi minimalnimi simptomi imajo enako preživetje kot zdrava populacija *(4, 13)*.

Vzrokov za nastanek zapletov je več. Najbolj uveljavljena teorija je, da gre za genetsko okvaro, posledica katere je nepravilna struktura žepkov in večja nagnjenost h kalcinaciji zaklopke in dilataciji ascendentne aorte *(5)*. Vključeni so tudi dejavniki srčno-žilnega tveganja, vnetni dejavniki in nekateri drugi dejavniki, ki pripomorejo k hitrejši kalcinaciji zaklopk *(7)*. Po manj razširjeni hemodinamski teoriji se predpostavlja, da je glavni dejavnik mehanični stres, ki je posledica nepravilne anatomije zaklopke. Drugačna anatomija zaklopke namreč spremeni pretok skozi zaklopko in poveča strižne sile, te pa okvarjajo zaklopko. Po nekaterih domnevah naj bi (poleg naštetega) sodelovali tudi okoljski dejavniki *(7, 8)*.

Stenoza aortne zaklopke

Stenoza zaklopke je najpogostejši zaplet bikuspidne aortne zaklopke, ki se pojavi pri 75 % bolnikov *(12, 14)*. Na zaklopki so prisotne degenerativne spremembe v obliki kalciniranih vozličev, ki najpogosteje nastanejo v predelu šiva, kjer sta zlita žepka

bikuspidne aortne zaklopke. Spremembe postopoma vodijo v zožitev zaklopke. Zaradi nagnjenosti bikuspidne zaklopke k hitrejšim degenerativnim procesom se stenoza pojavi bistveno prej kot pri normalni trikuspidni zaklopki *(5, 14)*.

Kalcinacije se na trikuspidni aortni zaklopki pojavijo pri 25 % oseb, starejših od 65 let, in v 20–30 letih pripeljejo do pomembne stenoze zaklopke *(14)*. Pri ljudeh z bikuspidno aortno zaklopko ima kar 75 % bolnikov prisotne kalcinacije zaklopke že pri povprečni starosti 37 let, te pa že v 10–12 letih pripeljejo do hude stenoze zaklopke *(4)*. Zato je najpogostejši vzrok stenoze aortne zaklopke pri mladih bolnikih prav bikuspidna aortna zaklopka *(14)*.

Insuficienca aortne zaklopke

V raziskavi, opravljeni na 542 kirurških bolnikih, je bila izolirana insuficienca bikuspidne aortne zaklopke potrjena pri 13 % *(15)*. Pogosto je blaga do zmerna in je lahko pridružena aortni stenozi. Huda insuficienca aortne zaklopke je redko izolirana, večkrat je posledica infekcijskega endokarditisa, ki ga je v takih primerih treba izključiti *(14)*.

Dilatacija in disekcija aorte

Dilatacija ascendentne aorte je pomemben zaplet pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko, ki se pojavlja v 35–68 %, medtem ko je pri trikuspidni zaklopki prisotna le pri približno 5 % populacije, starejše od 60 let *(4, 12, 16)*. Pri bikuspidni zaklopki je hitrost dilatacije večja kot pri trikuspidni, zato je disekcija aorte pri bikuspidni zaklopki pogostejša. Po raziskavah ocenjujejo, da imajo ti bolniki približno šestodstotno tveganje za pojav disekcije *(12, 17)*.

Dilatacija ascendentne aorte je proces, h kateremu prispevajo spremenjena anatomija aortne zaklopke, genetska nagnjenost in strukturne spremembe žilne stene *(14)*. To vodi v spremenjene hemodinamske značilnosti zaklopke in posledično preoblikovanje same aorte, kar se kaže kot postopno tanjšanje žilne stene in povečevanje premera aortnega lumna *(17, 18)*.

Dilatacija se najpogosteje pojavi v predelu ascendentne aorte. Mesto dilatacije je pogosto značilno za določen tip bikuspidne zaklopke *(5, 6)*. Pri tipu 1 večkrat zasledimo dilatacijo obroča zaklopke in bulbusa aorte, pri tipu 2 pa je dilatacija običajno v predelu ascendentne aorte. Pri najredkejšem tipu 3 je prizadetost aorte manj izrazita *(19)*.

Infekcijski endokarditis

Bolniki z bikuspidno aortno zaklopko imajo večje tveganje za pojav infekcijskega endokarditisa in manj ugoden potek bolezni kot tisti s trikuspidno zaklopko. Incidenca infekcijskega endokarditisa pri bikuspidnih aortnih zaklopkah je ocenjena na 2 % *(20)*.

KLINIČNA SLIKA

Bolniki z bikuspidno aortno zaklopko so pogosto asimptomatski. Klinična slika je raznolika in odvisna od zapletov bolezni. Težave se večinoma pojavijo v odraslem obdobju in so običajno povezane s pojavom stenoze ali insuficience aortne zaklopke. Najpogostejši simptomi so dispneja in zmanjšana telesna zmogljivost, medtem ko so za napredovalo fazo bolezni aortne zaklopke značilni znaki levostranskega srčnega popuščanja *(21, 22)*.

Za stenozo aortne zaklopke so značilne predvsem dispneja ob naporu, slabša telesna zmogljivost in prsna bolečina ob naporu, v napredovali fazi pa tudi omotica ali sinkopa, prsna bolečina v mirovanju in srčno popuščanje. Pri insuficienci aortne zaklopke sta najpogostejša simptoma dispneja in motnje srčnega ritma, pojavi pa se lahko tudi prsna bolečina, sprva ob naporu in kasneje ob mirovanju. Težave se pojavijo šele, ko se razvije popuščanje levega prekata *(18)*.

Za disekcijo aorte je značilna nenadna huda bolečina v prsih ali v zgornjem delu hrbta, ki je značilno trgajoča in se lahko širi po poteku aorte. Gre za nujno stanje, pri

katerem je zaradi velike umrljivosti potrebno čimprejšnje kirurško zdravljenje *(21)*.

Ob kliničnem pregledu lahko pri bolniku z bikuspidno aortno zaklopko slišimo značilni iztisni sistolični tlesk v drugem medrebrju desno ob prsnici in nad srčno konico. Tlesk sovpada s karotidnim pulzom in se ne spreminja z dihanjem *(23)*.

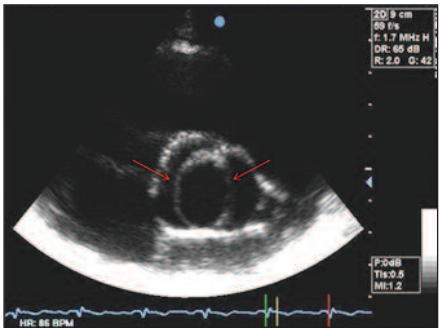
Pri sočasni aortni stenozi je prisoten iztisni sistolični šum vretenaste oblike, ki je najglasnejši nad srčno bazo in se širi v vrat. Glasnost šuma ni v sorazmerju s stopnjo stenoze. Pri hudi aortni stenozi je drugi ton značilno tih ali odsoten, na karotidnih arterijah pa tipamo nizek in zakasnel pulzni val (*pulsus parvus et tardus*) *(23, 24)*.

Za aortno regurgitacijo je značilen diastolični šum, ki je najglasnejši v 3. medrebrju levo ob prsnici. Pri hudi aortni regurgitaciji je šum kratek *(18)*. Zaradi hiperdinamičnega krvnega obtoka na karotidnih arterijah tipamo hiter in visok pulzni val (Corriganov pulz) *(24)*.

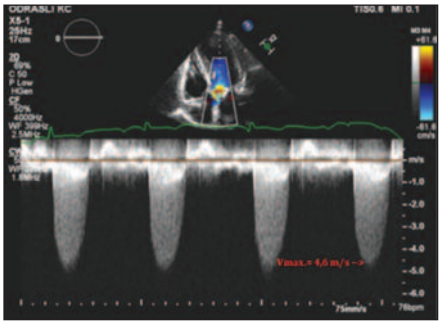
DIAGNOSTIKA

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je ključna preiskava pri diagnostiki bikuspidne zaklopke. Z njo ocenimo število žepkov zaklopke, morebitne pridružene okvare zaklopke, hemodinamične lastnosti zaklopke in širino ascendentne aorte. Prikažemo lahko tudi morebitne pridružene prirojene srčne napake. Število žepkov ocenimo v parasternalnem prečnem preseku v sistoli, ko ima ustje aortne zaklopke značilno obliko »ribjih ust« (slika 2). V diastoli lahko zaradi vidnega šiva (*raphe*) dobimo vtis, da je zaklopka trikuspidna. Na parasternalnem vzdolžnem preseku vidimo značilno nesimetrično zapiranje aortne zaklopke in sistolično bočenje zaklopke v aorto. Pri zelo kalciniranih aortnih zaklopkah je število žepkov pogosto težko določiti. Takrat nam je poleg TTE v pomoč še transezofagealna ehokardiografija, s katero natančneje prikažemo in ocenimo število žepkov aortne zaklopke. Z doplersko ehokardiografijo ocenimo funkcijo aortne zaklopke in stopnjo morebitne stenoze ali insuficience aortne zaklopke *(21, 24)*.

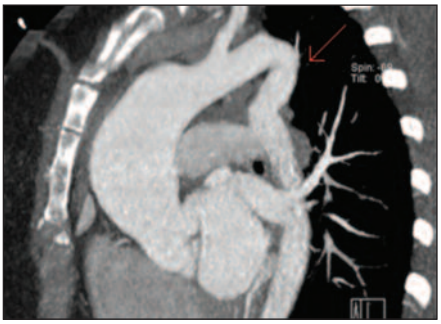
Pri vseh bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko moramo oceniti tudi ascendentno aorto in izmeriti njene premere, saj je razširjena ascendentna aorta pogost zaplet pri bikuspidni aortni zaklopki (slika 4). Pri bolnikih s širšo ascendentno aorto sta za natančnejšo oceno velikosti indicirana še CT ali MRI srca in aorte (slika 5) *(21)*. Prav tako se pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko, pri katerih UZ-preiskava ne omogoča natančne ocene morfologije aortnih sinusov, sinotubularnega spoja ali ascendentne aorte, priporoča MR- ali CT-angiografija *(25)*.



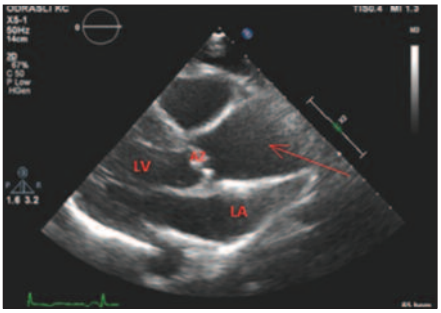
Slika 2. Transtorakalni parasternalni prečni presek na ravni aortne zaklopke. Z dvodimenzionalno ehokardiografijo prikažemo aortno zaklopko, ki se značilno odpira (v obliki »ribjih ust«).



Slika 3. Transtorakalna kontinuirana doplerska ehokardiografija na apikalnem preseku petih votlin. Prikažemo močno pospešeno hitrost toka skozi aortno zaklopko. Hitrost je 4,6 m/s, kar govori za hudo aortno stenozo. Vmax – najvišja hitrost pretoka skozi zaklopko.



Slika 4. CT-angiografija torakalne aorte prikazuje razširjeno ascendentno aorto in kolenast potek aorte na prehodu v descendentno aorto (puščica).



Slika 5. Na transtorakalnem ehokardiografskem parasternalnem vzdolžnem preseku je prikazana razširjena ascendentna aorta (puščica). AZ – aortna zaklopka, LA – levi atrij, LV – levi ventrikel.

SPREMLJANJE

Vse osebe z bikuspidno aortno zaklopko moramo zaradi možnosti pojava zapletov redno ambulantno spremljati. Najprimernejša slikovna metoda je transtorakalni UZ, pri širši ascendentni aorti (premer > 40 mm), pa priporočamo serijsko slikovno spremljanje velikosti in morfologije aortnih sinusov in ascendentne aorte z UZ, CT ali MRI *(25)*. Pogostost spremljanja pri premeru < 40 mm je odvisna predvsem od stopnje okvare zaklopke ali razširitve aorte, upošteva pa se tudi družinsko ogroženost *(25–27)*.

Kljub zmernemu tveganju za razvoj infekcijskega endokarditisa antibiotične zaščite pred septičnimi posegi glede na zadnje smernice ne svetujemo *(28)*.

NOSEČNOST IN POROD

Ženske z bikuspidno aortno zaklopko moramo pred zanositvijo seznaniti z boleznijo in morebitnim tveganjem. Bolnice med nosečnostjo spremljamo, pogostost kontrol pa določimo glede na stopnjo tveganja *(29)*. Glavni zadržek za nosečnost je dilatacija ascendentne aorte, ki predstavlja povečano tveganje za disekcijo aorte med nosečnostjo ali po porodu. Pri bolnicah s premerom ascendentne aorte pod 45 mm je tveganje za disekcijo majhno, pri bolnicah s premerom 45–50 mm je tveganje veliko, bolnicam s premerom aorte nad 50 mm pa zaradi zelo velikega tveganja za disekcijo nosečnost odsvetujemo *(30, 31)*. Blaga in zmerna stenoza aortne zaklopke ne predstavljata zadržka za nosečnost, medtem ko pri ženskah s hudo simptomatsko aortno stenozo nosečnost odsvetujemo, saj obstaja veliko tveganje za pojav srčnega popuščanja med nosečnostjo. V takih primerih je treba najprej operativno zamenjati zaklopko *(30, 32)*.

Insuficienca aortne zaklopke ne glede na stopnjo ne predstavlja velikega tveganja za srčno-žilne zaplete med nosečnostjo. Simptomatske nosečnice s hudo insuficienco, ki razvijejo znake srčnega popuščanja, večinoma zdravimo z zdravili *(29)*.

Nosečim bolnicam svetujemo vaginalni porod z dobro analgezijo. Carski rez je indiciran le pri nosečnicah s hudo simptomatsko aortno stenozo in pri nosečnicah z dilatacijo ascendentne aorte več kot 50 mm *(29–31)*.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov je odvisno od zapletov bolezni. Edini obliki zdravljenja, ki zagotavljata dokončno odpravo težav in zapletov, sta operativni ali katetrski poseg. Slednji je priporočen predvsem pri otrocih, medtem ko je pri odraslih operacija še zmeraj prva izbira. Pri odločitvi o času in načinu zdravljenja se opiramo na veljavne smernice *(25, 26, 33)*.

Bolnike z bikuspidno aortno zaklopko in razširjeno ascendentno aorto zdravimo

z zaviralci adrenergičnih receptorjev β in urejamo krvni tlak. Odsvetujemo jim dvigovanje večjih bremen in velike telesne napore. Za operativni poseg se odločimo glede na stopnjo dilatacije aorte (tabela 1) *(25)*.

Kirurški poseg z zamenjavo aortne zaklopke se priporoča bolnikom s hudo aortno stenozo s prisotnimi simptomi ali zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (< 50 %). Pri asimptomatskih bolnikih se za poseg odločimo, kadar *(25, 33, 34)*:

- znaša hitrost pretoka skozi zaklopko > 5,5 m/s,
- je prisotna močno kalcinirana zaklopka,
- opažamo povečanje hitrosti pretoka skozi zaklopko za > 0,3 m/s na leto,
- so zelo povišane vrednosti možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) ali N-terminalnega fragmenta prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*, NT-proBNP),
- je prisotna huda pljučna hipertenzija ali
- imajo bolniki nenormalen izvid obremenitvenega testiranja.

Pri bolnikih z aortno insuficienco se svetuje zniževanje krvnega tlaka z zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali sartani. Kirurška menjava aortne zaklopke se priporoča pri vseh simptomatskih bolnikih s hudo aortno insuficienco. Pri asimptomatskih bolnikih se za kirurški poseg odločimo ob hudi aortni insuficienci s sočasno okvarjeno funkcijo levega prekata (iztisni delež < 50 %) ali z močno razširjenim levim prekatom (končni diastolični premer > 70 mm ali končni sistolični premer > 50 mm). Bolniki, ki teh kriterijev ne dosegajo, potrebujejo redne kontrole, svetuje pa se tudi obremenitveno testiranje za oceno prisotnosti simptomov *(33, 34)*.

ZAKLJUČEK

Bikuspidna aortna zaklopka je najpogostejša prirojena srčna napaka, ki je lahko dolgo časa asimptomatska. Napako zato pogosto odkrijemo naključno pri UZ-pregledu srca. Takšna zaklopka je nagnjena k hitrejšim degenerativnim procesom in pogostim zapletom, kot so stenoza ali insuficienca zaklopke, dilatacija aorte, aortna disekcija in redkeje infekcijski endokarditis. Zapleti vodijo v povečano obolevnost in umrljivost bolnikov, zato je pomembno, da bolnike z bikuspidno aortno zaklopko redno spremljamo in v primeru pomembnih zapletov zdravimo. Bolnike moramo poučiti o naravi in poteku bolezni ter jim svetovati glede telesnih omejitev.

Tabela 1. Indikacije za kirurško zdravljenje dilatacije aorte pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko *(25)*.

Premer ascendentne aorte	Dodatni kriteriji	Razred dokazov
≥ 55 mm	vsi asimptomatski bolniki	I
≥ 50 mm	vsi asimptomatski bolniki s povečanim tveganjem za disekcijo aorte [a]	IIa
≥ 45 mm	vsi bolniki, ki potrebujejo sočasno še zamenjavo aortne zaklopke	IIa

[a] Pozitivna družinska (ali osebna) anamneza disekcije aorte, hitrost povečevanja premera aorte za > 5 mm/leto.

LITERATURA

1. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. Am J Cardiol. 1970; 26 (1): 72-83.
2. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. Heart. 2000; 83 (1): 81–5.
3. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. JAMA. 2008; 300 (11): 1317–25.
4. Losenno KL, Goodman RL, Chu MWA. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: Gaps in knowledge. Cardiol Res Pract. 2012; 2012: 145202.
5. Mathieu P, Bossé Y, Huggins GS, et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. The Jour of Pathol: Clin Res. 2015; 1 (4): 195–206.
6. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: A comprehensive review. Cardiol Res Pract. 2012; 2012: 196037.
7. Atkins SK, Sucosky P. Etiology of bicuspid aortic valve disease: Focus on hemodynamics. World J of Cardiol. 2014; 6 (12): 1227–33.
8. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. Heart. 2008; 94 (12): 1634–8.
9. Van der Wall EE. Bicuspid aortic valve; optimal diagnosis and latest interventional treatment. Neth Heart J. 2015; 23 (3): 149–50.
10. Koenraadt WM, Tokmaji G, DeRuiter MC, et al. Coronary anatomy as related to bicuspid aortic valve morphology. Heart. 2016; 102 (12): 943–9.
11. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, e tal. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23 (2): 351–6.
12. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. Circulation. 2009; 119 (6): 880–90.
13. Hector IM, Rakesh MS, Phil D, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. J Am Heart Assoc. 2016 Oct; 5 (10): e004211.
14. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation. 2002; 106 (8): 900–4.
15. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases and a literature review of 2,715 additional cases. Mayo Clin Proc. 1999; 74 (1): 14–26.
16. Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M, et al. Aneurysm of the ascending aorta. Dtsch Arztebl Int. 2012; 109 (13); 227–33.
17. Lu MT, Thadani SR, Hope MD. Quantitative assessment of asymmetric aortic dilation with valve-related aortic disease. Acad Radiol. 2013; 20 (1): 10–5.
18. Juang D, Braverman AC, Kim Eagle. Aortic Dissection. Circulation. 2008; 118 (14): e507–10.
19. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. J Am Coll Cardiol. 2007; 49 (22): 2211–4.
20. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation. 1993; 87 (2 Suppl): I121–6.
21. Siu SC, Silversides CK; Bicuspid aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 2010; 55 (25): 2789–800.
22. Joziasse IC, Vink A, Cramer MJ. Bicuspid stenotic aortic valves: clinical characteristics and morphological assessment using MRI and echocardiography. Neth Heart J. 2011; 19 (3): 119–25.
23. Braverman AC. Heritable thoracic aortic aneurysm disease: recognizing phenotypes, exploring genotypes. J Am Coll Cardiol. 2015; 65 (13): 1337–9.
24. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease – Aortic regurgitation. Circulation. 2005; 112 (1): 125–34.
25. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, et al. ACC/AHA GUIDELINES CLARIFICATION. Surgery fo aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: A statement of Clarification From the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Amer Coll Cardiol. 2016; 67 (6): 724–31.
26. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (22): 2438–88.
27. Keifer TL, Wang A, Hughes GC, et al. Management of patients with bicuspid aortic valve disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2011; 13 (6): 489–505.
28. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, e tal. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015; 36 (44): 3075–128.

29. Greutmann M. Pieper PG. Pregnancy in women with congenital heart disease. Eur Heart J. 2015; 36 (37): 2491–9.
30. Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32 (24): 3147–97.
31. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. J Am Coll Cardiol. 2005; 46 (2): 223–30.
32. Patel A, Asopa S, Tang ATM, et al. Cardiac surgery during pregnancy. Tex Heart Inst J. 2008; 35 (3): 307–12.
33. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines fort he management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017; 38 (36): 2739–91.
34. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 64 (22): e77–e137.

Prispelo 8. 5. 2018

Mateja Legan[1]

Nizka doza aspirina v preprečevanju preeklampsije

Low-dose Aspirin in the Prevention of Preeclampsia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perinatologija, nizke doze aspirina, preventiva, preeklampsija, placenta

Uporaba acetilsalicilne kisline (v strokovni in laični javnosti poznana pod lastniškim imenom aspirin) ima v nizkem, tj. preventivnem, odmerku v perinatologiji mesto zadnjih 30 let. Aspirin ima kot inhibitor ciklooksigenaze-1 poleg ugodnih endotelijskih učinkov na žilje posteljice tudi pomembne učinke na morfogenezo spiralnih arterij v obdobju tvorbe zrele posteljice, kar je glavni dejavnik v preprečevanju preeklampsije in zastoja plodove rasti, ki je fetalni obraz preeklampsije. Začetek predpisovanja aspirina v nizkem odmerku pri nosečnicah z visokim tveganjem za tovrstne zaplete se zato pomika v zgodnejše obdobje nosečnosti, po današnji doktrini v 11. oz. 12. gestacijski teden, nosečnica pa ga lahko, če ni kontraindikacije, prejema do 37. gestacijskega tedna ali celo do konca nosečnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: perinatal medicine, low-dose aspirin, prophylaxis, preeclampsia, placenta

Low-dose aspirin has had its place in perinatal medicine for 30 years. In addition to its endothelial effects, aspirin as a cyclooxygenase-1 inhibitor also importantly influences the morphogenesis of spiral arteries in the maturation of the placenta. This is the most important factor in the prevention of preeclampsia and intrauterine growth retardation, which is the main effect preeclampsia has on the fetus. The initiation of low-dose aspirin in pregnant women with high risk for such complications is prescribed from the 11th or 12th gestational week onwards with continuous usage until the 37th week of gestation or even until delivery.

[1] Doc. dr. Mateja Legan, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Služba za medicinske dejavnosti skupnega pomena, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mateja.legan@kclj.si

UVOD

Nizka doza aspirina (NDA), ki pri nas pomeni 100 mg acetilsalicilne kisline, je najbolj pogosto predpisano zdravilo pri preventivi srčno-žilnih zapletov *(1, 2)*. V široki uporabi je tudi v preprečevanju zapletov pri nosečnosti, kot sta preeklampsija (PE) in zastoj plodove rasti, čeprav ostajajo določene kontroverznosti in v velikem številu teh indikacij njegova učinkovitost ni zagotovljena. Pričujoči članek želi pokazati argumente *pro et contra* v uporabi NDA v preventivi PE oz. prikazati, katere nosečnice so kandidatke za to vrsto zaščite in v katerem obdobju nosečnosti je ta priporočena.

Gestacijska hipertenzija in PE sta žilna zapleta nosečnosti, povezana s povečanim nastajanjem tromboksana (angl. *thromboxane*, TX) A2, močnega vazokonstriktorja in stimulatorja agregacije trombocitov, ki se sprošča iz posteljice in trombocitov. Dnevna doza acetilsalicilne kisline v odmerku 1–2 mg/kg telesne mase učinkovito zavre ciklooksigenazo-1 in s tem sintezo TXA2 *(3)*.

ZGODOVINSKI RAZVOJ UPORABE NIZKE DOZE ASPIRINA V PERINATOLOGIJI

Že leta 1979 sta Crandon in Isherwood opazila, da so prvorodnice, ki so več kot enkrat na dva tedna vzele aspirin (zaradi različnih vzrokov, praviloma protibolečinskih), značilno redkeje razvile gestacijsko hipertenzijo ali PE. Opažanje je bilo odmevno in kmalu so predvidevali, da tudi pri mnogorodnicah aspirin lahko prepreči PE v naslednji nosečnosti. Prve raziskave so bile še opazovalne, v letu 1986 pa je bila prebojna raziskava Wallenburga in sodelavcev, ki so izpeljali dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo učinka NDA med 28. gestacijskim tednom in porodom. V vzorcu so zajeli 46 žensk, ki so v kliničnem poizkusu pokazale povečano občutljivost na angiotenzin II in s tem tveganje za razvoj PE ali gestacijske hipertenzije. V skupini, ki je prejemala aspirin, sta le dve ženski razvili gestacijsko hipertenzijo, v skupini s placebom pa je bilo zapletov več: štiri gestacijske hipertenzije, sedem PE in ena eklampsija. S spremljanjem malondialdehida (stabilen stranski produkt sinteze TXA2, katerega proizvodnja je bila ob aspirinu okoli 90-% zavrta) v krvi nosečnice so raziskovalci dokazovali komplianco preiskovank v prejemanju aspirina, prav tako pa so potrdili zavorni učinek aspirina na produkcijo TX *(4, 5)*.

V letih in desetletjih, ki so sledila, je NDA dobil mesto v perinatologiji pri ženskah z vsaj enim dejavnikom visokega tveganja za PE (tabela 1) in pri tistih, ki imajo vsaj dva dejavnika zmernega tveganja za PE (tabela 2) *(6)*. V skladu z razumevanjem etiopatogenetskih dejavnikov PE se je pričetek prejemanja NDA pomaknil v zadnje tedne

Tabela 1. Dejavniki visokega tveganja za preeklampsijo *(6)*.

Visoko tveganje za preeklampsijo
Preeklampsija v predhodni nosečnosti, posebno tista s slabim izidom
Večplodna nosečnost
Arterijska hipertenzija
Sladkorna bolezen tipa 1 ali 2
Kronična ledvična bolezen
Avtoimunska bolezen

Tabela 2. Dejavniki zmernega tveganja za preeklampsijo *(6)*. ITM – indeks telesne mase.

Zmerno tveganje za preeklampsijo
Nuliparnost
Debelost (ITM > 30)
Družinska anamneza preeklampsije (mati ali sestra)
Socioekonomski dejavniki
Starost 35 let ali več
Dejavniki osebne anamneze: več ko 10-letni interval med rojstvi otrok, predhoden neugoden izid nosečnosti, nizka porodna masa otroka iz predhodne nosečnosti

prvega trimestra in prejemanje traja nepretrgoma do 37. tedna nosečnosti, ko ga prekinemo, da se izognemo nevarnosti močnejše periporodne krvavitve *(7)*. Prejemanje NDA zniža tveganje za PE za 10–19 %, gestacijsko hipertenizijo za 30 % in rojstvo otroka prenizke porodne mase za 10–20 % *(7, 8. 9)*.

NEPRAVILNA PLACENTACIJA KOT PATOMORFOLOŠKI SUBSTRAT PREKLAMPSIJE

Preeklampsija je multisistemska motnja nosečnosti, značilna le za človeško nosečnost. Klinično se pokaže po 20. gestacijskem tednu z maternalnim sindromom hipertenzije, edemi, proteinurijo, brez ali z multisistemsko motnjo in fetalnim sindromom (upočasnitev rasti, oligohidramnij in prenizka oksigenacija ploda). Patomorfološki substrat je neoptimalna placentacija z nepravilno prilagoditvijo spiralnega žilja v času nastanjanja zrele posteljice. V nadaljnjem poteku nosečnosti to pelje v povečan sistemski žilni upor, endotelijsko disfunkcijo, povečano agregabilnost trombocitov in aktivacijo koagulacijskega sistema *(10)*. Patogeneza se pri nuliparnih ženskah lahko razlikuje od tiste pri ženskah s predhodno žilno boleznijo, večplodno nosečnostjo, sladkorno boleznijo ali že predhodno PE (v prejšnji nosečnosti). Patogeneza motnje pred 34. gestacijskim tednom se lahko razlikuje od tiste ob roku, med porodom ali po porodu *(11, 12)*.

V odsotnosti proteinurije je PE diagnosticirana kot hipertenzija, povezana s cerebralnimi simptomi (glavobol, bliskanje pred očmi), epigastrično bolečino ali bolečino desnega zgornjega kvadranta, navzeo ali bruhanjem, in sicer brez ali s trombocitopenijo ter s povišanimi jetrnimi encimi. Po drugi strani sta lahko hipertenzija in proteinurija odsotni pri 10–15 % žensk, ki razvijejo hemolizo, patološko povišane krvne koncentracije jetrnih encimov in nizko koncentracijo trombocitov (HELLP sindrom (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*)), in pri 38 % tistih, ki razvijejo eklampsijo. Frekvenca PE je 2–7 % pri zdravih nuliparnih ženskah, mnogo večja pa je pri arterijski hipertenziji, večplodnih nosečnostih in predhodnih PE, nosečnostni sladkorni bolezni in predhodni trombofiliji. Debelost je pomemben rizični dejavnik za PE; tveganje raste z indeksom telesne mase in je v povezavi z zmanjšano občutljivostjo na insulin *(7, 10, 12, 13)*.

Zdrava nosečnost je stanje povečanega sistemskega vnetja. Vsi dejavniki, ki pospešujejo maternalni vnetni odgovor, kot so infekcije in revmatske bolezni, predisponirajo žensko za PE *(14, 15)*. V normalnem poteku nosečnosti v zgodnjih tednih gestacije citotrofoblastne celice vdrejo v trofoblastni pokrov. Trofoblastne celice kontinuirano migrirajo v deciduo in kolonizirajo placentarno posteljico miometrija. Ko pridejo v stik s spiralnimi arterijami, trofoblast vdre v lumen in tvori intraluminalne stebričke. Endovaskularni trofoblast nadomesti endotelij spiralnih arterij in vdira v njihovo medijo, kar povzroči destrukcijo elastične tunike medije in oblikuje endotelijski epitel. S tem nastane široko nizkouporovno žilje, ki v nosečnosti zagotovi dobro in dovoljšnjo oskrbo ploda *(10, 16)*. PE je posledica motnje v fazi invazije endovaskularnega trofoblasta v maternalno placento (decidualno ploščo), ki poteka med 11. in 16. gestacijskim tednom, povsem pa je zaključena do 20. gestacijskega tedna *(10, 17)*.

Obstajata dve teoriji o nastanku PE. Zagovorniki žilne teorije menijo, da je klinična slika posledica ishemično-reperfuzijskega odgovora preplitke posteljice. Trofoblastni vdor je bil nezadosten in posledično se spiralno žilje ni preuredilo v široko nizkouporovno žilje. Ishemični odgovor nezadostne posteljice vodi v oksidativni stres in žilno bolezen *(10, 17–19)*. Zagovorniki imunske teorije pa v prvi vrsti zagovarjajo stališče, da vnos semena sproži imunski odgovor tipa 2 po Gellu in Coombsu proti paternalnim antigenom, kar je v povezavi

s skromnejšim razvojem posteljice. PE tako obravnavajo kot maternalno-paternalno imunsko maladaptacijo. Materina aloimuna reakcija je izzvana z zavrnitvijo fetalnega alografta *(16, 17)*. Možna je kombinacija obeh razlogov.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI PREVENTIVNEGA UČINKOVANJA NDA IN UMESTITEV PRIČETKA PREJEMANJA TEGA V NOSEČNOSTI

Acetilsalicilna kislina blokira katalitično mesto encima ciklooksigenaza, ki omogoča, da iz arahidonske kisline nastanejo eikozanoidi: prostaciklini v endotelijskih celicah (prostaglandin (PG) I2, PGE2, PGD2, PGF2α) in TX v trombocitih (zlasti TXA2). Prostaciklini so vazodilatatorji, zavirajo žilno remodelacijo in agregacijo trombocitov. TXA2 pa deluje vazokonstriktorno, inducira žilno remodeliranje in povečuje agregacijo ter adhezijo trombocitov *(20)*. Acetilsalicilna kislina bolj zavira nastajanje TXA2 kot prostaciklinov (prvenstveno PGI2). Endotelij namreč že nekaj ur po odmerku obnovi produkcijo encima ciklooksigenaze, medtem ko brezjedrni trombociti tega niso sposobni in šele novonastali trombociti po 7–10 dneh obnovijo produkcijo ciklooksigenaze za tvorbo TXA2 *(21)*.

Med normalno nosečnostjo je ravnotežje med endotelijskimi PG in trombocitnimi TX na strani endotelijskih PG, ki delujejo vazodilatorno in zoper prekomerno agregacijo trombocitov. Ob neoptimalni ali nepravilni placentaciji pa placentarna ishemija in posledični oksidativni stres placente povzročita sproščanje citokinov in topne fsm-podobne tirozinske kinaze 1 (angl. *soluble fsm-like tyrosine kinase 1*, sFlt-1), ki aktivirajo povečano produkcijo ciklooksigenaze in sprožijo endotelijsko disfunkcijo in aktivacijo sistema prokoagulacije. V primeru PE, TXA2 iz trombocitov skokovito poraste, medtem ko PG padejo. Danes vemo, da je nesorazmerje prisotno že od 13. tedna gestacije pri pacientkah z visokim tveganjem za PE *(22)*. Izvorna ideja uporabe NDA je, da bi antiagregacijski agens lahko dogajanje zavrl ali celo preprečil. NDA inhibira s TX inducirano vazokonstrikcijo in patološko koagulacijo krvi v posteljici *(3)*. Že dva tedna prejemanja NDA lahko izboljša razmerje TXA2/PGI2 *(23)*.

Danes vemo tudi, da v hipoksičnih pogojih acetilsalicilna kislina inhibira ekspresijo sFlt-1 v trofoblastu posteljice *(24)*. Protein sFlt-1 je topna oblika receptorja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki se veže na cirkulirajoči placentarni rastni dejavnik (angl. *placental growth factor*, PlGF) in VEGF, ter tako deluje kot močan antiangiogeni dejavnik. SFlt-1 je v krvi prisoten v visoki koncentraciji pri ženskah s PE ali tistih, ki jim ta grozi. Skupaj s PlGF je danes označevalec PE oz. tveganja za PE; višje kot je razmerje sFlt-1/PlGF, večje je tveganje *(25, 26)*.

Poleg učinkovanja danes že povsem opisane zmanjšane produkcije sFlt-1 na razmerje TX/PG v korist vazodilatacije imamo tudi histološke dokaze, da se acetilsalicilna kislina vpleta v histomorfološko dogajanje v posteljici: pospešuje adhezivnost mezenhimskih stromalnih celic in zavira produkcijo vnetnih citokinov. Vsi ti znanstveni dokazi potrjujejo domnevo, da uporaba NDA prepreči nezadostno transformacijo spiralnega žilja placente v fazi tvorbe zrele placente med 12. in 16. tednom, česar se zgolj z vplivom na ciklooksigenazo ni dalo pojasniti, ne da bi zvenelo preveč poenostavljeno *(27–30)*.

Srčno-žilne raziskave so pokazale, da acetilsalicilna kislina preko acetilacije sintaze dušikovega oksida (NO), povečuje njegovo produkcijo v endoteliju in s tem deluje vazodilatorno in kardioprotektivno. Raziskava Helgadottirjeve in sodelavcev na testnih podganah je pokazala, da je dilatacija uterinih arterij ob prejemanju acetilsalicilne kisline v pomembni meri posledica povečane produkcije NO, saj je blokada NO sin-

taze za 80 % zmanjšala učinek acetilsalicilne kisline. Ta mehanizem delovanja učinkuje pravzaprav še vso nadaljnjo nosečnost, od zaključene placentacije naprej *(31, 32)*.

Krešejo se mnenja o časovni umestitvi prejemanja NDA. Metaanalize več randomiziranih raziskav kažejo, da je profilaktična raba NDA, začeta pred 16. gestacijskim tednom in nadaljevana neprekinjeno visoko v tretji trimester nosečnosti, povezana z značilno nižjo prevalenco PE, prezgodnjega poroda, komplikacij placente in rojstev otrok s prenizko porodno maso. Poleg znanih ugodnih endotelijskih učinkov se zdi, da je ključen ugoden učinek acetilsalicilne kisline na dobro transformacijo spiralnih arterij materinega dela posteljice v široko nizkouporovno žilje, ki omogoča dobre pretoke skozi posteljico in preprečuje gestacijsko hipertenzijo ter PE *(29, 30, 33)*. Številne metaanalize kažejo, da se uporaba NDA pred 16. gestacijskim tednom kaže v znižani incidenci PE, zastoja plodove rasti in perinatalne smrti, medtem ko NDA, dodan po 16. gestacijskim tednom, ni imel značilnih učinkov na te kazalce.

Metaanaliza iz leta 2016 Meherja in sodelavcev, ki je zajela 31 randomiziranih raziskav, je pokazala, da je antiagregacijska terapija začeta pred in po 16. tednu nosečnosti učinkovita v preprečevanju PE. Avtorji menijo, da tudi ima NDA, uveden po 16. gestacijskem tednu, pozitiven učinek, in zagovarjajo, da ga ima smisel uvesti tudi kasneje, saj dokončanje placentacije res teče med 14. in 15. gestacijskim tednom, a traja do 20. tedna *(10, 16, 17, 34)*. Če NDA niža incidenco PE skozi vpliv na endotelijsko disfunkcijo, si zlahka razložimo, zakaj je učinkovit tudi, če ga damo kasneje med gestacijo *(3)*. Murtoniemi in sodelavci so pri visokorizični kohorti nosečnic zaznali, da pred 14. gestacijskim tednom dodan NDA viša PlGF, posebej v drugi polovici gestacije. S tem zagovarjajo prejemanje NDA visoko v zadnji trimester. PlGF pripada družini VEGF, izloča ga trofoblast, in je vključen v rast in diferenciacijo posteljice. Pred PE PlGF v serumu ženske značilno upade *(25, 26, 35)*.

Raziskava Rolnika in sodelavcev je pokazala, da NDA, dodan med 11. in 14. gestacijskim tednom, pomembno zniža zgodnjo PE (tisto pred 34. gestacijskim tednom), ne pa incidence pozne PE. Geneza PE je namreč različna pri tistih pred terminom in tistih ob terminu. Pri slednjih ima verjetno večjo vlogo disfunkcionalen endotelij in manj slabše razvita placenta, na eno in drugo pa učinkuje NDA, ki ga ima glede na množino prijemališč smisel uvesti tudi po eventuelno zamujeni zgornji uvedbi med 11. in 12. gestacijskim tednom *(7)*.

Rombergova in sodelavci so v metaanalizi 45 raziskav primerov s kontrolami pokazali, da ima v zgodnji nosečnosti dodan NDA v razponu dnevnega odmerka med 60 in 150 mg od odmerka odvisen učinek, optimalen pri 100 mg NDA dnevno, včasih 150 mg dnevno, odmerki NDA do 80 mg dnevno pa so lahko nezadostni. NDA s pričetkom prejemanja pred 16. gestacijskim tednom pomembno zniža tveganje za hudo PE in upočasnitev rasti ploda. Kasneje uveden NDA ima zmeren ali pa nepomemben učinek glede incidence PE, hude PE in zavore rasti ploda *(36, 37)*.

ZAKLJUČEK

Učinki NDA presegajo čas placentacije. Kontinuirana antiagregacijska in vazodilatorna učinka na placentarno žilje sta tista, ki žensko tudi skozi nadaljnjo nosečnost varujeta pred zapleti PE in nezadostne posteljice.

V perinatologiji raziskave incidence zapletov govorijo v prid dejstvu, da je učinek NDA majhen ali pa nezadosten, če ni placentacija prej ugodno zaključena. Le prejemanje acetilsalicilne kisline, ki se je pričelo pred 16. gestacijskim tednom, je namreč povezano z značilno nižjo incidenco zgodnjega nastopa PE (pred 34. tednom) *(29, 30, 36)*. Uvedba acetilsalicilne kisline po 16. ali 18. gestacijskem

tednu po več metaanalizah ni povezana z značilnimi učinki na opazovane končne parametre, a rezultat ni dosleden, saj obstajajo tudi raziskave, ki potrjujejo, da dobrobit obstaja tudi kasneje *(34)*. Po nekaterih raziskavah se zdi, da pri kasnejši uvedbi NDA v ospredje stopijo potencialni nevarni dolgoročni učinki acetilsalicilne kisline. NDA naj ne bi bil povezan z incidenco abrupcije (odstopa) posteljice (*8*). Metaanaliza Robergeove in sodelavcev pa je ob primerjavi med skupinama z zgodnjo oz. pozno uvedbo NDA pokazala večjo incidenco odstopov posteljice pri skupini s pozno uvedbo NDA (blizu statistične značilnosti), čeprav so vse udeleženke NDA po uvedbi prejemale kontinuirano. Glede na to raziskavo se zdi, da izostali zgodnji učinek acetilsalicilne kisline lahko vpliva na nadaljnjo dobrobit prejemanja preventivnega zdravila *(38)*.

Nepomembne niso niti nacionalne posebnosti NDA: tako je NDA v ZDA 81 mg, pri nas 100 mg acetilsalicilne kisline, v raziskavi ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) pa 150 mg *(7)*. Čeprav ima NDA dober varnostni profil tako za mater kot za plod, pa je število pacientk, izpostavljenih NDA 150 mg majhno, varnost preventive s 150 mg pa mora biti še potrjena. Ne gre pozabiti niti na dejstvo, da tudi NDA prehaja placentarno bariero in zavira agregacijo plodovih trombocitov in tako obstaja teoretično tveganje za *in utero* cerebralne krvavitve. To tveganje je sicer izjemno majhno, a primeri lahko postanejo številčnejši ob morebitni široki uporabi NDA v prihodnosti *(39, 40)*. Potrebne so seveda še nadaljnje opazovalne raziskave v daljšem časovnem obdobju, a se je treba zavedati, da NDA ostaja diferentno zdravilo, katerega uporaba mora ostati skrbno pretehtana in izbrana.

Danes večina ginekološko-porodniških združenj zagovarja prejemanje NDA pri nosečnicah z enim visokim dejavnikom tveganja in tistih z dvema ali več zmernimi dejavniki tveganja za zaplete, ne predpišemo pa ga nosečnici z nizkim tveganjem za PE (predhoden nekompliciran porod ob roku). NDA je treba pričeti pred 16. gestacijskim tednom (najbolje med 11. in 12. tednom), a najkasneje do 28. gestacijskega tedna (zajete so tudi indikacije rutinskih uterinih dopplerskih meritev, če so patološke), pod nadzorom pa ga nato kontinuirano dajemo do dopolnjenega 37. gestacijskega tedna, ko ga prekinemo zaradi bližajočega se poroda in neželene podaljšane krvavitve ob NDA *(6, 41)*.

LITERATURA

1. Meves SH, Hummel T, Endres HG, et al. Effectiveness of antiplatelet therapy in atherosclerotic disease: comparing the ASA low-response prevalence in CVD, CAD and PAD. J Thromb Thrombolysis. 2014; 37 (2): 190–201.
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Circulation. 2017; 135 (7): 659–70.
3. Perrone MG, Scilimati A, Simone L, et al. Selective COX-1 inhibition: a therapeutic target to be reconsidered. Curr Med Chem. 2010; 17 (32): 3769–805.
4. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on the incidence of preeclampsia. Lancet. 1979; 313 (8130):1356.
5. Wallenburg HCS, Dekker GA, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy–induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet. 1986; 327 (8471):1–3.
6. ACOG Comittee Opinion no. 743. Low-dose aspirin use during pregnancy. Obstet Gynecol. 2018; 132 (1): e44–e51.
7. Rolnik D, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017; 377 (7): 613–22.
8. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007; 369 (9575): 1791–8.
9. Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015; 17 (7): 567–73.
10. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005; 365 (9461): 785–99.
11. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and implications. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175 (5): 1365–70.
12. Varten LJ, Skjaerven R. Is preeclampsia more than one disease? BJOG. 2004;111 (4): 298–302.
13. Wilson BJ, Watson BS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ. 2003; 326: 1-7.
14. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. Obstet Gynecol. 2004; 103 (6): 1190–3.
15. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81 (7): 642–8.
16. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. Am J Pathol. 2000; 157 (6): 1759–68.
17. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early pregnancy. Placenta. 1983; 4 (4): 397–414.
18. Kaufmann P, Black S, Hupertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod. 2003; 69 (1):1–7.
19. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. J Clin Invest. 1997; 99 (9): 2152–64.
20. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. Biochem J. 1989; 259 (2): 315–324.
21. Maclouf J, Bellucci S. Role of prostaglandins and thromboxanes in cardiovascular physiopathology. Presse Med. 1985; 14 (30): 1603–6.
22. Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased tromboxane and decreased prostacyclin in preeclapsia. Am J Perinatol. 1989; 6 (2): 124–32.
23. Perneby C, Vahter M, Akerson A, et al. Thromboxane metabolite excretion during pregnancy – influence of preeclampsia and aspirin treatment. Thromb Res. 2011; 127 (6): 605–6.
24. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. Placenta. 2015; 36 (4): 446–53.
25. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al.Competing risk model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther. 2013; 33 (1): 8–15.
26. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Competing risk model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 (1): 62.e1–62.e10.
27. Lin L, Li G, Zhang W, et al. Low-dose aspirin reduces hypoxia –induced sFLT1 release via the JNK/AP-1 pathway in human trophoblast and endothelial cells. J Cell Physiol. 2019; 234 (10): 18928–41.

28. Khanabdali R, Shakouri-Motlagh A, Wilkinson S, et al. Low-dose aspirin treatment enhances the adhesion of preeclamptic decidual mesenchymal stem/stromal cells and reduces their production of pro-inflammatory cytokines. J Mol Med (Berl). 2018; 96 (11): 1215–25.
29. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41 (5): 491–9.
30. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. A meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010; 116 (2 Pt 1): 402–14.
31. Taubert D, Berkels R, Grosser N, et al. Aspirin induces nitric oxyie release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. Br J Pharmacol. 2004; 143 (1): 159–65.
32. Helgadottir H, Tropea T, Gizurarson S, et al. Aspirin causes endothelium-dependent vasodilation of resistance arteries from non-gravid and gravid rats. Pregnancy Hypertens. 2019; 15: 141–5.
33. Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? BJOG. 2016; 123 (9): 1481–7.
34. Meher S, Duley L, Hunter K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16th weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (2): 121–8.
35. Murtoniemi K, Vahlberg T, Hämäläinen E, et al. The effect of low-dose aspirin on serum placental growth factor levels in a high-risk PREDO cohort. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 51–7.
36. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218 (3): 287–93.
37. Van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, et al. Antiplatelet agents in the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2017; 129 (2): 327–36.
38. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218 (5): 483–9.
39. Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Golub M, et al. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. Epidemiol Rev. 1990; 12: 108–48.
40. Sasidharan CK, Kutty PM, Ajithkumar, Sajith N. Fetal intracranial hemorrhage due to antenatal low dose aspirin intake. Indian J Pediatr. 2001; 68 (11): 1071–2.
41. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2001; 98 (5 Pt 1): 861–6.

Prispelo 12. 12. 2019

Martina Vivoda Tomšič[1], Maja Kebe Radulović[2], Katarina Šurlan Popović[3]

Vloga radioloških slikovnih preiskovalnih metod pri bolnikih z malignim plevralnim mezoteliomom

The Role of Radiological Imaging Methods in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligni plevralni mezoteliom, radiološka obravnava, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje

Maligni plevralni mezoteliom je redka primarna neoplazma plevre, ki je pogosto povezana z izpostavljenostjo azbestu. Slikovne preiskave imajo ključno vlogo pri diagnostiki, določanju stadija in spremljanju učinkovitosti zdravljenja malignih plevralnih mezoteliomov. Primarna diagnostična metoda je CT prsnega koša. Pri bolnikih, pri katerih natančno določanje stadija bolezni vpliva na izbiro najprimernejšega zdravljenja, je treba opraviti dodatne slikovne preiskave. MRI prsnega koša je natančnejša metoda za oceno vraščanja v prsno steno in diafragmo, medtem ko pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo natančneje pokaže zasevke v bezgavkah prsnega koša in oddaljene zasevke. Objektivna ocena uspešnosti terapije je ključna za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja. Standardna slikovna ocena temelji na oceni debeline tumorja po pravilih modificiranih kriterijev RECIST (angl. *response evaluation criteria in solid tumours*). Novejše funkcionalne slikovne metode ocenjujejo spremembe v metabolizmu in drugih patofizioloških značilnostih tumorja, kot je npr. stanje mikrocirkulacije in prepustnosti tumorskega žilja ter naključno gibanje molekul vode, iz katerega sklepamo o celični gostoti.

ABSTRACT

KEY WORDS: malignant pleural mesothelioma, radiologic approach, computed tomography, magnetic resonance imaging

Malignant pleural mesothelioma is a rare and aggressive pleural malignancy, which is frequently linked to asbestos exposure. Imaging plays a key role in the diagnosis, staging and response assessment of malignant pleural mesothelioma. The primary imaging modality is

[1] Asist. dr. Martina Vivoda Tomšič, dr. med., Oddelek za radiologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; martina.vivoda@klinika-golnik.si

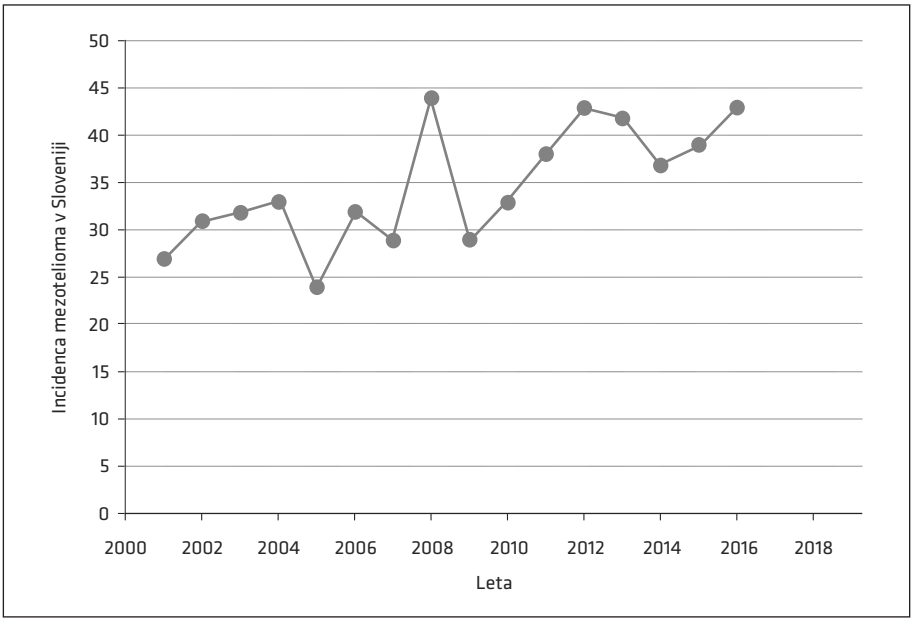
[2] Maja Kebe Radulović, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

CT of the thorax. In cases, where determining the precise cancer stage might change management, other imaging modalities should be considered. MRI of the thorax has a higher diagnostic accuracy for the detection of chest wall and diaphragm invasion, while positron emission tomography with computed tomography has a higher diagnostic accuracy for the detection of intrathoracic lymphadenopathy and distant metastases. The objective assessment of therapy response is mandatory for further treatment planning. The current standard of care is measuring tumor thickness, based on modified RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*). New functional imaging methods assess the change in metabolism and other pathophysiologic processes, such as tumor vascularity, its permeability and random motion of water molecules, which in simplified terms gives information on tumor cellularity.

UVOD

Maligni mezoteliom je maligna neoplazma seroznih membran, natančneje plevre, peritoneja, osrčnika in vaginalne tunike testisa. V Sloveniji predstavlja manj kot 1 % na novo odkritih rakov, z incidenco 18/1.000.000 prebivalcev *(1)*. Maligni plevralni mezoteliom (MPM) je najpogostejša oblika te bolezni, ki prizadene okoli 75 % bolnikov. Kaže se kot tumorske zadebelitve, ki rastejo vzdolž plevre in v končni fazi oklepajo pljuča. Azbest so kot glavni dejavnik tveganja za nastanek MPM prepoznali v šestdesetih letih prejšnjega stoletja in od takrat s postopnimi prepovedmi zmanjšali njegovo uporabo *(2)*. Pridelava in promet azbestnih izdelkov sta v Sloveniji prepovedana od leta 1996. Večina bolnikov je moških, ki so bili profesionalno izpostavljeni azbestu. Latentna doba med izpostavljenostjo azbestu in pojavom bolezni je dolga in traja od 20 do 60 let. Število novoodkritih primerov se v zadnjih letih povečuje (slika 1) in glede na uporabljeno količino in letnico prepovedi pri-



Slika 1. Incidenca mezotelioma v Sloveniji od leta 2001 do 2016 *(1)*.

čakujemo incidenčni vrh med letoma 2010 in 2030 *(1, 3)*.

Obstaja več teorij o maligni spremembi mezoteliomskih celic v seroznih votlinah in onkogeneze malignega mezotelioma *(2)*:

- mehanično draženje plevre,
- vpletanje v mitozo celice,
- poškodbe DNK,
- spodbujanje izločanja citokinov in rastnih dejavnikov ter
- večkratne genetske spremembe.

Histološko ločimo epiteloidni, sarkomatoidni in mešani ali bifazični tip *(4)*.

Stanje zmogljivosti, histološki tip tumorja in razširjenost bolezni so najpomembnejši napovedni dejavniki, ki odločajo o načinu zdravljenja *(5)*. Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo s kirurško resekcijo; v Sloveniji se izvaja predvsem plevrektomija ali dekortikacija, ki vključuje resekcijo parietalne in visceralne plevre s pridruženo resekcijo osrčnika in hemidiafragme ali brez nje. Pri večini bolnikov pa bolezen odkrijemo v napredovali fazi in jih zdravimo s kemoterapijo. Standardna kemoterapija vključuje cisplatin s pemetreksedom. Kljub temu da se je z uvedbo zdravljenja s kemoterapijo srednje preživetje podaljšalo, je še vedno slabo in v Sloveniji znaša okoli 14,5 mesecev *(6, 7)*. Zdravljenje z imunoterapijo in antivaskularnimi zdravili se preizkuša v kliničnih raziskavah in za zdaj ni prineslo obetavnih rezultatov *(8–10)*.

Slikovna diagnostika ima pomembno vlogo pri diagnostiki in oceni tumorja pred zdravljenjem in po njem. Če je bolnik kandidat za kirurško zdravljenje, je slikovna diagnostika ključna pri načrtovanju operacije in postoperativnem spremljanju, medtem ko je pri sistemskem zdravljenju slikovna diagnostika ključna pri oceni njegove uspešnosti.

PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA

Diagnozo potrdimo s histopatološko preiskavo. Histopatološke vzorce lahko pridobivamo med torakoskopijo, med torakotomijo ali z radiološko vodeno debeloigelno biopsijo. V Sloveniji je najpogostejši torakoskopski odvzem, ki je manj tvegan kot odvzem med torakotomijo, hkrati pa v primerjavi s CT- ali UZ-vodeno debeloigelno biopsijo zagotovi boljši vzorec za natančnejšo določitev tipa MPM, ki narekuje zdravljenje in prognozo *(11)*. Vzorce za citopatološko diagnostiko MPM pridobivamo s plevralno punkcijo izliva ali radiološko vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo *(12)*. Patološka klasifikacija glede na makroskopske značilnosti razlikuje difuzni in lokalizirani MPM *(12)*. Difuzni MPM se v zgodnjih oblikah kaže kot posamezni vozliči na plevri, ki se z rastjo zlivajo in tvorijo difuzne, lahko več centimetrov debele plevralne zadebelitve. Lokalizirani MPM je redkejša, solitarna, dobro omejena pecljata ali sesilna izrastlina, pričvrščena na visceralno ali parietalno plevro. Glede na mikroskopske značilnosti pa razlikujemo med epiteloidnim, sarkomatoidnim in bifazičnim tipom. Slednji ima po vsaj 10 % epitelne in sarkomatoidne komponente *(4)*. Histomorfološka slika je osnovno diagnostično orodje, za potrditev pa so potrebne dodatne imunohistokemične ali molekularne preiskave.

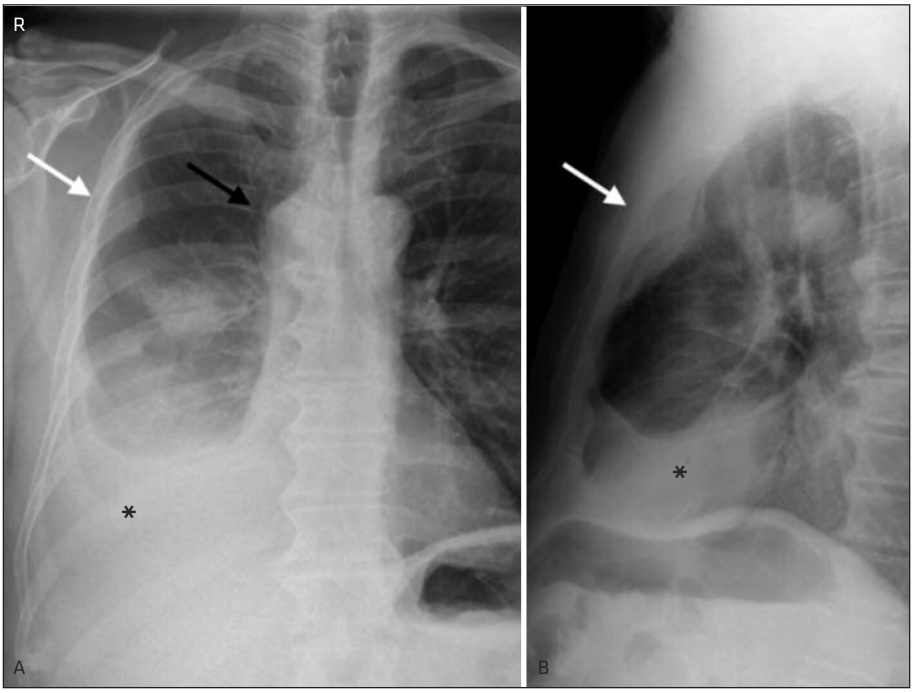
Pri diagnozi epiteloidnega tipa, kjer je diferencialno diagnostično najprej treba izključiti adenokarcinozo plevre, je zlati standard kombinacija dveh označevalcev, specifičnih za karcinom, in dveh označevalcev, specifičnih za maligni mezoteliom. Od reaktivne mezotelne hiperplazije, ki morfološko posnema MPM, pa se slednji razlikuje zaradi izgube z BRCA1 povezane beljakovine 1 (angl. *breast cancer type 1 associated protein-1*, BAP1) ali S-metil-5'-tioadenozin fosforilaze (angl. *S-methyl-5'-thioadenosine phosphorylase*, MTAP). Kombinirana izguba teh beljakovin v mezotelnih celicah, zaznana bodisi z imunohistokemijo ali posredno s fluorescenčno *in situ* hibridizacijo na odgovarjajoče mutacije, ima 100 % specifičnost pri diagnozi MPM *(4)*.

Pri sarkomatoidnem tipu je diagnoza težja, sploh če gre za majhne biopsije. Glavne diferencialne diagnoze so plevritis v organizaciji in drugi mezenhimski tumorji. Imunohistokemija se redkeje izkaže za zanesljivo, kar je še posebej značilno za dezmoplastični podtip sarkomatoidnega tipa, pri katerem je včasih pozitivna le imunohistokemična reakcija na širokospektralne keratine, ki pa so lahko pozitivni tudi v mioepitelijskih celicah pri plevritisu. Dobro sodelovanje radiologa, klinika in patologa je v takšnih primerih ključno. Vloga citopatologije pri diagnozi MPM je še vedno vprašljiva. V najnovejši izdaji klasifikacije tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije je označena kot nezanesljiva zaradi morfološke podobnosti z reaktivno mezotelno hiperplazijo, vendar nova dognanja in novi imunocitološki označevalci, predvsem izguba beljakovin MTAP in BAP1, to dogmo spreminjajo *(12)*.

RADIOLOŠKE SLIKOVNE PREISKOVALNE METODE ZA UGOTAVLJANJE MALIGNEGA PLEVRALNEGA MEZOTELIOMA

Bolnik z MPM največkrat navaja kašelj, prsno bolečino in težko dihanje zaradi plevralnega izliva *(2)*. RTG prsnih organov je najbolj dostopna in prva slikovna preiskava. Na rentgenogramu največkrat opazimo plevralni izliv, tj. pri 30–80 % bolnikov. Vidimo lahko tudi difuzne zadebelitve plevre in tumorske mase z bazo na plevri, ki se širijo v poteku fisur. Kalcinirani plevralni plaki otežujejo preglednost pljučnega parenhima (slika 2) *(13)*.

Ultrazvočno lahko prikažemo MPM kot hiperehogeno plevralno zadebelitev. Prikaz je lažji ob prisotnosti plevralnega izliva. UZ je pri diagnostiki MPM lahko zastopan tudi pri odvzemu debeloigelnih biopsij, vendar le pri večjih tumorskih masah *(11)*. Je



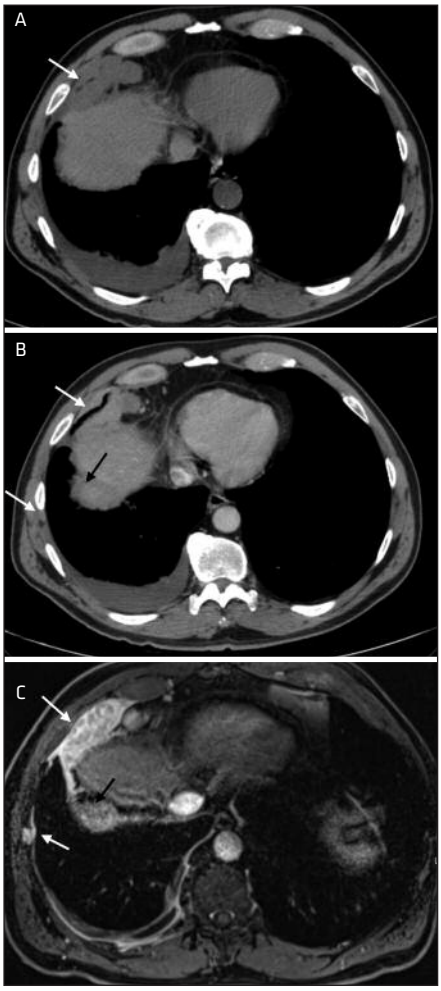
Slika 2. RTG prsnih organov pri bolniku z malignim plevralnim mezoteliomom v posteroanteriorni (A) in lateralni projekciji (B). Prisoten je desnostranski plevralni izliv (zvezdica), zadebelitev na kostalni plevri (bela puščica) in zadebelitev na mediastinalni plevri (črna puščica).

pa UZ nepogrešljiv pri punkcijah plevralnega izliva, kjer se s citopatološko preiskavo poda sum na MPM.

CT je diagnostična metoda izbora pri sumu na mezoteliom. MPM je običajno prisoten na eni strani, le v 3 % je bolezen obojestranska *(14)*. Za MPM so značilne zadebelitve plevre večje kot 1 cm, nodularne zadebelitve na plevri in zadebelitve na mediastinalni plevri. Na nativni CT je MPM izodenzen v primerjavi z mehkotkivnimi strukturami prsne stene. Občutljivost preiskave povečamo z uporabo jodnega kontrastnega sredstva (KS) – po iv. vnosu KS se MPM obarva in postane hiperdenzen v venski fazi (slika 3). V 94 % je viden plevralni izliv *(13)*. Diferencialno diagnostično je treba pomisliti na zasevke na plevri, zlasti ob prisotnosti zasevkov v pljučih, hilarnih in mediastinalnih bezgavkah. Plevralni plaki kažejo na izpostavljenost azbestu in sami po sebi ne predstavljajo maligne spremembe, prav tako je plevralni izliv lahko prisoten pri benigni azbestni bolezni.

S pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT) pridobimo informacije o metabolizmu in morfologiji – maligne plevralne zadebelitve imajo značilno povišano maksimalno intenziteto kopičenja izotopa (angl. *maximum standardized uptake value*, SUV_{max}). V metaanalizi 11 PET-CT raziskav so ugotovili, da ima pri pragu $SUV_{max} > 2$ PET-CT 95-% občutljivost (95-% interval zaupanja: [92–97 %]) in 82-% specifičnost (95-% interval zaupanja: [76–88 %]) pri ločevanju med malignimi in benignimi plevralnimi zadebelitvami. Rezultati so lahko lažno negativni pri majhnem volumnu MPM in pri MPM z nizkim proliferativnim indeksom kot tudi pri epiteloidnih mezoteliomih v zgodnjem stadiju. Do lažno pozitivnih rezultatov pride pri tuberkuloznem plevritisu, parapnevmoničnem izlivu in stanju po plevrodezi *(15)*.

Na MRI imajo maligne plevralne zadebelitve na T2-poudarjenih posnetkih in na T2-poudarjenih posnetkih s supresijo maščevja hiperintenziven signal ter hipointenziven signal na T1-poudarjenih posnetkih. Za razliko od benignih zadebelitev se MPM po uporabi paramagnetnega (gadolinijevega) KS obarva in ima hiperintenziven signal na

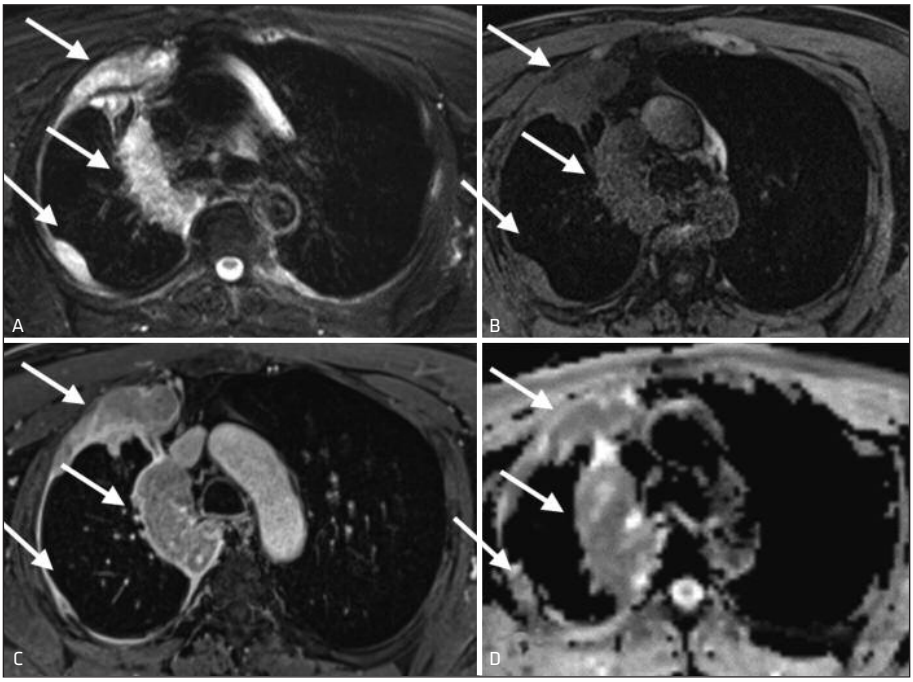


Slika 3. CT in MRI pri bolniku z malignim plevralnim mezoteliomom (MPM). Nativna CT (A), CT po iv. vnosu kontrastnega sredstva (KS) (B). MPM predstavlja zadebelitev kostomediastinalnega recesusa plevre in je nativno izodenzen v primerjavi z okolnimi strukturami (bela puščica). Po iv. vnosu KS se jasneje prikaže zadebelitev na diafragmalni plevri (črna puščica) in domneven tumorski fokus v interkostalnem prostoru. T1-poudarjen MRI-posnetek po iv. vnosu KS jasno prikaže tudi manjši tumorski fokus v interkostalnem prostoru (C).

T1-poudarjenih posnetkih *(3, 16)*. Difuzijsko poudarjeno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging,* DWI) je novejša tehnika MRI, ki temelji na difuziji oz. naključnem gibanju vodnih molekul v tkivih na mikroskopski ravni, ki ga ocenimo z izračunom navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) *(17)*. Dve raziskavi sta pokazali, da imajo maligne plevralne lezije nižje vrednosti ADC v primerjavi z benignimi – v prvi raziskavi z 71-% občutljivostjo, 100-% specifičnostjo in 87-% natančnostjo, medtem ko v drugi napovednih vrednosti niso izračunavali *(17, 18)*. Raziskovalci so poleg tega opisali znak pointilizma (angl. *pointillism sign*) oz. fokalnih hiperintenzivnosti na posnetkih z visokimi b-vrednostmi. Izraz je navdihnila neoimpresionistična tehnika slikanja, znana kot pointilizem *(19)*. Gill in sodelavci so ocenjevali vrednosti ADC pri treh histoloških tipih MPM in ugotovili statistično značilno višjo vrednost pri epiteloidnem tipu *(20)*.

DOLOČANJE STADIJA BOLEZNI

Stadij bolezni določamo po klasifikaciji TNM (tumor, nodus, metastaza). Trenutno je v veljavi osma klasifikacija TNM, ki jo je postavilo Mednarodno združenje za preučevanje pljučnega raka (The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC). MPM raste lokalno agresivno z vraščanjem v intratorakalne organe, na osnovi česar se določa T-stadij bolezni, v nasprotju z ostalimi solidnimi organi, pri katerih se upošteva velikost tumorja. Stadij T1 se določi za tumorje, omejene na plevro. Stadij



Slika 4. MRI pri bolniku z malignim plevralnim mezoteliomom (MPM). T2-poudarjen posnetek s supresijo maščevja (A), T1-poudarjen posnetek (B), T1-poudarjen posnetek po iv. vnosu kontrastnega sredstva (KS) (C), ADC- (angl. *apparent diffusion coefficient*) karta (D). MPM je prisoten na kostalni plevri in na mediastinalni plevri (bele puščice). Na T2-poudarjenem posnetku s supresijo maščevja ima hiperintenziven signal, na T1-poudarjenem posnetku ima hipointenziven signal, na T1-poudarjenem posnetku po iv. vnosu KS ima hiperintenziven signal ter na ADC-karti kaže znake znižanja signala.

T2 zajema tumorje, ki se iz visceralne plevre širijo v pljučni parenhim in/ali diafragmo. Stadij T3 so lokalno napredovali, vendar potencialno operabilni tumorji s preraščanjem čez endotorakalno fascijo, širjenjem v mediastinalno maščevje in posameznimi, še resektabilnimi fokusi tumorja, ki so se razširili v mehka tkiva prsne stene in zajeli osrčnik. Stadij T4 določimo pri napredovalih in tehnično neoperabilnih tumorjih s širjenjem v mediastinalne organe, peritonej, hrbtenico, čez osrčnik in z obsežno prizadetostjo prsne stene.

Stadij N1 zajema zasevke v ipsilateralne bronhopulmonarne, hilarne in mediastinalne bezgavke, vključno z bezgavkami ob notranji mamarni arteriji, v perikardialnem maščevju in ob diafragmi ali interkostalno, medtem ko stadij N2 zajema patološke bezgavke kontralateralno in supraklavikularno. MPM redko zaseva v oddaljene organe, vendar so v napredovalih stadijih možni hematogeni zasevki v ledvice, nadledvičnice, kosti in v možgane *(21)*.

Za določanje radiološkega stadija bolezni v večini primerov zadošča CT prsnega koša s KS, ki je časovno optimizirana za prikaz plevralnih sprememb (60 sekund po vnosu KS) *(21)*. Za CT je značilna dobra prostorska ločljivost, ki natančno pokaže tumorsko breme in odnos do pomembnih anatomskih struktur. Njena pomanjkljivost je slabša ločljivost mehkotkivnih struktur, zato s to metodo manj natančno prikažemo fokalno preraščanje v steno prsnega koša, diafragmo ali mediastinalne strukture. Metoda je primerna za določanje potencialno operabilnih bolnikov, tako da izključimo obojestransko prizadetost plevre, obsežno prizadetost plevre in jasno širjenje v trebušno votlino.

Pri bolnikih, pri katerih bi natančnejša ocena T-stadija bolezni z oceno vraščanja v okolne strukture vplivala na izbiro terapije, je indicirana MRI prsnega koša. Ta omogoča natančen prikaz vraščanja v diafragmo in prsno steno – natančnost MRI pri oceni vraščanja v prsno steno in endotorakalno fascijo je 69-% medtem ko je pri CT 46-% (slika 3B, slika 3C). Podobno je natančnost MRI pri oceni vraščanja v diafragmo 82-% v primerjavi s CT, katere natančnost znaša 55 % *(22)*.

Pri bolnikih, pri katerih bi izključitev zasevkov vplivala na terapijo, je indicirana PET-CT. CT ni natančna metoda za določanje stadija N, poleg tega je v predelu hilusov in subkarinalno težko ločiti med povečanimi bezgavkami in mezoteliomskimi naplastitvami. Pri odkrivanju zasevkov v mediastinalnih bezgavkah ima PET-CT 75-% specifičnost in 50-% občutljivost *(21)*. V raziskavah so pokazali, da je največja jakost kopičenja izotopa povezana z verjetnostjo metastatske bolezni v bezgavkah *(21)*.

SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA – OPREDELITEV ODGOVORA NA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

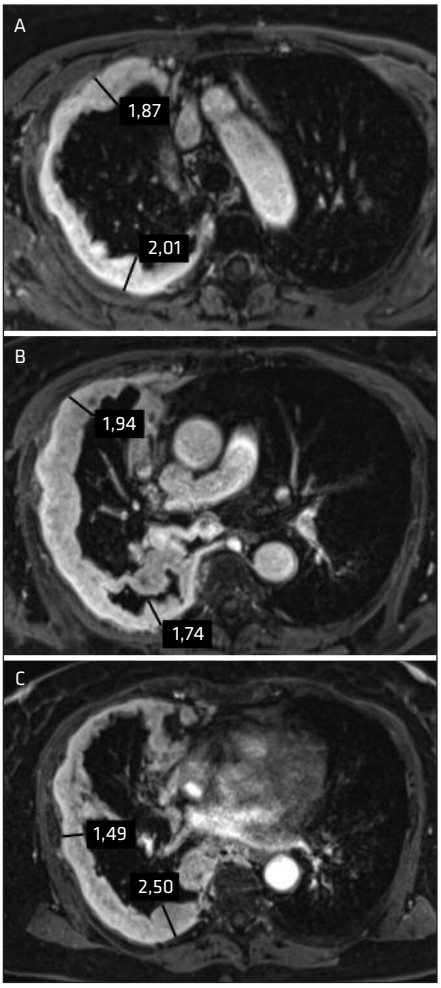
Modificirani kriteriji RECIST

Ključnega pomena za oceno zdravljenja in razvoj novih zdravil in metod zdravljenja je ponovljiva metoda za oceno uspešnosti zdravljenja. Ker MPM raste kot plašč v poteku plevre, ga ni možno izmeriti v najdaljši osi kot pri kriterijih RECIST (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*). Zaradi tega so leta 2004 objavili raziskovalni članek, v katerem so predlagali modificirane kriterije RECIST 1.0, pri katerih merimo debelino MPM *(23)*. Kriterije so leta 2018 posodobili na različico 1.1 *(24)*. Metode merjenja določajo meritev debeline MPM pravokotno na prsno steno ali mediastinum na dveh mestih in na treh različnih ravneh posnetkov s CT ali z MRI. Metoda predstavlja standard v oceni odgovora na zdravljenje v kliničnih raziskavah. Seštevek vseh meritev predstavlja t. i. vsoto vseh meritev (angl. *total tumor measurement*). Pri kontrolnem slikanju meritve izvedemo na istih mestih in odgovor na zdravljenje po modificiranih kriterijih RECIST 1.1 opredelimo glede na spremembo

vsote vseh meritev in morebitnega pojava novih tumorskih sprememb. Tudi bezgavke in podkožne ter druge zasevke merimo v eni osi in dodamo vsoti vseh meritev.

Odgovori na zdravljenje so lahko naslednji:

- Popolni odgovor – pri izginotju vseh sprememb.
- Delni odgovor – pri vsaj 30 % zmanjšanju vsote vseh lezij.
- Napredek bolezni – vsaj 20 % povečanje vsote vseh lezij glede na najmanjšo vsoto vseh sprememb (t. i. nadir) ali pojav novih sprememb na plevri ali izven nje.
- Stabilna bolezen – povečanje vsote vseh sprememb ali zmanjšanje, ki ne ustreza kriterijem za napredek bolezni ali delni odgovor.



Slika 5. Primer merjenja debeline malignega plevralnega mezotelioma po modificiranih kriterijih RECIST 1.1 (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*). Meritve smo izvedli v aksialni ravnini na T1-poudarjenih MRI-posnetkih po iv. vnosu kontrastnega sredstva: 1,87 + 2,01 + 1,94 + 1,74 + 1,49 + 2,50. Vsota vseh meritev je 11,55 cm. Pri kontrolnih slikanjih je treba meritve opraviti na istih mestih.

Pri zdravljenju z imunoterapijo se za oceno odziva uporabljajo novi kriteriji iRECIST, ki so prilagojeni za oceno zdravljenja z imunoterapijo. Osnovna načela meritev lezij in interpretacije učinka terapije so nespremenjena. Glavni namen kriterijev iRECIST je ugotavljanje imunsko pogojenega psevdoprogresa, pri katerem se poveča vnetje v okolici tumorja, ki ga z radiološkimi slikovnimi metodami ni mogoče ločiti od povečanja tumorske mase. Zato v primeru prvega povečanja tumorja in pri novih lezijah učinek zdravljenja ocenimo kot nepotrjen progres. V kolikor je bolnik klinično stabilen, opravimo kontrolno slikanje čez 4–8 tednov in primerjamo velikost lezij z izhodiščno preiskavo. Če so izpolnjeni kriteriji za progres bolezni, to označimo kot potrjen progres *(24)*.

FUNKCIONALNE RADIOLOŠKE METODE

Razvijajo se nove metode za oceno odgovora tumorjev na zdravljenje. Raziskovalci že dlje časa preiskujejo prednosti spremljanja prostornine tumorja po kemoterapiji, vendar je ta metoda zaradi računalniško zahtevnih tehnik segmentacije časovno potratna in se je v praksi ne poslužujemo. Tudi povezanost med s CT ocenjeno prostornino tumorja in prostornino, ugotovljeno pri biopsiji, je bila nižja, kot so pričakovali *(25)*.

Dinamično kontrastno poudarjeno slikanje (angl. *dynamic contrast-enhanced imaging,* DCEI) je uspešna metoda pri bolnikih s solidnimi tumorji za oceno lastnosti tumor-

ja in oceno odgovora na zdravljenje. Časovno spremljanje prehoda KS v tumorsko tkivo odseva stanje tumorske mikrocirkulacije in ga lahko uporabljamo za oceno mikrocirkulacije in prepustnosti žilja. Dokazano je, da pri tumorjih dojk parametri DCEI (k_{ep} – refluks kontrasta iz intersticija v plazmo in K^{trans} – konstanta prenosa) bolj zanesljivo napovejo uspešnost zdravljenja in preživetje v primerjavi z oceno, ki je temeljila na tradicionalnih napovednih dejavnikih preživetja (status TNM, tumorski gradus, prisotnost receptorjev HER2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) in hormonska aktivnost) *(26)*. Giesel in sodelavci so uporabili DCEI za oceno učinka zdravljenja pri MPM in dokazali, da se s pomočjo te metode lahko oceni stanje tumorske mikrocirkulacije in na osnovi vrednosti parametra k_{ep} prikaže heterogenost prepustnosti tumorskega žilja, ki je pogosto povezana s slabim izidom zdravljenja *(27)*.

Danes je DWI uveljavljena radiološka funkcionalna metoda, ki nam omogoča oceno celične gostote tkiv, predvsem v ločevanju malignih sprememb od benignih. Raziskovalno se uporablja tudi za spremljanje uspešnosti zdravljenja s kemoterapijo. V raziskavah tumorjev dojk, primarnih in metastatskih tumorjev jeter, primarnih kostnih sarkomov in možganskih tumorjev so izsledki raziskav večinoma pokazali zvišanje vrednosti ADC oz. manjšo celično gostoto tumorjev pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje *(28)*. Kolikor nam je iz dostopne medicinske literature znano, uporaba DWI pri sledenju učinka kemoterapije pri MPM še ni bila opisana.

ZAKLJUČEK

Radiološka slikovna diagnostika ima ključen pomen pri diagnostiki, oceni in sledenju MPM po terapiji, za kar CT ostaja osnovna diagnostična metoda. Prihodnost radiološke obravnave bolnikov z mezoteliomom je uporaba funkcionalnih slikovnih metod, s pomočjo katerih lahko pridobimo tako morfološke kot funkcionalne podatke o fizioloških procesih v MPM. Z njimi bi lahko izbrali najprimernejšo metodo zdravljenja in hkrati že med zdravljenjem ocenili odziv tumorja nanjo, s čimer bi omogočili bolniku prilagojeno oz. individualizirano zdravljenje.

LITERATURA

1. Register raka Republike Slovenije in drugi registri [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. 2019 [citirano 2020 Mar 23]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/rrs
2. Mason J, Broaddus V, Martin T, et al. Asbestos-related fibrosis of the lung (asbestosis) and pleura. In: Broaddus VC, Ernst JD, King TE Jr, et al., eds. Muray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
3. Podobnik J, Kocijancic I, Kovac V, et al. 3T MRI in evaluation of asbestos-related thoracic diseases – preliminary results. Radiol Oncol. 2010; 44 (2): 92–6.
4. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. Lung Cancer. 2017; 104: 98–105.
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2010; 35 (3): 479–95.
6. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: population-based survey of 444 patients. Radiol Oncol. 2012; 46 (2): 136–44.
7. Goricar K, Kovac V, Dolzan V. Clinical-pharmacogenetic models for personalized cancer treatment: application to malignant mesothelioma. Sci Rep. 2017; 7: 46537.
8. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016; 387 (10026):1405–14.
9. McCambridge AJ, Napolitano A, Mansfield AS, et al. Progress in the management of malignant pleural mesothelioma in 2017. J Thorac Oncol. 2018; 13 (5): 606–23.
10. De Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A, et al. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. Front Oncol. 2020; 10: 187.
11. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2011; 6 (3): 602–5.
12. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Vol. 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
13. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018; 73 (Suppl 1): i1–i30.
14. Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, et al. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. Eur J Radiol. 2009; 70 (3): 485–91.
15. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic Accuracy of ^{18}F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. Acad Radiol. 2014; 21 (1): 11–20.
16. Boraschi P, Neri S, Braccini G, et al. Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases. Scand J Work Environ Health. 1999; 25 (1): 18–23.
17. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, et al. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging – initial experience. Radiology. 2012; 263 (3): 884–92.
18. Revelli M, Chiesa F, Del Prato A, et al. Role of respiratory-triggered diffusion-weighted MRI in the assessment of pleural disease. Br J Radiol. 2016; 89 (1064): 20160289.
19. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, et al. Malignant pleural mesothelioma: visual assessment by using pleural pointillism at diffusion-weighted MR imaging. Radiology. 2015; 274 (2): 576–84.
20. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. AJR Am J Roentgenol. 2010; 195 (2): W125–W30.
21. Richards WG. Malignant pleural mesothelioma: predictors and staging. Ann Transl Med. 2017; 5 (11): 243.
22. Nickell LT Jr, Lichtenberger JP 3rd, Khorashadi L, et al. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. Radiographics. 2014; 34 (6): 1692–706.
23. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 2004; 15 (2): 257–60.
24. Armato SG 3rd, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (Version 1.1). J Thorac Oncol. 2018; 13 (7): 1012–21.

25. Liu F, Zhao B, Krug LM, et al. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. J Thorac Oncol. 2010; 5 (6): 879–84.

26. Li SP, Makris A, Beresford MJ, et al. Use of dynamic contrast-enhanced MR imaging to predict survival in patients with primary breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Radiology. 2011; 260 (1): 68–78.

27. Giesel FL, Bischoff H, von Tengg-Kobligk H, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. Chest. 2006; 129 (6): 1570–6.

28. Padhani AR, Khan AA. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. Target Oncol. 2010; 5 (1): 39–52.

Prispelo 29. 11. 2019

Viktorija Kostadinova[1], Katarina Šurlan Popović[2]

Značilnosti slikanja z magnetno resonanco ob hipoksično-ishemični okvari možganovine pri odraslih

Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipoksija možganov, ishemija možganov, srčni zastoj, magnetna resonanca, odrasli

Hipoksično-ishemična okvara možganovine je sistemska presnovna motnja, ki difuzno prizadene možganovino. Na slikovnih preiskavah se kaže z obojestransko simetrično prizadetostjo sive in bele možganovine. Nastopi zaradi pomanjkljive oskrbe celotnih možganov s kisikom in/ali krvjo. Najpogostejši vzrok hipoksično-ishemične okvare pri odraslih je srčni zastoj. S slikovnimi preiskavami lahko določimo stopnjo okvare možganovine, v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi testi pa lahko ocenimo klinični izid bolnika. Slikanje z magnetno resonanco je močno občutljivo za spremembe v sklopu hipoksično-ishemične okvare. Sekvenca magnetnoresonančne preiskave, na kateri se najprej vidijo spremembe, je difuzijsko poudarjeno slikanje, kasneje pa so vidne tudi na T2- in FLAIR-poudarjenih sekvencah. Spremembe se na morfoloških sekvencah magnetne resonance izrazijo kasneje in vztrajajo še dolgo po dogodku. Prispevek povzema glavne najdbe pri slikanju z magnetno resonanco v sklopu hipoksično-ishemične okvare možganovine.

ABSTRACT

KEY WORDS: brain hypoxia, brain ischemia, cardiac arrest, magnetic resonance, adult

Hypoxic-ischemic brain injury is a systemic metabolic disorder, which affects the brain. It causes global, bilateral and symmetrical lesions in the brain, which are detectable with different neuroimaging modalities. These changes occur due to global hypoxia and/or ischemia of the brain. The most common cause of hypoxic-ischemic brain injury is cardiac arrest. Neuroimaging helps assess the severity of the brain injury. In combination with other diagnostic tools, it is possible to partly provide some prognostication for those patients. Magnetic resonance imaging is the most sensitive modality for hypoxic-ischemic changes. Diffuse weighted imaging is the first sequence to detect these changes and in the later phases also T2/FLAIR. This article summarizes the main magnetic resonance imaging findings of hypoxic-ischemic brain injury.

[1] Viktorija Kostadinova, dr. med.; viki.kostadinova@gmail.com

[2] Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Hipoksično-ishemična okvara možganovine (HIOM) je sistemska presnovna motnja, ki difuzno prizadene možganovino in se na slikovnih preiskavah kaže z obojestransko ter simetrično prizadetostjo. Nastopi zaradi pomanjkljive oskrbe celotnih možganov s kisikom (hipoksija) in/ali krvjo (ishemija).

Difuzna možganska hipoksija je lahko posledica zmanjšane oksiformne kapacitete krvi (anemija), motenj dihanja (zadušitev), nizkega zračnega tlaka, okvare celičnega dihanja (zastrupitev s cianidi) ali ishemije. Difuzno možgansko ishemijo najdemo v sklopu hude sistemske hipotenzije, šokovnega stanja in srčnega zastoja *(1, 2)*.

Najpogostejši vzrok HIOM pri odraslih je srčni zastoj z ishemijo in sekundarno hipoksijo *(3)*. Ko se pretok krvi skozi možgane zadostno zmanjša ali prekine, nastopita nenadna izguba zavesti in telesna slabost. Kakšna bo končna stopnja možganske okvare, je odvisno od številnih dejavnikov. Pogosto se izkaže, da je ta po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka huda – tudi do stopnje možganske smrti. S slikovnimi preiskavami lahko določimo stopnjo okvare možganovine. V kombinaciji z drugimi diagnostičnimi testi (klinični pregled, elektroencefalografija, vidni evocirani potenciali) lahko predvidimo klinični izhod bolnika. Napovedovanje kliničnega izhoda igra zelo pomembno vlogo pri odrejanju nadaljnjega zdravljenja in sporočanju novic svojcem *(4)*. Slikanje z magnetno resonanco je močno občutljivo za spremembe v sklopu hipoksično-ishemične okvare *(5)*.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Ishemija in hipoksija povzročata različne patološke in klinične vzorce okvare možganovine.

Možganske celice so zelo občutljive na zmanjšan pretok krvi. Večina bolnikov, ki doživi nenaden srčni zastoj, izgubi zavest po nekaj sekundah ali minutah zaradi nezadostnega pretoka krvi skozi možgane. Po 15 minutah srčnega zastoja je prisotna nepovratna škoda v 95 % vseh možganskih celic *(6)*. Pri HIOM ne odmrejo vse celice takoj, ampak proces poteka v dveh stopnjah, kar pomeni, da del celic odmre takoj, drugi pa šele nekaj časa po sprožilnem dogodku *(7)*. Raziskava je pokazala, da se popolna slika HIOM razvija več dni ali celo tednov *(8)*. Na obseg HIOM najbolj vpliva trajanje ishemije oz. pri odraslih trajanje srčnega zastoja *(6)*.

Ishemija

Znižan pretok krvi skozi možganovino povzroči manjšo oskrbo živčnih celic s kisikom in glukozo ter manjši iznos toksičnih presnovkov, kot so laktat, protoni in prosti radikali. Pri ishemiji se najprej porabijo zaloge energije v celicah. Temu sledi anoksična depolarizacija celic s porušenim elektrolitskim ravnovesjem in povečanim izločanjem ekscitatornih nevrotransmiterjev, ki skupaj sprožijo lipolizo, nastanek prostih kisikovih radikalov in okvaro mitohondrijev *(9)*. Nastane citotoksični edem, zaradi katerega možgansko tkivo oteče *(5)*. Če možganske ishemije ne prekinemo, možgani nimajo ustreznih pogojev za tvorbo celične energije, zato začnejo nekrotično propadati *(10)*. Z vzpostavitvijo ponovnega kroženja krvi in tvorbe celične energije procesa celične smrti z apoptozo ne prekinemo. Nevroni v ranljivih področjih možganovine odmrejo s časovnim zamikom *(11)*. Ob uspešni vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka se namreč z določenim časovnim zamikom izrazijo tudi reperfuzijske poškodbe. Te nastanejo zaradi okvare s prostimi kisikovimi spojinami, ki nastajajo ob še vedno moteni prekrvavljenosti možganov. Prekrvljenost se spet vzpostavi šele po 6–24 urah *(6, 12)*.

Hipoksija

V primeru okvare zaradi hipoksije je pretok krvi ohranjen, kar še omogoča dostop celicam do hranilnih snovi. Hkrati je zaradi ohranjenega izplavljanja toksičnih presnovkov okvara možganovine blažja. Ohranjena je tudi avtoregulacija pretoka krvi, ki kompenzira škodljive učinke hiperkapnije in acidoze *(6)*.

Velja tudi, da kombinirana poškodba z ishemijo in hipoksijo vodi v slabši potek in tako slabšo prognozo kot le izolirana hipoksična poškodba *(6)*.

PODROČJA OKVARE

Med srčnim zastojem pretok krvi skozi možganovino enakomerno upada. Prizadetost možganovine je navadno obojestranska in simetrična *(13)*. Kljub temu so nekatera področja bolj občutljiva na ishemijo in so zato bolj verjetno poškodovana kot druga.

Primarno je prizadeta le siva možganovina skorje in bazalnih ganglijev *(5)*. Čeprav so v literaturi pogosteje opisane spremembe v sivi možganovini, je tudi bela možganovina občutljiva na ishemične in hipoksične spremembe *(14)*.

V skorji sive možganovine so 3., 5. in 6. sloj najbolj občutljivi na ishemijo. Okvara je pogosteje izrazitejša v globini sulkusov skorje kot na njihovi površini *(13)*. Prav tako je znano, da vsa siva možganovina ni enako občutljiva na HIOM. Področja, ki so filogenetsko starejša (siva jedra možganskega debla), so odpornejša na hipoksijo in ishemijo kot novejši predeli možganov (bazalni gangliji) *(15)*.

Pojavi se tudi značilna razporeditev poškodb glede na stopnjo okvare. Blage do zmerne ishemične poškodbe možganovine se običajno izrazijo kot infarkt v mejnih področjih med povirji velikih možganskih arterij. Hude oblike ishemične poškodbe prizadenejo predvsem perirolandično področje, okcipitalno skorjo, medialno prefrontalno skorjo, bazalne ganglije, hipotalamus in male možgane *(5, 16, 17)*.

RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI HIPOKSIČNO-ISHEMIČNE OKVARE PRI ODRASLIH

MRI je najbolj občutljiva slikovna preiskava za spremembe v možganovini pri HIOM, vendar tudi CT in perfuzijska slikanja omogočajo postavitev diagnoze.

Računalniška tomografija

Preiskava prvega reda pri bolnikih s sumom na prizadetost možganovine je CT *(16)*. V primerjavi z MRI je dostopnejša, hitrejša in cenovno ugodnejša. V področju možganovine jo uporabljamo za oceno krvavitev in prekrvavljenosti možganovine, zato je tudi v okviru HIOM bolj primerna za izključitev drugih verjetnih diferencialnih diagnoz (možganske krvavitve in kapi) kot za hitro oceno HIOM *(18)*.

Spremembe HIOM so na CT različno izražene. Akutno so vidni difuzni možganski citotoksični in/ali vazogeni edemi s stisnjenimi likvorskimi prostori, hipodenzne spremembe sive možganovine skorje in bazalnih ganglijev ter oslabljena ločljivost med sivo in belo možganovino (slika 1) *(5, 16)*.

Slika 1. CT-posnetek možganovine bolnika z akutno difuzno hipoksično-ishemično okvaro možganovine. Prisoten je difuzen edem s popolnoma zabrisano ločljivostjo med sivo in belo možganovino.

Pri hujši obliki HIOM je lahko na CT siva možganovina bolj hipodenzna od bele možganovine (znak obrnjene gostote možganovine) (slika 2) ali pa so zaradi izrazite okvare hipodenzni celotni veliki možgani, in so zato normalni mali možgani videti hiperdenzno (znak belih malih možganov). Oba znaka nakazujeta slab klinični izhod teh bolnikov *(19, 20)*.

Slika 2. CT-posnetek možganovine bolnika s hudo obliko akutne oblike hipoksično-ishemične okvare možganovine, kjer je siva možganovina bolj hipodenzna od bele možganovine – znak obrnjene gostote možganovine (označeno s puščicami).

V pozni subakutni fazi je lahko (sicer redko) prisotna hipodenznost bele možganovine zaradi pozne anoksične levkoencefalopatije *(14)*. Po uporabi kontrastnega sredstva se področja, kjer je zaradi HIOM povečana prepustnost krvno-možganske pregrade, obarvajo in so zato hiperdenzna. *(14, 16)*.

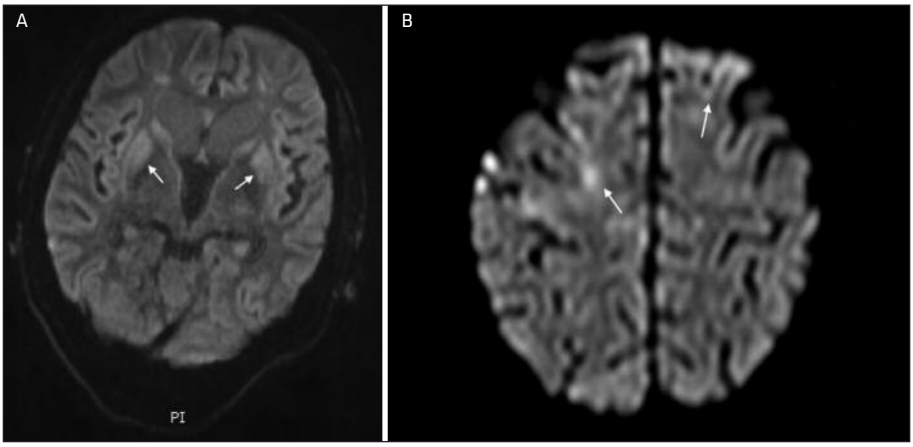
V kronični fazi HIOM je izražena atrofija možganovine *(21)*.

Magnetna resonanca

MRI predstavlja preiskavo izbora pri sumu na HIOM, saj omogoča oceno stopnje okvare in lahko napove klinični izhod bolnika. Spremembe, ki jih MRI zazna, so v časovnem razmerju s hipoksično-ishemičnim dogodkom *(17)*. Najbolj primerno okno za izvedbo MRI, s katerim kvalitativno ocenimo prizadetost možganovine v sklopu HIOM, se giblje med 25 urami in 8 dnevi po dogodku *(22)*.

Akutna faza (manj kot 24 ur od dogodka)

Sekvenca MRI, na kateri se najprej vidijo spremembe HIOM, je difuzijsko poudarjeno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). Že v prvi uri po hipoksično-ishemičnem dogodku na difuzijskih sekvencah



Slika 3. DWI-sekvenca (angl. *diffusion weighted imaging*) MRI možganovine pri bolniku z akutno hipoksično-ishemično okvaro možganovine pokaže v področju bazalnih jeder (A) in možganske skorje frontalno (B) hiperintenziven signal, ki je posledica citotoksičnega edema (označen s puščicami).

v področju sive možganovine vidimo hiperintenziven signal, ki je posledica citotoksičnega edema. Spremembo signala vidimo tudi v mejnih področjih med povirji velikih možganskih arterij, v parietookcipitalni skorji, bazalnih ganglijih, striatumu, kavdatnem jedru in hipokampusu (slika 3) *(5, 15, 23)*.

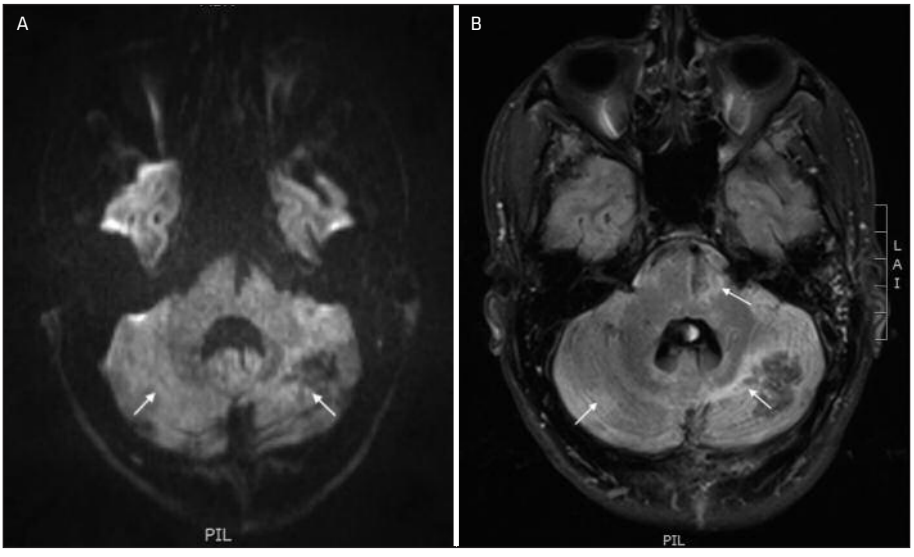
Citotoksični edem omejuje prehajanje vode z difuzijo, zato se zniža tudi navidezni difuzijski koeficient (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC), s katerim kvantitativno ocenimo prehajanje vode na mikroskopski ravni *(23)*. Morfološke MRI-sekvence v tem času še ne pokažejo znakov akutne HIOM. Izjema so mlajši bolniki, pri katerih na T2- in FLAIR- (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) poudarjenih sekvencah lahko opazimo zvišan signal možganske skorje *(4, 5, 13, 24)*.

Zgodnja subakutna faza (1. do 13. dan od dogodka)

V prvih šestih dneh po hipoksično-ishemičnem dogodku signal v sivi možganovini na DWI še narašča. Hkrati postajajo izrazitejše tudi hiperintenzivne spremembe skorje na T2- in FLAIR-poudarjenih sekvencah *(24)*. Pojavlja se subkortikalna prizadetost bele možganovine, ki je na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenzivna *(13)*.

Po šestih dneh se difuzija vode v sivi možganovini bazalnih ganglijev popravi, zato jakost signala v tem področju na DWI začne padati. Kljub normalizaciji signala na DWI-sekvenci je pomembno upoštevati verjetnost, da okvara možganskega tkiva v tem področju vztraja. Hiperintenziven signal skorje možganov na T2- in FLAIR--sekvenci vztraja vse do 20. dneva od dogodka (slika 4) *(5, 22)*.

Glede na trenutna priporočila Evropskega reanimacijskega sveta in Evropskega združenja za intenzivno medicino velja, da je merilo za napovedovanje slabega kliničnega izhoda pri bolnikih, ki so dlje časa v komi, zmanjšanje difuzije na MR-sekvencah med 2. in 5. dnevom po hipoksično-ishemičnem dogodku *(25)*.



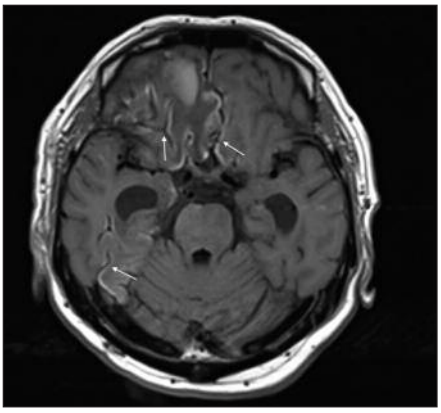
Slika 4. V subakutni fazi jakost signala na DWI-sekvenci (angl. *diffusion weighted imaging*) MRI možganov začne padati (A). Kljub normalizaciji signala pri slikanju z DWI-sekvenco okvara možganskega tkiva v tem področju vztraja, kar se kaže kot hiperintenziven signal možganovine na T2- in FLAIR-sekvencah (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) (B).

Pozna subakutna faza (14. do 20.–30. dan od dogodka)

V tem obdobju se začne propad možganovine. Posledično se razširijo likvorski prostori girusnih brazd in ventrikularnega sistema. Možganovina na mestu atrofije ima normalne ali povišane vrednosti difuzije vode, kar se kaže kot normalen ali znižan signal na DWI-sekvencah *(4)*.

V subakutni fazi lahko opazimo laminarno nekrozo skorje, ki ima značilen hiperintenziven signal na T1-poudarjeni sekvenci. Nastane zaradi celične smrti le v določenih plasteh možganske skorje (slika 5) *(5, 13)*.

V kasnejši subakutni fazi se pri manjšem deležu bolnikov lahko pojavi propad bele možganovine. V literaturi je pojav opisan kot pozna postanoksična encefalopatija in se kaže z difuzno hiperintenzivnostjo bele možganovine na T2- ali FLAIR--sekvencah in s pospešeno difuzijo vode na DWI-sekvenci *(4, 5)*.



Slika 5. Na T1-poudarjeni sekvenci pri bolniku v pozni subakutni fazi hipoksično-ishemične okvare možganovine vidimo kortikalno laminarno nekrozo, ki ima značilen hiperintenziven signal.

Kronična faza (meseci, leta po dogodku)

Kronične spremembe možganovine so nepovratne. Kažejo se kot atrofija s hiperintenzivnim signalom možganovine, ki lahko vztraja še leto in pol po dogodku *(26)*.

Klinična slika in slikanje z magnetno resonanco

Bolniki, ki preživijo srčni zastoj, imajo pogosto izražene znake nevrološke prizadetosti, ki lahko zajemajo motnje zavesti, epileptične napade, mioklonuse, različne kognitivne primanjkljaje (od motenj spomina do vegetativnega stanja), sekundarni parkinsonizem in možgansko smrt *(27)*. Ko določimo obseg in razporeditev prizadetosti možganovine, lahko sklepamo na verjetno klinično sliko, saj posamezni deli možganov nadzirajo določene funkcije. Normalen MRI-izvid ali izoliran hiperintenziven signal na T2- ali FLAIR-sekvencah in restrikcija difuzije v področju globoke sive možganovine brez prizadetosti skorje se lahko klinično kaže z minimalno nevrološko prizadetostjo. V nasprotnem primeru, ko spremembe zajemajo celotno sivo možganovino ali pa le skorjo, je verjetnejši izid smrt ali huda nevrološka okvara *(24)*.

ZAKLJUČEK

MRI predstavlja metodo izbora pri postavitvi diagnoze HIOM. Zaradi časovne dinamike difuznih sprememb v možganovini je treba poznati možne spremembe možganovine na MRI-posnetku, ki jih lahko najdemo v sklopu HIOM. Akutno nastopi restrikcija difuzije, ki povzroči hiperintenziven signal na slikanju z DWI. Subakutno se okvara v sklopu HIOM izrazi tudi na drugih sekvencah, kot sta T2 ali FLAIR, pozneje tudi na T1. Kronično so v ospredju atrofične nepopravljive spremembe v možganovini.

LITERATURA

1. Samuel J, Franklin C. Hypoxemia and hypoxia. In: Myers JA, Millikan KW, Saclarides TJ, eds. Common surgical diseases: An algorithmic approach to problem solving. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 391–4.
2. Hegde AN, Mohan S, Lath N, et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. Radiographics. 2011; 31 (1): 5–30.
3. Biagas K. Hypoxic-ischemic brain injury: Advancements in the understanding of mechanisms and potential avenues for therapy. Curr Opin Pediatr. 1999; 11 (3): 223–8.
4. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. Mr imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22 (8): 1561–5.
5. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted mr imaging of global cerebral anoxia. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20 (6): 999–1007.
6. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. NeuroRehabilitation. 2010; 26 (1): 5–13.
7. Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? Dev Med Child Neurol. 1992; 34 (11): 1010–4.
8. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. Neurology. 2002; 59 (6): 824–33.
9. Xie Y, Zacharias E, Hoff P, et al. Ion channel involvement in anoxic depolarization induced by cardiac arrest in rat brain. J Cereb Blood Flow Metab. 1995; 15 (4): 587–94.
10. Kalimo H, Garcia JH, Kamijyo Y, et al. The ultrastructure of »brain death«. II. Electron microscopy of feline cortex after complete ischemia. Virchows Arch B Cell Pathol. 1977; 25 (3): 207–20.
11 Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev. 1999; 79 (4): 1431–568.
12. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. Stroke. 2009; 40 (5): e331–e9.
13. Takahashi S, Higano S, Ishii K, et al. Hypoxic brain damage: Cortical laminar necrosis and delayed changes in white matter at sequential mr imaging. Radiology. 1993; 189 (2): 449–56.
14. Thacker AK, Asthana AB, Sarkari NB. Delayed post-anoxic encephalopathy. Postgraduate medical journal. 1995; 71 (836): 373–4.
15. Falini A, Barkovich AJ, Calabrese G, et al. Progressive brain failure after diffuse hypoxic ischemic brain injury: A serial MR and proton MR spectroscopic study. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19 (4): 648–52.
16. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. AJR Am J Roentgenol. 1983; 141 (6): 1227–32.
17. Norton L, Hutchison RM, Young GB, et al. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. Neurology. 2012; 78 (3): 175–81.
18. Naples R, Ellison E, Brady WJ. Cranial computed tomography in the resuscitated patient with cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2009; 27 (1): 63–7.
19. Vergote G, Vandeperre H, De Man R. The reversal sign. Neuroradiology. 1992; 34 (3): 215–6.
20. Bird CR, Drayer BP, Gilles FH. Pathophysiology of »reverse« edema in global cerebral ischemia. AJNR Am J Neuroradiol. 1989; 10 (1): 95–8.
21. Manish M, Veenu S. Persistent vegetative state. Neurology. 2007; 68 (19): 1635.
22. Hirsch KG, Mlynash M, Jansen S, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest. J Neuroimaging. 2015; 25 (3): 430–7.
23. Moritani T, Smoker WR, Sato Y, et al. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26 (2): 216–28.
24. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, et al. Hypoxic-ischaemic brain injury: Imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. Qjm. 2012; 105 (6): 551–61.
25. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the european resuscitation council and the European society of intensive care medicine. Intensive Care Med. 2014; 40 (12): 1816–31.
26. Siskas N, Lefkopoulos A, Ioannidis I, et al. Cortical laminar necrosis in brain infarcts: Serial MRI. Neuroradiology. 2003; 45 (5): 283–8.
27. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Circulation. 2008; 118 (23): 2452–83.

Prispelo 17. 12. 2019

Alja Kavčič[1], Zvonka Rener Primec[2]

Vročinski krči – diagnostična priporočila in pomembne diferencialne diagnoze

Febrile Seizures – Diagnostic Guidelines and Significant Differential Diagnoses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vročinski krči, pediatrična nevrologija, diagnostična obravnava, epilepsija, hipokampalna skleroza, Dravetin sindrom, elektroencefalogram

Vročinski krči so najpogostejša oblika krčev v otroštvu. Večina vročinskih krčev je enostavnih, kot kompleksne pa opredelimo tiste, ki imajo žariščne značilnosti, so dolgo trajajoči in/ali se ponovijo večkrat znotraj istega bolezenskega procesa. Tveganje za pojav vročinskih krčev in ponavljajoče epizode naj bi bilo pogojeno z več dejavniki, med katerimi je najpomembnejša genetska nagnjenost. V večini primerov so vročinski krči benigni, vendar obstajajo izjeme, ki ne smejo biti spregledane. Prispevek povzema smernice obravnave vročinskih krčev. Omenjeno je tudi tveganje za razvoj epilepsije in povezava s hipokampalno sklerozo pri otrocih s kompleksnimi vročinskimi krči. Posebna pozornost je usmerjena v poznavanje klinične slike in meril za enostavne vročinske krče in razlikovanje teh od resnejših nevroloških stanj, kot so Dravetin sindrom in druge epileptične encefalopatije. Članek govori tudi o pomenu in smiselnosti dodatnih diagnostičnih postopkov. Na koncu so podana ključna priporočila za akutno obravnavo otroka z vročinskimi krči.

ABSTRACT

KEY WORDS: febrile seizures, pediatric neurology, diagnostic assessment, epilepsy, hippocampal sclerosis, Dravet syndrome, electroencephalogram

Febrile seizures are the most frequent form of seizures in childhood. The majority of febrile seizures are classified as simple, while febrile seizures with focal onset, prolonged duration, and/or those that occur more than once within the same febrile illness are considered complex. Susceptibility to the first febrile seizure and recurrence of febrile seizures is supposed to be multifactorial, with genetic predisposition being a crucial risk factor. In the majority of cases, the nature of a febrile seizure is benign – however, there are some exceptions that require special attention and should not be overlooked. This article outlines the guidelines regarding the evaluation and diagnostics of febrile seizures. It discusses the risk for epilepsy, and association with hippocampal sclerosis in patients with febrile seizures, as well as the importance of differentiating febrile seizures from more severe neurological disorders, such as Dravet syndrome and other possible underlying epileptic encephalopathies. The article explains when additional diagnostic assessment should be considered. Finally, key recommendations for the acute management of a child with febrile seizures are proposed.

[1] Alja Kavčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[2] Izr. prof. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; zvonka.rener@mf.uni-lj.si

UVOD

Vročinski krči (VK) ali febrilne konvulzije so nenadna prehodna motnja delovanja možganov pri otroku z vročino, ki se izrazi kot izguba zavesti z raznolikimi motoričnimi pojavi *(1)*. VK so najpogostejši vzrok krčev v otroštvu in najpogostejše urgentno stanje v otroški nevrologiji, s prevalenco 2–5 % *(2, 3)*. Običajno se pojavljajo v času od šestega meseca do petega leta starosti z najvišjo incidenco okoli drugega leta starosti *(4–6, 8)*. Kot VK opredelimo krče pri sicer zdravem otroku brez znanih nevroloških obolenj ob povišani telesni temperaturi (nad 38 °C). Diagnozo VK lahko postavimo, kadar se krči pojavijo ob akutni okužbi, ki ne zajema osrednjega živčevja (OŽ), prav tako morajo biti izključeni vsi ostali vzroki motnje OŽ (npr. elektrolitsko neravnovesje ali presnovne bolezni) *(9)*. Ob tem ni nujno, da ima otrok temperaturo zvišano neposredno ob krčih; do porasta temperature lahko pride šele po epizodi.

Namen prispevka je osvežitev priporočil za obravnavo otroka z VK in opis pomembnih diferencialnih diagnoz.

RAZVRSTITEV VROČINSKIH KRČEV

Glede na klinične značilnosti dogodka ločimo enostavne in kompleksne VK *(4)*.

Enostavni VK so najpogostejši in jih prepoznamo po naslednjih značilnostih *(4)*:

- generalizirana oblika napada (generalizirani tonično-klonični krči; redkeje generalizirani napad z motnjo zavesti in ohlapnostjo),
- trajanje, krajše od 15 minut, in
- odsotnost ponovitve v naslednjih 24 urah.

Kompleksni VK (30–35 % primerov VK je kompleksnih) imajo eno ali več naštetih značilnosti *(4)*:

- fokalni (žariščni) napad s sekundarno generalizacijo ali brez nje,
- trajanje, daljše od 15 minut, in
- ponovitev znotraj istega bolezenskega procesa.

Vročinski epileptični status, ki se pojavi v 5 % primerov VK, je podskupina kompleksnih VK, zanj pa je značilno trajanje, daljše od 30 minut *(4)*.

Kadar se VK ponavljajo po šestem letu starosti, gre lahko za vročinske krče plus (VK+), ki vedno prenehajo v obdobju adolescence, ali pa za genetsko epilepsijo z VK+ (angl. *genetic epilepsy with febrile seizures plus*, GEFS+). Pri opredelitvi posameznega fenotipa nam lahko pomaga družinska anamneza o primerih VK+ in/ali GEFS+ pri ostalih družinskih članih. GEFS+ predstavlja epileptični sindrom s spektrom značilnih, vendar raznolikih vrst napadov – najprej ima otrok ponavljajoče epizode VK, ki jim kasneje sledijo generalizirani in redkeje fokalni napadi v afebrilnem stanju *(10)*.

ETIOLOGIJA VROČINSKIH KRČEV

K nastanku VK prispeva prepletanje genetskih in okoljskih dejavnikov. Genetska nagnjenost k VK je že dolgo znana, saj se pogosteje pojavljajo znotraj posameznih družin. Tveganje za VK naraste z 1 : 30 (tveganje v populaciji) na 1 : 5 (tveganje v družinah, v katerih ima VK eden od sorojencev) oz. na 1 : 3 (v družinah, v katerih so oba starša in vsi otrokovi sorojenci imeli VK), medtem ko je pri enojajčnih dvojčkih tveganje kar 1 : 1,4 *(11)*. Patofiziološki mehanizem nastanka VK še ni povsem pojasnjen. Ena od teorij je, da virusne okužbe prispevajo k nastanku VK na dva načina – z dvigom temperature preko individualnega konvulzivnega praga in z abnormalnim odzivom imunskega sistema posameznika na okužbo *(12)*. Glede na že dolgo znano družinsko nagnjenost k VK gre najverjetneje za poligensko dedovanje z različno izraznostjo. Identificirali so že več genskih lokusov, povezanih z VK, ki so imenovani FEB (angl. *febrile convulsions*) 1 do FEB11. Med njimi je večina

genov s področja imunskega sistema, predvsem tistih, ki nosijo zapis za provnetne citokine *(13)*.

Najbolj raziskane so mutacije genov, ki zapisujejo napetostno odvisne natrijeve ionske kanalčke (angl. *sodium voltage-gated channel*, SCN) oz. njihove podenote α1, α2 in β1 (SCN1A, SCN2A in SCN1B). Te mutacije so vzrok za širok spekter kliničnih fenotipov – od preprostih VK z napadi generaliziranih tonično-kloničnih krčev do hudih oblik epilepsij s polimorfnimi oblikami napadov (mednje spada tudi Dravetin sindrom, pri katerem mutacija ali delecija SCN1A praviloma nastane *de novo*) *(13–18)*. Prav tako so pri VK opisane mutacije v genih za γ-aminobutanojsko kislino (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki je glavni inhibitorni živčni prenašalec OŽ, npr. mutacija v genu za γ2-podenoto receptorja za GABA ter mutacija v genu za δ-podenoto receptorja za GABA *(18, 19)*.

Vpliv okoljskih dejavnikov na VK je slabše raziskan. Nekatere raziskave so ugotavljale večje tveganje za VK pri nedonošenčkih in pri otrocih z nizko porodno težo, prav tako je pomembna tudi izpostavljenost okužbam, saj je pojavnost VK dokazano višja pri otrocih, ki hodijo v vrtec *(20)*. VK se največkrat pojavljajo ob virusnih okužbah; v 90 % primerov je vzrok zanje virusna okužba zgornjih dihal, najpogostejši povzročitelji VK pa so virus influence tipa A, virusi parainfluence, rotavirusi in adenovirusi *(5)*.

OBRAVNAVA OTROKA Z VROČINSKIMI KRČI

Ob epizodi VK je pomembna natančna anamneza: opis in trajanje napada, čas pojava povišane telesne temperature, prisotnost/odsotnost simptomov ali znakov okužbe OŽ, izključevanje poškodbe glave in epidemiološka anamneza *(4, 21)*. Sledi natančen klinični pregled, s katerim opredelimo mesto okužbe in izključimo okužbo OŽ.

Biokemijske preiskave krvi v obravnavi enostavnih VK so bile v smernicah Ameriške akademije za pediatrijo (AAP) iz leta 1996 odsvetovane in te smernice veljajo še danes *(8, 22)*. Izjema je vročinski epileptični status, kjer je treba preveriti raven krvnega sladkorja in elektrolitov, saj lahko pride do neravnovesij, ki so posledica samega dogodka. Preiskave krvi so priporočljive tudi v primerih VK, ko je otrok na videz močno splošno oslabel, kaže znake dehidracije in/ali ima podaljšano motnjo zavesti *(23, 24)*.

Lumbalna punkcija (LP) glede na smernice AAP iz leta 2011 ne bi smela biti rutinska preiskava pri otrocih z enostavnimi VK, ki so po prenehanju krča klinično neprizadeti *(8)*. Kimia in sodelavci so v svoji raziskavi opredeljevali pogostost bakterijskega meningitisa pri otrocih z VK, starih od 6 do 18 mesecev, in pokazali nizko pojavnost pozitivnih bakterijskih kultur iz odvzetih vzorcev likvorja *(25)*. Kljub temu da se je pojavnost bakterijskega meningitisa zaradi precepljenosti otrok v razvitem svetu v zadnjem desetletju močno zmanjšala (tveganje 0,2 % pri otrocih s prvim enostavnim VK in 0,6 % pri otrocih s kompleksnim VK), mora biti okužba OŽ vedno ena izmed vodilnih diferencialnih diagnoz pri otroku z VK. Ob utemeljenem sumu je potrebna takojšnja LP.

Pri otroku s povišano temperaturo in krči je LP priporočljiva v naslednjih primerih *(8, 24, 26, 27)*:

- motnja zavesti, daljša od 30 minut (v to kategorijo sodi tudi vročinski epileptični status),
- prisotnost katerihkoli znakov okužbe OŽ (meningitisni znaki, napeta fontanela, fotofobija, žariščni nevrološki izpadi),
- znana bolezen imunskega sistema,
- otrok na antibiotičnem zdravljenju,
- otrok starosti od šestih mesecev do enega leta, ki ni bil cepljen proti *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B oz. za katerega podatkov o cepljenju nimamo ali

- kompleksni VK pri vsakem otroku do enega leta starosti in pri otroku do 18 mesecev starosti, ki je močno splošno prizadet oz. imamo zanj anamnestične podatke o razdražljivosti, neješčnosti in/ali zaspanosti.

Kot pri vseh diagnostičnih postopkih se je o smiselnosti preiskave treba odločati individualno glede na klinično sliko otroka *(26)*. Ne nazadnje je pomembna tudi klinična izkušenost zdravnika. Zavedati se je treba, da je klinična slika okužbe OŽ pri otrocih, mlajših od 18 mesecev, lahko zabrisana ali neznačilna, zato je pri obravnavi te podskupine potrebna posebna pozornost.

Pomemben korak v pristopu k vrednotenju VK je opredelitev, za kateri tip napada gre – enostavni ali kompleksni. Enostavni VK naj bi imeli zanemarljivo pojavnost sovpadanja s kasnejšim pojavom epilepsije, zato so v pediatrični stroki opredeljeni kot nenevarni. Tako je po smernicah AAP uporaba kakršnihkoli diagnostičnih postopkov pri otrocih z enostavnimi VK odsvetovana *(3)*. Kompleksne VK so pretekle raziskave povezovale z večjo pojavnostjo sovpadanja s kasnejšo epilepsijo. Nekateri avtorji so opisovali večje tveganje za pojav epilepsije pri VK z več kot eno kompleksno lastnostjo, nižjo telesno temperaturo ob napadu in epilepsijo v družinski anamnezi *(23, 28)*.

Kadar se pri otroku pojavijo VK že pred šestim mesecem starosti, je potrebna previdnost, saj gre lahko za sicer redko obliko zgodnje epilepsije, ki ima težak potek in slabo prognozo. Za klinično sliko zgodnjih VK se lahko skriva Dravetin sindrom. Dravetin sindrom je redka oblika genetske epilepsije, ki se začne izražati v prvem letu življenja pri predhodno zdravem otroku, najprej s febrilnimi, nato pa z afebrilnimi krči. Značilna je kombinacija več vrst napadov, ki se stopnjujejo v drugem in tretjem letu življenja (med najpogostejšimi so miokloničnі napadi in parcialni napadi), pogosti so tudi epileptični statusi *(29)*. Običajno so napadi neodzivni ali slabo odzivni na zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili. V poteku bolezni pride do zaostanka na področju kognitivnega in gibalnega razvoja, kar postane očitno v drugem letu življenja. Elektroencefalogram (EEG) je lahko sprva normalen. Prisotnost patogene mutacije SCN1A, ki jo ima 75 % bolnikov z Dravetinim sindromom, je v pomoč pri postavitvi diagnoze, zlasti pri neznačilnih oblikah Dravetinega sindroma *(16, 30)*. Vedeti je treba, da so lahko mutacije SCN1A prisotne tudi pri posameznikih, ki nimajo Dravetinega sindroma, saj so bile najdene pri bolnikih z VK, VK+ ter pri nekaterih drugih vrstah epilepsij. Dravetin sindrom je klinična diagnoza, ki jo je pri nekaterih bolnikih relativno lahko postaviti, pri mejnih oblikah sindroma (epilepsija z manj neugodnim potekom in majhen zaostanek v razvoju) pa zahteva precej kliničnih izkušenj *(30)*.

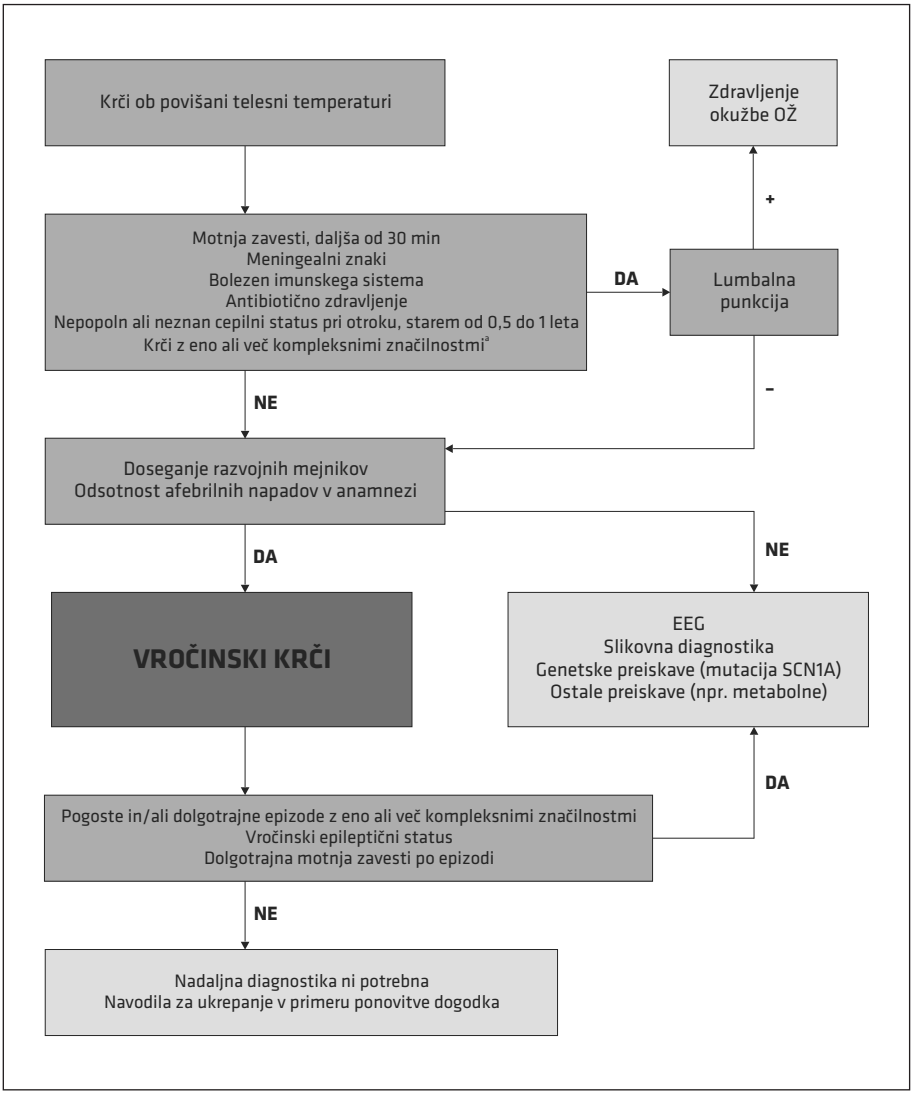
Poleg Dravetinega sindroma, ki predstavlja eno najtežjih vrst epilepsij, ki se začnejo z VK, so z VK lahko povezane še druge vrste genetskih epilepsij zgodnjega otroštva: sindrom Panayiotopoulos (VK se pojavljajo v 20 %), rolandična epilepsija s centrotemporalnimi trni (VK v 10–20 %) in sindrom otroških absenc (VK v 20 %) *(1)*.

Pri obravnavi otroka z VK je pomembno, da se z anamnezo in pregledom izključi morebitno pridruženo nevrološko patologijo. Otrok, ki zaostaja v razvoju in ne dosega starosti primernih gibalnih ali kognitivnih mejnikov oz. je v preteklosti imel epizode z nevrološko simptomatiko v afebrilnem stanju, potrebuje nadaljnjo diagnostično obravnavo ne glede na vrsto VK.

Preiskava z elektroencefalogramom

Največjo dilemo pri obravnavi VK predstavlja smiselnost uporabe EEG. V preteklosti se je že veliko raziskav ukvarjalo s tem vprašanjem, vendar jasen odgovor še ni znan. Če so mnenja glede obravnave bolnikov z enostavnimi VK enotna, je stanje

povsem drugačno v primeru kompleksnih VK, saj so si dokazi glede napovedne vrednosti patološkega EEG za razvoj epilepsije nasprotujoči. Nekateri avtorji so opisovali pomembno povezavo med patološkim EEG in kasnejšo epilepsijo, drugi pa so uporabnost metode v svojih raziskavah zavrnili zaradi nizke pozitivne napovedne vrednosti *(28, 31–35, 52)*. Trenutno se tudi smernice pri otrocih s kompleksnimi VK vedno bolj nagibajo v smer omejevanja rabe EEG. Določeni avtorji še vedno priporočajo uporabo EEG v primerih VK, ki imajo več kot eno kompleksno lastnost, saj naj bi bila ta



Slika 1. Priporočen diagnostični pristop k otroku s povišano telesno temperaturo in krči *(7, 24–29, 35, 37–43)*. OŽ – osrednje živčevje, EEG – elektroencefalogram, SCN1A – α1-podenota natrijevega napetostno odvisnega kanalčka (angl. *sodium voltage-gated channel alpha subunit 1*).

[a] Vsi otroci, mlajši od enega leta, in otroci, mlajši od 18 mesecev, ki so močno splošno prizadeti oz. otroci z anamnestičnimi podatki o razdražljivosti, neješčnosti in/ali zaspanosti.

skupina otrok bolj ogrožena za razvoj epilepsije v prihodnosti *(36)*.

Čas izvedbe preiskave EEG je pomemben dejavnik, saj je bilo dokazano, da ima kar tretjina bolnikov znotraj enega tedna po kompleksnih VK prisotne spremembe v EEG *(37, 38)*. Snemanje EEG v prvih 24 urah po dogodku se pogosto kaže z generaliziranim upočasnjenim ritmom, ki je v primeru vročinskega epileptičnega statusa prisoten še dlje, do enega tedna po dogodku *(7, 39)*.

Diagnoza epilepsije je vedno klinična, EEG pa nam je v pomoč pri potrditvi oz. opredelitvi vrste epilepsije. Normalen EEG ne ovrže diagnoze in patološki EEG je ne potrdi, če ni prisotne klinične slike epileptičnih napadov. EEG ima pri obravnavi otrok z VK torej omejeno diagnostično vrednost, ne glede na prevladujoči tip konvulzij. Uporaba EEG je smiselna v primeru pogostih in dolgotrajnih VK pri otrocih z zaostankom v razvoju ali znanimi pridruženimi afebrilnimi napadi *(26–28, 40)*. V teh primerih je EEG namenjen natančnejši opredelitvi morebitne že obstoječe epileptične aktivnosti *(23, 40)*.

Slikovna diagnostika

Smernice glede urgentne slikovne diagnostike pri obravnavi bolnikov z VK so poenotene, in sicer urgentno slikovno diagnostiko odsvetujejo *(8, 23, 24, 26, 27)*. V zadnjem času je bilo objavljenih več raziskav, ki so se ukvarjale s pomenom slikovne diagnostike pri skupini otrok z vročinskim epileptičnim statusom. Z raziskavo vročinskega epileptičnega statusa FEBSTAT (Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood), ki je potekala več let in je vključevala 226 otrok, starih od enega meseca do šestih let, z vročinskim epileptičnim statusom, so raziskovalci ugotovili, da obstaja povezava med vročinskim epileptičnim statusom in kasnejšim razvojem hipokampalne skleroze. MRI je nekaj dni po dogodku pri 10 % otrok pokazal znake akutne poškodbe hipokampusa, po enem letu pa je bila pri polovici teh otrok vidna hipokampalna skleroza ali zmanjšana prostornina hipokampusa. Tudi pri posameznikih, pri katerih je bil MRI v akutni fazi brez vidne patologije, je bilo po enem letu opaziti enostransko ali obojestransko zmanjšanje prostornine hipokampusa *(41)*. Takanashi in sodelavci so pri nekaterih otrocih z vročinskim epileptičnim statusom opisovali razvoj encefalopatije. V prvih dveh dneh je bil MRI pri teh bolnikih normalen, 3–9 dni po dogodku pa se je razvil subkortikalni edem bele možganovine, ki se je počasi razrešil 9–25 dni po dogodku, ostala pa je atrofija bele možganovine. Glede na rezultate teh raziskav bi bil MRI priporočljiva preiskava pri bolnikih z vročinskim epileptičnim statusom, ki imajo znotraj enega tedna po vročinskem statusu prisotno motnjo zavesti in/ali sekundarne napade *(42)*. MRI je priporočen tudi pri vseh bolnikih z razvojnim zaostankom in odstopanji v nevrološkem pregledu *(23, 26)*.

Obravnavo otroka z VK ob in po akutnem dogodku ponazarja slika 1.

ZDRAVLJENJE OTROKA Z VROČINSKIMI KRČI

Preventivna uporaba antipiretikov in protiepileptičnih zdravil pri otroku z vročinskimi krči

Številne raziskave so v preteklosti preiskovale učinkovitost preventivne uporabe antipiretikov ob znakih akutne okužbe pri otrocih z znanimi VK *(44–46)*. Vse so opisovale enako verjetnost za ponovitev VK v skupini otrok, ki so prejemali antipiretike, in skupini otrok, ki niso prejemali zdravil. Glede na ugotovitve teh raziskav trenutne smernice preventivno uporabo antipiretikov odsvetujejo, saj ti ne znižajo tveganja za ponovitev VK.

Preventivno zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili sicer lahko zmanjša verjetnost ponovitev VK, vendar neželeni učinki tovrstnega zdravljenja presegajo koristnost uporabe, zlasti ker uporaba protiepi-

leptičnih zdravil ne zmanjša tveganja za kasnejšo epilepsijo.

Pri enostavnih VK so smernice glede uporabe protiepileptičnih zdravil enotne in jo odsvetujejo *(2, 47)*. Tudi pri kompleksnih VK je večina strokovnjakov zadržana glede uporabe protiepileptičnih zdravil *(26, 50)*. Dve tretjini otrok z VK namreč nimata ponovnih epizod, zato bi bilo rutinsko preventivno zdravljenje nesmiselno *(48)*. Natsume in sodelavci so v svojih smernicah iz leta 2017 zapisali, da bi bila intermitentna uporaba diazepama ob vročinskih stanjih upravičena le pri otrocih s ponavljajočimi VK, predvsem ob pogostih epileptičnih statusih, medtem ko pri vseh drugih oblikah VK zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili zaradi neučinkovitosti in neželenih učinkov odsvetujejo *(24)*.

Zdravilo izbora pri otroku z vročinskimi krči

Zdravili izbora pri otrocih z vročinskimi krči sta rektalni diazepam (5 mg za otroke s telesno težo pod 13 kg in 10 mg za otroke s telesno težo nad 13 kg) ali bukalni midazolam (0,3 mg/kg za otroke s telesno težo pod 20 kg in 0,2 mg/kg za otroke s telesno težo nad 20 kg; največji dovoljeni enkratni odmerek je 10 mg). Nekatere raziskave so opisovale večji učinek rektalnega diazepama ob čim hitrejšem vnosu in priporočale pričetek prekinjanja napada po dveh minutah. V primeru neuspešnega prekinjanja napadov je potrebna vzpostavitev intravenske poti in zdravljenje po protokolu za epileptični status.

NAVODILA STARŠEM OTROK PO VROČINSKIH KRČIH

Ob zaključeni prvi obravnavi otroka z VK se je treba s starši pogovoriti in jim pojasniti naravo dogodka. Poudariti je treba, da v večini primerov VK niso nevarni in ne vplivajo na otrokovo zdravje in razvoj. V pediatričnih ambulantah in na spletnih straneh je dostopnih precej informacij, vendar je naloga zdravnika in medicinske sestre, da starše poučita o pravilnem vnosu zdravila za prekinitev napada *(48, 49, 51)*.

Staršem svetujemo, kako ravnati v primeru ponovnih epizod *(4, 26, 49, 50)*:

- Otroka med napadom zavarujte.
- Ne poskušajte ga omejevati ali mu česarkoli dajati v usta (v primeru uporabe bukalnega midazolama natančno sledite navodilu za uporabo, ki ste ga prejeli ob izdaji zdravila).
- Ko je napada konec, preverite dihalno pot in namestite otroka v bočni položaj.
- Otrok bo po napadu lahko zaspan še približno eno uro.
- V primeru, da napad traja dlje kot pet minut, pokličite nujno medicinsko pomoč.
- Otrokom, ki imajo ponavljajoče napade in predpisano zdravilo za prekinitev napadov, je treba dati zdravilo, če tonično-klonični krči ne prenehajo v dveh do treh minutah.

ZAKLJUČEK

VK so zaradi svoje pogostosti običajno deležni rutinske obravnave. Pojavnost kasnejše epilepsije pri otrocih z VK je nizka, poleg tega imajo otroci z VK večinoma normalen kognitivni razvoj. Kljub temu je pri vsakem otroku s povišano telesno temperaturo in nevrološko simptomatiko nujno izključevanje okužbe OŽ. Dodatna obravnava je smiselna pri otrocih, ki imajo pogoste, ponavljajoče se in dolgotrajne VK ter zaostanek v razvoju, saj so VK izjemoma lahko del epileptičnega sindroma.

LITERATURA

1. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey & Company Ltd; 2005. p. 159–69.
2. Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008; 121 (6): 1281–6.
3. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. Br Med J. 2007; 334 (7588): 307–11.
4. Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. BMJ. 2015; 351 (8): h4240.
5. Pokorn M, Jevšnik M, Petrovec M, et al. Respiratory and enteric virus detection in children: a prospective study comparing children with febrile seizures and healthy controls. J Child Neurol. 2017; 32 (1): 84–93.
6. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy: commission on epidemiology and prognosis. Epilepsia. 1993; 34 (4): 592–6.
7. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, et al. Recommendations for the management of »febrile seizures« ad hoc task force of LICE guidelines commission. Epilepsia. 2009; 50 (Suppl 1): 2–6.
8. Subcommittee on Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics. 2011; 127 (2): 389–94.
9. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. Brain Dev. 2010; 32 (1): 64–70.
10. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain. 1997; 120 (3): 479–90.
11. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. Epilepsy Res Suppl. 1991; 4: 119–28.
12. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. Pediatr Neurol. 2006; 35 (3): 165–72.
13. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. Rev Neurosci. 2014; 25 (1): 129–61.
14. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. Nat Genet. 2000; 24 (2): 343–5.
15. Scheffer IE. Does genotype determine phenotype? Sodium channel mutations in Dravet syndrome and GEFS+. Neurology. 2011; 76 (7): 588–9.
16. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. J Med Genet. 2009; 46 (3): 183–91.
17. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. Brain. 2007; 130 (3): 843–52.
18. Haerian BS, Baum L, Kwan P, et al. Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: a multicenter cohort study and meta-analysis. Mol Neurobiol. 2016; 53 (8): 5457–67.
19. Dibbens LM, Feng H-J, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. Hum Mol Genet. 2004; 13 (13): 1315–9.
20. Vestergaard M, Basso O, Brink Henriksen T, et al. Risk factors for febrile convulsions. Epidemiology. 2002; 13 (3): 282–7.
21. Bergant T. Vročinski krči. Slov Pediatr. 2009; 16 (1): 4–10.
22. Provisional Committee on Quality Improvement. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics. 1996; 97 (5): 769–72.
23. Chung S. Febrile seizures. Korean J Pediatr. 2014; 57 (9): 384–95.
24. Natsume J, Hamano S-I, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. 2016; 39 (1): 2–9.
25. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. Pediatrics. 2009; 123 (1): 6–12.
26. Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures – a systematic review. Disease-a-Month. 2017; 63 (1): 5–23.
27. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. J Child Neurol. 2013; 28 (6): 762–7.
28. Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, et al. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. Brain Dev. 2015; 37 (9): 868–73.

29. Dravet syndrome [Internet]. International League Against Epilepsy (ILAE) [citirano 2017 Jun 3]. Dosegljivo na: https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/dravet-overview.html
30. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia. 2011; 52 (Suppl 2): 3–9.
31. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. Epilepsy Behav. 2015; 52 (Pt A): 200–4.
32. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. Brain Dev. 2012; 34 (4): 302–7.
33. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, et al. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. Brain Dev. 2013; 35 (4): 307–11.
34. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. Epilepsy Res. 2013; 105 (1–2): 158–63.
35. Yücel O, Aka S, Yazicioglu L, et al. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. Pediatr Int. 2004; 46 (4): 463–7.
36. Pavlidou E, Tzitiridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. J Child Neurol. 2006; 21 (12): 1036–40.
37. Yamatogi Y, Ohtahara S. EEG in febrile convulsions. Am J EEG Technol. 1990; 30 (4): 267–80.
38. Camfield P, Camfield C, Gordon K, et al. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. Dev Med Child Neurol. 1994; 36 (10): 887–92.
39. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). Brain Dev. 2010; 32 (1): 37–41.
40. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. Epilepsia. 2000; 41 (1): 2–9.
41. Lewis DV., Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. Ann Neurol. 2014; 75 (2): 178–85.
42. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 2006; 66 (9): 1304–9.
43. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, et al. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8 (1): e55270.
44. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, et al. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. Eur J Pediatr. 1993; 152 (9): 747–9.
45. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, et al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr. 1995; 126 (6): 991–5.
46. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, et al. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. Pediatrics. 1998; 102 (5): E51.
47. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. Epilepsia 2015; 56 (8): 1185–97.
48. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. Epilepsia. 2013; 54 (12): 2101–7.
49. Vročinski krči [Internet]. Ustanova za otroško nevrologijo [citirano 2017 Aug 21]. Dosegljivo na: http://pednevro.pedkl.si/informacije/informacije-za-starse/vrocinski-krci/
50. Frelih J. Ovrednotenje različnih načinov preventivnega zdravljenja vročinskih krčev. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 1996.
51. Vročinski krči [Internet]. Zdravstveni dom Ajdovščina [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: https://www.zdajdovscina.si/system/files/VROČINSKI KRČI_1.pdf
52. Kavčič A, Rener Primec Z. Predictive value of epileptiform discharges for subsequent epilepsy after febrile seizures. J Child Neurol. 2018; 33 (12): 772–5.

Prispelo 25. 9. 2017

Juš Kšela[1]

Turbulenca srčne frekvence: mehanizmi nastanka, standardi izračunavanja in klinični pomen

Heart Rate Turbulence: Mechanism of Origin, Standard of Measurement and Clinical Implications

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: baroreceptorski refleks, avtonomno uravnavanje srca, prezgodnji prekatni utrip, neinvazivni napovedniki obolevnosti in umrljivosti

Turbulenca srčne frekvence je termin, ki označuje baroreceptorsko pogojen fiziološki dvofazni odgovor sinusnega vozla na padec tlaka, ki ga povzročijo prekatni prezgodnji utripi in se kaže kot začetna kratka pospešitev in nato postopna upočasnitev srčne frekvence neposredno po prezgodnjem utripu. V zadnjih letih se je turbulenca srčne frekvence izkazala za enega najboljših napovednih dejavnikov za umrljivost po miokardnem infarktu, za pojav malignih motenj ritma in za stopnjo napredovalosti srčnega popuščanja. Namen članka je predstaviti osnovne fiziološke mehanizme, ki so podlaga turbulence, opisati načine meritev in izračunavanje turbulence srčne frekvence ter predstaviti njeno klinično uporabnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: baroreceptor reflex, cardiac autonomic regulation, premature ventricular complex, noninvasive predictors of morbidity and mortality

Heart rate turbulence is a phrase characterizing a physiological biphasic response of the sinus node to ventricular premature contractions, which involves a short initial acceleration followed by a deceleration of the sinus rhythm due to the baroreceptor reflex. In recent years, heart rate turbulence has proven to be one of the best noninvasive predictors of mortality after myocardial infarction, the induction of malignant arrhythmias and of heart failure progression. The aim of the present article is to illuminate basic physiological mechanisms underlying heart rate turbulence, to summarize standards of measurements and to provide information about its clinical applicability.

[1] Izr. prof. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jus.ksela@kclj.si

UVOD

Čeprav sta avtomatičnost in ritmičnost intrinzični lastnosti srčnega vzpodbujevalnega tkiva, pa sta frekvenca utripov srca in krčljivost srčne mišičnine v glavnem pod kontrolo simpatične in parasimpatične veje avtonomnega živčevja *(1, 2)*. Preganglionarno simpatično nitje za oživčenje srca izhaja iz intermediolateralnega stebra enega ali dveh vratnih odsekov in zgornjih petih ali šestih prsnih odsekov hrbtenjače in tvori sinapse s postganglionarnim nitjem v paravetrebralno ležečih vratnih in prsnih živčnih vozlih. Postganglionarno nitje nato sledi poteku velikih žil in prodira v srčno mišico s koronarnimi arterijami in oživčuje sinuatrialni (SA) vozel in atrioventrikularni (AV) vozel, prevodno nitje srca ter mišičje obeh preddvorov in prekatov. Simpatik z aktivacijo receptorjev β_1 in β_2 povzroči fosforilacijo membranskih beljakovin in poveča prepustnost celične membrane za kalij, kalcij in natrij. Nasprotno pa preganglionarno parasimpatično srčno nitje izhaja iz *nucleus dorsalis nervi vagi* in *nucleus ambiguus* v podaljšani hrbtenjači in ob izstopu tvori vagalni živec. Sinaptični živčni vozli med preganglionarnim in postganglionarnim parasimpatičnim nitjem se nahajajo na epikardu in v srčni steni, postganglionarno nitje pa nato prodira do različnih srčnih struktur. Nitje desnega vagusa oživčuje predvsem SA-vozel, nitje levega vagusa pa predvsem AV-vozel. Zato stimulacija desnega vagusa zmanjša srčno frekvenco, stimulacija levega pa povzroči različne stopnje AV-bloka. Parasimpatik preko muskarinskih acetilholinskih receptorjev tipa M_2 poveča prepustnost celične membrane za kalij *(1, 3)*.

Srce je običajno pod toničnim vplivom obeh vej avtonomnega živčevja, ki za zagotavljanje homeostaze delujeta v glavnem antagonistično po principu recipročnosti, kar pomeni, da povišanje tonusa ene od vej spremlja hkratno enakomerno znižanje tonusa druge veje. V nekaterih primerih, kot so aktivacija perifernih kemoreceptorskih, okularnih in somatskih nociceptivnih refleksov, obrambnih mehanizmov, vzpodbujenih v osrednjem živčevju, odzivov na potapljanje in mehanizmov, ki se sprožijo ob strahu, pa lahko pride do hkratne simpatiko-vagalne koaktivacije, kar omogoča natančno uravnavanje končnega učinka kompenzatornega mehanizma. Pri zdravem odraslem človeku v mirovanju prevladuje aktivnost parasimpatičnega živčevja *(1–3)*.

Srčno frekvenco preko zmanjšanja ali večanja aktivnosti simpatične in parasimpatične veje avtonomnega živčevja uravnavajo centralni in periferni refleksni mehanizmi, kot so baroreceptorski, Bainbridgeev in kemoreceptorski refleks, refleksi preddvornih in prekatnih receptorjev, refleksi draženja visceralnih organov ter zanke, ki vključujejo kortikalne centre in hipotalamus. Pri zdravem, mladem človeku je tako frekvenca srca v mirovanju okoli 70 utripov/minuto in se med spanjem zniža za okoli 10–20 utripov/minuto. Med čustvenim stresom ali telesnim naporom frekvenca lahko naraste tudi do najvišje vrednosti (*najvišja frekvenca utripa v utripih/min = 220 – starost v letih*), pri dobro treniranih športnikih pa lahko v mirovanju znaša le okoli 50 utripov na minuto *(1–3)*.

Vrsta obolenj srca in žilja poruši normalno simpatično-parasimpatično ravnovesje *(2, 4–9)*. Zadnje desetletje raziskav na področju teh bolezni je minilo v znamenju prizadevanj za razpoznavo in določitev kazalcev avtonomnega uravnavanja, s pomočjo katerih bi lahko natančneje opredelili stopnjo obolenj ali pa jih celo uporabili kot napovedne dejavnike za pojav najresnejših zapletov teh bolezni, kot so nenadna srčna smrt, miokardni infarkt ali motnje srčnega ritma.

Avtonomno uravnavanje srca je možno opisati z vrsto kazalcev *(2, 4, 10)*. Dosedanje raziskave so simpatiko-vagalno uravnavanje najpogosteje opisovale z analizo variabilnosti srčne frekvence (angl. *heart rate variability*, HRV), v zadnjih letih pa se vse bolj uveljavlja nova metoda – turbulenca

srčne frekvence (angl. *heart rate turbulence*, HRT) *(2, 10–14)*.

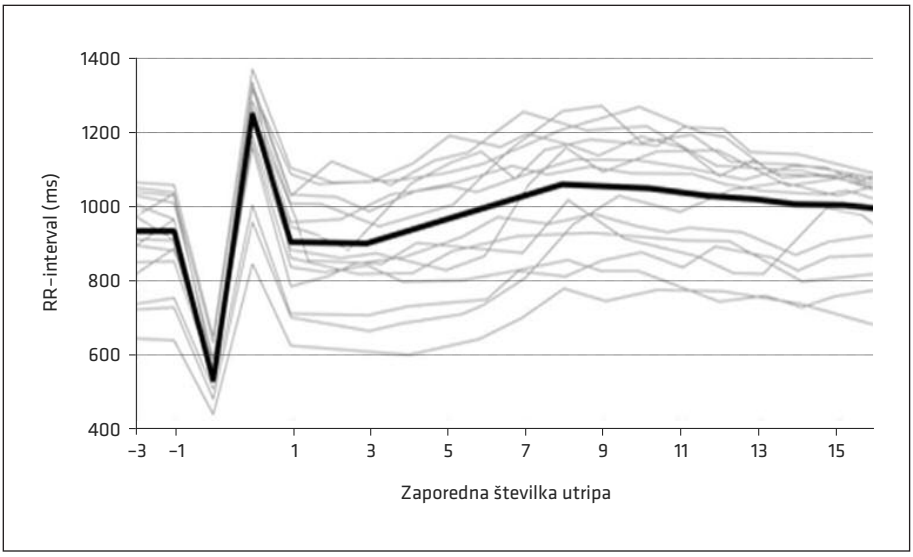
TURBULENCA SRČNE FREKVENCE

HRT opisuje kratkotrajna nihanja srčne frekvence po prezgodnjih prekatnih utripih (angl. *ventricular premature complexes*, VPC) *(10, 14)*.

Pri zdravem človeku v sinusnem ritmu je po VPC mogoče opazovati značilno spreminjanje NN-intervalov, pri čemer je NN-interval definiran kot interval med dvema zaporednima R-zobcema sinusnega QRS-kompleksa (za razliko od RR-intervala, ki je interval med dvema zaporednima zobcema R vsakega QRS-kompleksa) *(10, 13, 14)*. V prvih treh do štirih utripih po VPC se dolžina NN-intervalov krajša (srčna frekvenca narašča), nato pa začne ponovno naraščati (srčna frekvenca začne padati). Po principu negativne povratne zveze naraščanje dolžine NN-intervalov sprva preseže izhodiščne vrednosti in se nato povrne na vrednosti pred motnjo. Učinek VPC izzveni v desetih do petnajstih sinusnih utripih, zato je fiziološki pojav HRT mogoče opazovati samo po VPC, ki mu sledi vsaj petnajst NN-intervalov. Če na abscisno os nanesemo število utripov, na ordinatno pa dolžino RR-intervalov, lahko za vsak VPC in za naslednje NN-intervale narišemo t. i. tahogram, kot ga prikazuje slika 1.

Za verodostojne in primerljive izračune HRT morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji *(10, 13, 14)*:

- HRT ne moremo izračunavati pri posameznikih, ki nimajo VPC v EKG zapisu ali imajo katerikoli nesinusni ritem oz. ritem, ki ga ustvarja srčni spodbujevalnik,
- motnja v EKG-zapisu mora biti pravi VPC in ne artefakt ali napačno opredeljen QRS-kompleks ali del QRS-kompleksa,
- pet utripov pred in petnajst utripov po VPC mora izvirati iz sinusnega vozla, EKG-posnetek takšnega izseka ne sme vsebovati drugih aritmičnih dogodkov ali artefaktov,
- dolžina RR-intervala med zadnjim sinusnim utripom in VPC mora biti vsaj 20 % krajša kot predhodni NN-interval in
- kompenzatorna pavza mora biti vsaj 20 % daljša kot zadnji NN-interval pred VPC.



Slika 1. Tahogram: sive črte predstavljajo tahograme za posamezne prezgodnje prekatne utripe in naslednje NN-intervale, črna črta predstavlja povprečenje tahogramov *(18)*.

- HRT določata dva kazalca, začetek turbulence (angl. *turbulence onset*, TO) in naklon turbulence (angl. *turbulence slope*, TS) (slika 2).

TO ocenjuje relativno spremembo NN-intervalov po kompenzatorni pavzi in označuje začetek naraščanja srčne frekvence po VPC. TO izračunamo po enačbi 1:

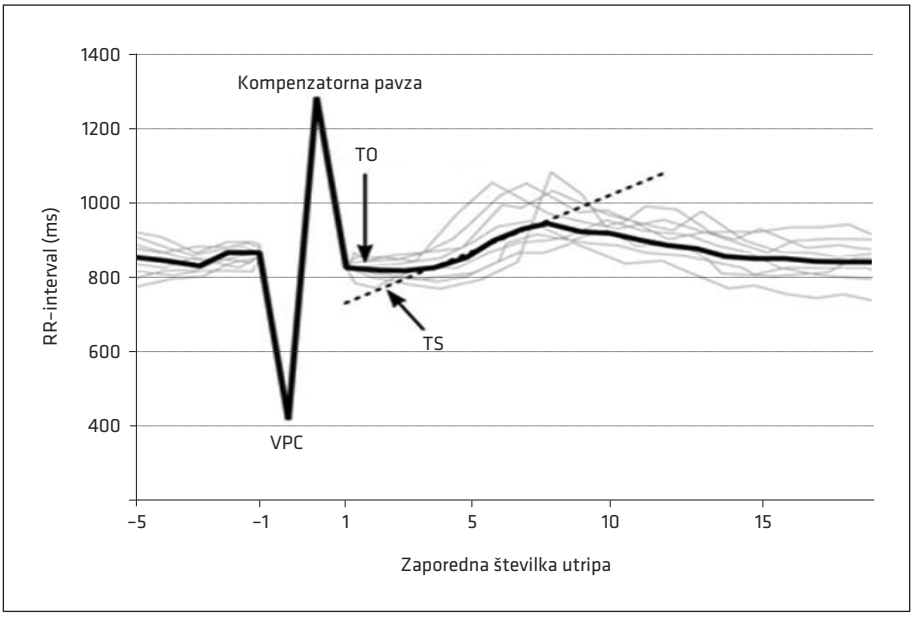
$$TO = \frac{(NN_1 + NN_2) - (NN_{-2} + NN_{-1})}{(NN_{-2} + NN_{-1})} \times 100 \qquad (1),$$

pri čemer je NN_i i-ti NN-interval po kompenzatorni pavzi po VPC (i > 0) oz. pred VPC (i < 0) (npr. NN_{-2} je predzadnji NN-interval pred VPC, NN_5 pa peti NN-interval po kompenzatorni pavzi po VPC).

TS predstavlja največji naklon premice, ki povezuje 5 zaporednih NN-intervalov po VPC, torej kaže največjo stopnjo upočasnjevanja srčne frekvence.

Dolžina NN-intervalov po VPC ne odseva zgolj HRT, temveč tudi druge fiziološke mehanizme in od VPC oz. HRT neodvisne fenomene, kot sta sinusna respiratorna aritmija ali normalna variabilnost srčnega ritma *(10, 13–15)*. Da bi zmanjšali vpliv omenjenih pojavov, je treba kazalca TO in TS izračunati za vsak VPC posebej in nato njune vrednosti povprečiti, kar imenujemo povprečenje tahogramov (slika 1). Takšno povprečenje izboljša razmerje med signalom in šumom predvsem zaradi naključnosti fizioloških aritmij in drugih motenj, ki jih ob takšnem izračunavanju izključimo. Za pravilno izračunavanje HRT je treba povprečiti tahograme vsaj petih VPC *(10, 13–15)*.

Hiter pričetek naraščanja srčne frekvence po VPC in kasnejše hitro upočasnjevanje frekvence kaže na zdrav odziv srca. Zdravi ljudje imajo vrednosti TO < 0 % in TS > 2,5 ms/utrip, medtem ko vrednosti



Slika 2. Kazalca turbulence srčne frekvence na tahogramu. Začetek turbulence označuje začetek naraščanja srčne frekvence po prezgodnjem prekatnem utripu, naklon turbulence predstavlja največji naklon premice, ki povezuje pet zaporednih NN-intervalov po prezgodnjem prekatnem utripu *(13)*. TO– začetek turbulence (angl. *turbulence onset*), TS – naklon turbulence (angl. *turbulence slope*), VPC – prezgodnji prekatni utrip (angl. *ventricular premature complex*).

TO ≥ 0 % in TS ≤ 2,5 ms/utrip veljajo za patološke *(10, 13–17)*.

MEHANIZEM TURBULENCE SRČNE FREKVENCE

Natančen preplet različnih fizioloških mehanizmov, ki uravnavajo HRT, ni dokončno pojasnjen. Raziskave zadnjih let vse bolj jasno kažejo, da je HRT v največji meri odraz baroreceptorske občutljivosti na padec arterijskega tlaka, ki spremlja VPC in kompenzatorno pavzo *(10, 13, 14, 18)*. Spremembe arterijskega krvnega tlaka po VPC namreč pri večini ljudi sovpadajo s spremembami dolžine NN-intervalov, ki jih opazujemo pri HRT. VPC zaradi zmanjšanega polnitvenega volumna krvi in zaradi nepravilne oz. manj učinkovite kontrakcije povzroči padec sistolnega arterijskega tlaka. Sistolni tlak, ki ga ustvari utrip, ki sledi kompenzatorni pavzi, se zelo razlikuje in ni nujno višji kot izhodiščni tlak pred motnjo, odvisen pa je predvsem od padca diastolnega tlaka v času kompenzatorne pavze. Kadar baroreceptorski refleks deluje normalno, padec arterijskega tlaka po VPC povzroči takojšnje zmanjšanje vagalnega tonusa in nekoliko kasneje še povečanje simpatičnega tonusa, oboje pa pripelje do zvišanja srčne frekvence (TO). Nato povišan arterijski tlak, ki je posledica utripov po kompenzatorni pavzi, povzroči ponovni dvig tonusa vagusa in zmanjšanje simpatične modulacije, kar pripelje do upočasnjevanja srčne frekvence (TS).

Čeprav baroreceptorsko občutljivost uravnavata obe veji avtonomnega živčevja, je HRT v glavnem pod vplivom vagalne aktivnosti *(4, 14, 19–21)*. Ob uporabi atropina ali kombinaciji atropina in esmolola fenomen HRT izgine, medtem ko uporaba zgolj esmolola ni pokazala vpliva blokade adrenergičnih receptorjev β na HRT *(4, 14)*. Točni razlogi, zakaj β-blokatorji nimajo vpliva na TO, niso popolnoma pojasnjeni, eden od glavnih vzrokov pa najbrž tiči v različnih časovnih okvirih, v katerih se dogaja »vključevanje in izključevanje« parasimpatične in simpatične veje avtonomnega živčevja *(1, 2, 14, 18)*. Izklop vagalne aktivnosti je veliko hitrejši kot vklop simpatične, saj se G-beljakovine muskarinskih receptorjev vežejo na kalijeve kanalčke neposredno, brez sekundarnega prenašalca, hkrati pa tudi acetilholinesteraza v sinapsah izredno hitro razgradi acetilholin. Zato od stimulacije vagusa do padca srčne frekvence preteče zgolj okoli 150 ms. Nasprotno pa na simpatični strani, od aktivacije simpatikusa do naraščanja srčne frekvence, preteče 500–600 ms, saj je za delovanje noradrenalina potreben sekundarni prenašalec, poleg tega pa je tudi ponovni privzem noradrenalina v sinapsi relativno počasen proces. Ti mehanizmi so najverjetneje odločilni, da je kazalec TO bolj pod vagalnim kot simpatičnim vplivom. Dosedanje raziskave nakazujejo, da je tudi kazalec TS izključno pod vplivom vagalne aktivnosti, kar je ob zgoraj opisanih mehanizmih morda celo bolj razumljivo, saj gre v bistvu za odsev ponovne hitre aktivacije parasimpatične veje po naraslem arterijskem tlaku, ki povsem prevlada nad simpatično modulacijo *(4, 14, 18)*.

PREDDVORNA TURBULENCA SRČNE FREKVENCE

HRT je bila prvič opisana kot fiziološki pojav, ki sledi VPC, novejše raziskave pa kažejo, da je podobno kratkotrajno spreminjanje srčne frekvence mogoče opazovati tudi po prezgodnjem preddvornem utripu (angl. *atrial premature complex*, APC) *(14, 18, 22–24)*. APC izzovejo HRT v manjši meri kot VPC: spremenjen je začetek naraščanja srčne frekvence (TO), zmanjšana pa je tudi hitrost upočasnjevanja frekvence (TS), kar bi lahko bila posledica manjšega padca tlaka po APC, ki mu sledi učinkovit prekatni utrip. Medtem ko je po VPC mogoče opazovati dobro korelacijo med TO in TS ter baroreceptorsko občutljivostjo, pa takšne korelacije po APC niso uspeli dokazati, kar kaže na prisotnost alternativnega

mehanizma, ki je odgovoren za preddvorno turbulenco srčne frekvence *(22–24)*.

INDUCIRANA TURBULENCA SRČNE FREKVENCE

V odsotnosti spontanih VPC se lahko HRT izračunava tudi iz vzpodbujenih VPC. V elektrofizioloških raziskavah in pri bolnikih z vstavljenim defibrilatorjem so s pojavom vzpodbujenih VPC opazovali t. i. inducirano turbulenco srčne frekvence (angl. *induced heart rate turbulence*, iHRT) (*14, 18, 22*). Vrednosti, ki so jih dobili pri iHRT, so bile enake vrednostim HRT po spontanih VPC. Prav tako se je izkazalo, da različna postavitev elektrod oz. različna mesta izzivanja VPC na srcu ne vplivajo na parametre iHRT *(22)*.

TURBULENCA SRČNE FREKVENCE IN OBOLENJA SRCA IN ŽILJA

Avtonomno uravnavanje srca je zagotovo prizadeto pri koronarni bolezni, srčnem popuščanju, nadprekatnih in prekatnih aritmijah, diabetični nevropatiji ter po miokardnem infarktu, po operacijah na odprtem srcu in po transplantaciji srca *(2, 5–9, 12, 14, 25, 26)*. Mehanizmi sprememb avtonomnega uravnavanja so kompleksni in najbolje raziskani pri bolnikih z (ne)stabilno angino pektoris, srčnim popuščanjem, perzistentno in permanentno atrijsko fibrilacijo ter po miokardnem infarktu in po operacijah na mirujočem srcu.

Srčna ishemija vpliva na intrinzične srčne nevrone in na srčne senzorne nevrite nodoznih ter dorzalnih nevronov živčnih vozlov bodisi direktno s kopičenjem prostih kisikovih radikalov, presnovkov adenozina in hipoksijo bodisi indirektno z vplivom na osrednje srčne nevrone, ki nadalje spremenijo prevajanje po eferentnih preganglijskih nevronih *(27)*. Koronarna bolezen zato zniža kazalce avtonomnega uravnavanja, stopnja njihovega znižanja pa sovpada s koronarografsko dokazano stopnjo prizadetosti koronarnega žilja *(9)*.

Čeprav ob miokardnem infarktu živčno nitje srca zaradi dobre dodatne prekrvljenosti z zunajsrčnimi arterijami ohrani sposobnost prevajanja, pa zmanjšan dotok krvi v srčno mišico praktično takoj prizadene refleksne odgovore srca in spremeni simpatiko-vagalno ravnovesje *(1, 9, 27, 28)*. Netransmuralna ishemija v nekaj minutah zavre vagalne vazopresorne reflekse in ohrani simpatične, transmuralna ishemija pa zavre simpatični epikardialni refleks *(28)*. Dolgotrajnejša ishemija povzroča bodisi delno bodisi popolno simpatično in parasimpatično denervacijo prizadetega dela srca. Že v zgodnjem poinfarktnem obdobju lahko zaradi diskinetičnih ali akinetičnih področij spremenjena geometrija krčljivosti srca izzove aktivacijo mehanoreceptorjev in kemoreceptorjev v levem prekatu, kar vodi v aktivacijo aferentnih simpatičnih vlaken, ta pa pripelje do večje eferentne simpatične in hkratne znižane parasimpatične aktivnosti. V kasnejšem obdobju prihaja v poinfarktno spremenjeni srčni mišici do obnove živčnega nitja s simpatično predominanco, kar vodi v stanje simpatične hiperinervacije, ki še dodatno ruši simpatiko-vagalno ravnovesje *(3, 9, 27, 28)*.

Ishemično povzročene spremembe prevajanja eferentnih nevronov lahko vodijo v krče koronarnega žilja, tako povzročena dodatna ishemija pa lahko povzroča izgubo kontraktilne sposobnosti miocitov, ki vodi v razvoj srčne odpovedi *(27)*.

Kazalci HRT so statistično značilno spremenjeni v primerih akutne ishemije miokarda, kot so nestabilna angina pektoris ali akutna faza miokardnega infarkta, in se začnejo vsaj delno popravljati praktično takoj po vzpostavitvi normalnega pretoka skozi koronarno žilje *(4, 14, 18)*. Odsotnost vsaj delnega popravljanja HRT po perkutani koronarni intervenciji (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) je znak nepopolne ponovne vaskularizacije in kaže na vztrajanje ishemije miokarda in podaljšano prizadetost baroreceptorksega odziva.

Raziskave kažejo, da imajo bolniki, pri katerih se HRT po PCI ne popravlja, statistično značilno slabše preživetje kot tisti, pri katerih pride do popravljanja kazalcev HRT. Kasnejše ponovno slabšanje kazalcev HRT po PCI je lahko prvi pokazatelj ponovne stenoze na mestu stentiranja žile *(4, 14)*.

Kazalci HRT so značilno spremenjeni pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo in v daljšem časovnem obdobju po miokardnem infarktu, spremembe pa so neodvisne od drugih dejavnikov tveganja, kot sta zmanjšan iztisni delež levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ali starost *(14)*. HRT se je pokazala kot zelo dober, neodvisni napovedni dejavnik za nenadno srčno smrt po miokardnem infarktu in je neodvisna od stopnje znižanja LVEF, od prizadetosti kazalcev HRV in sočasnih motenj srčnega ritma. Bolniki, ki imajo po miokardnem infarktu močno spremenjene vrednosti HRT, imajo 4,4- do 11,2-krat višjo dveletno umrljivost kot tisti bolniki, ki se jim po infarktu vrednosti HRT vsaj delno popravijo. Približno enako tveganje za umrljivost po miokardnem infarktu imajo tudi bolniki z znižanim LVEF, kar postavlja kazalce HRT ob bok najmočnejšim klinično uveljavljenim napovednim dejavnikom za umrljivost po miokardnem infarktu. Močno spremenjene vrednosti HRT in sočasna prizadetost vala T 10–14 tednov po miokarnem infarktu so slab napovedni dejavnik in napovedujejo večjo verjetnost za srčni zastoj ali srčno smrt in za smrt iz kateregakoli vzroka *(4, 14, 18)*.

HRT je močno prizadeta tudi pri srčnem popuščanju, spremembe kazalcev HRT pa dobro sovpadajo z napredovalostjo srčne odpovedi *(4, 14, 18, 29)*. Spremembe kazalca TS so dober napovedni dejavnik za dekompenzacijo pri ishemični in neishemični kardiomiopatiji in dober napovedni dejavnik za nenadno srčno smrt in za skupno umrljivost pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo *(4, 14, 18, 29, 30)*.

HRT je znižana pri bolnikih s prolapsom mitralne zaklopke pri simptomatskih bolnikih z mitralno stenozo in lahko služi kot napovedni dejavnik za umrljivost pri asimptomatskih in simptomatskih bolnikih s hudo aortno stenozo *(4, 14, 31)*.

HRT se spreminja tudi po operacijah na odprtem srcu. Tako denimo operacija aortokoronarnih obvodov na mirujočem ali delujočem srcu poslabša kazalce HRT za več mesecev, kazalec TS pa ostane statistično pomembno znižan še eno leto po posegu *(32)*. Nasprotno pa je HRT izničena vsaj eno leto po presaditvi srca, saj gre za popolno denervacijo srca, ki je posledica prekinitve eferentnih nevronov, do česar pride ob prekinitvi obeh votlih ven, aorte, pljučne arterije in levega preddvora ob eksplantaciji srca. Zato je HRT pri teh bolnikih vsaj v prvem letu po posegu nenapovedna *(14)*.

Kazalci turbulence so prizadeti tudi pri nekaterih drugih obolenjih, kot sta npr. sladkorna bolezen ali Chagasova bolezen. Sladkorna bolezen, neodvisno od sočasne prisotnosti diabetične nevropatije, statistično značilno prizadene kazalce HRT, znižana turbulenca pa je močan dejavnik tveganja za zaplete pri diabetikih, ki so preboleli miokardni infarkt (*14*).

ZAKLJUČEK

Od leta 1999, ko so Schmidt in sodelavci prvič poročali o klinično uporabni vrednosti HRT, pa do danes se je HRT uveljavila kot perspektivna nova metoda ocenjevanja baroreceptorskega odziva in avtonomnega uravnavanja srca. Prednosti analize HRT so predvsem v njeni neinvazivnosti, enostavnosti izračunavanja in ponovljivosti *(4, 10, 14, 18)*. V današnjem času, ko večina bolnikov z obolenji srca in žilja prejema blokatorje adrenergičnih receptorjev β, so nadvse pomembne tudi ugotovitve dosedanjih raziskav, ki kažejo, da je napovedna vrednost kazalcev HRT neodvisna od zdravljenja s temi zdravili, kar pa ne velja tudi za analizo HRV, ki danes še vedno velja za zlati standard ocene avtonomnega uravnavanja srca. Poleg tega so lahko kazalci

HRV v primeru pogostih VPC lažno spremenjeni, zaradi česar nekateri raziskovalci menijo, da je HRT boljši pokazatelj simpatiko-vagalnega ravnovesja in boljši napovedni dejavnik za neželene dogodke pri obolenjih srca in žilja kot HRV *(4, 5, 14)*.

Seveda pa ima tudi analiza HRT nekatere pomanjkljivosti. Za izračunavanje kazalcev turbulence morajo imeti bolniki v svojem EKG-zapisu prisotno dovolj veliko število VPC, zaradi česar je treba opraviti Holterski posnetek. Holterski posnetki so v primerjavi s kratkimi, nekaj minutnimi EKG-posnetki, ki zadostujejo za druge analize avtonomnega uravnavanja srca, manj prijazni do bolnikov, zamudnejši in dražji ter s tem manj uporabni v kliničnem in raziskovalnem delu *(14)*. Če preiskovanci v Holterskem posnetku nimajo dovolj VPC, velja, da imajo normalno HRT. V posebni skupini bolnikov, ki imajo vstavljen vsadni kardioverter defibrilator ali pri katerih opravljamo interventni diagnostično-terapevtski poseg, lahko vzpodbudimo VPC in izračunamo iHRT, vendar pa je podatkov o klinični uporabnosti induciranih kazalcev zelo malo *(14, 18, 22)*. Poleg tega raziskave kažejo, da HRT izgubi svojo napovedno vrednost za pojav neželenih dogodkov pri poinfarktnih bolnikih, ki so starejši od 80 oz. 85 let *(4, 14)*. Izguba napovedne vrednosti turbulence v visoki starosti je po vsej verjetnosti posledica fiziološkega upada baroreceptorskega odgovora, do katerega pride s staranjem organizma *(1, 14)*.

Zaključimo lahko torej z ugotovitvijo, da je HRT pokazatelj zdravega odziva baroreceptroskega refleksa, znižana ali izničena turbulenca pa statistično značilno zviša tveganje za srčni zastoj in umrljivost, in sicer ne zgolj pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali po miokardnem infarktu, ampak tudi po operacijah na srcu in v primeru nekardialnih bolezni, kot sta sladkorna in Chagasova bolezen. Kazalca TO in TS sta neodvisno eden od drugega močna neodvisna napovedna dejavnika, v kombinaciji pa imata enako napovedno moč kot konvencionalni, klinično najpogosteje uporabljeni dejavniki tveganja, kot je npr. znižan LVEF. Kljub številnim dokazom o napovedni moči HRT pa na velike randomizirane raziskave zaenkrat še čakamo. Zelo verjetno je, da bodo te raziskave kazalce HRT dokončno postavile ob bok konvencionalnim napovednim dejavnikom tudi v vsakodnevni klinični praksi.

LITERATURA

1. Berne RM, Levy MN. Regulation of the heartbeat. In: Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 81–112.
2. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Circulation. 1996; 93 (5): 1043–65.
3. Chen PS, Chen LS, Cao JM, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. Cardiovasc Res. 2001; 50 (2): 409–16.
4. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. Prog Cardiovasc Dis. 2013; 56 (2): 160–71.
5. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. Prog Cardiovasc Dis. 2013; 56 (2): 153–9.
6. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. Auton Neurosci. 2001; 90 (1–2): 95–101.
7. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. Am J Cardiol. 2006; 98 (12): 1635–40.
8. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relations to angiographic severity. Circulation. 1990; 81 (4): 1217–24.
9. Manfrini O, Pizzi C, Viecca M, et al. Abnormalities of cardiac autonomic nervous activity correlate with expansive coronary artery remodeling. Atherosclerosis. 2008; 197 (1): 183–9.
10. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999; 353 (9162): 1390–6.
11. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurements of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. J Electrocardiol. 2003; 36 (Suppl 1): 95–9.
12. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99 (1): 2466–72.
13. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. J Electrocardiol. 2003; 36 (Suppl 1): 89–93.
14. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008; 52 (17):1353–65.
15. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. J Electrocardiol. 2004; 37 (4): 297–303.
16. Schwab JO, Eichner G, Balta O, et al. Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers. Hellenic J Cardiol. 2005; 46 (1): 31–4.
17. Grimm W, Sharkova J, Christ M, et al. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003; 8 (2): 127–31.
18. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. Heart Rhythm. 2004; 1 (6): 732–8.
19. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. Heart Rhythm. 2007; 4 (3): 284–9.
20. Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Circulation. 2003; 108 (8): 958–64.
21. Voss A, Baier V, Schumann A, et al. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Physiol. 2002; 538 (Pt 1): 271–8.
22. Schwab JO, Shlevkov N, Grunwald K, et al. Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. Basic Res Cardiol. 2004; 99 (1): 56–60.
23. Vikman S, Lindgren K, Mäkikallio TH, et al. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2005; 45 (2): 278–84.
24. Savelieva I, Wichterle D, Ghuran A, et al. Heart rate turbulence can be detected after atrial premature beat. J Am Coll Cardiol. 2002; 39 (Suppl 1): 100.
25. Ortak J, Weitz G, Wiegand UK, et al. Changes in the heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol. 2005; 28 (Suppl 1): 227–32.

26. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, et al. Assesment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. Heart Surg Forum. 2009; 12 (1): E10–E6.
27. Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. Cardiovasc Res. 1999; 41 (1): 41–54.
28. Zipes DP. Mechanisms of clinical arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003; 14 (8): 902–12.
29. Yin DC, Wang ZJ, Guo Sc, et al. Prognistic significance of heart rate turbulence parameters in patients with chronic heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 50.
30. Iwasa A, Hwa M, Hassankhani A, et al. Abnormal heart rate turbulence predicts the initiation of ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 2005; 28 (11): 1189–97.
31. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Severe autonomic failure as a predictor of mortality in aortic valve stenosis. Int J Cardiol. 2014; 176 (3): 782–7.
32. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. Am J Cardiol. 2004; 94 (2): 186–9.

Prispelo 9. 1. 2020

Armand Dominik Škapin[1], Jurij Janež[2]

Odpornost na rokuronij pri pacientki s propionsko acidemijo – predstavitev primera in pregled literature

Resistance to Rocuronium in a Propionic Acidemia Patient – Case Report and Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: propionska acidemija, nedepolarizirajoči mišični relaksanti, rokuronij, vnetje slepiča, anestezija, kirurgija

Propionska acidemija je redka presnovna bolezen, ki jo povzroča pomanjkanje mitohondrijskega encima propionil-koencim A karboksilaze. Ta encim katalizira razgradnjo številnih aminokislin, maščobnih kislin z lihim številom C-atomov in stranskih verig holesterola. Bolezen lahko prizadene različne organske sisteme, klinično pa se najpogosteje izrazi s presnovno ketoacidozo, zvišano koncentracijo amonijaka in laktata v krvi, nevrološko disfunkcijo in zaostankom v razvoju. Ključnega pomena pri zdravljenju propionske acidemije oz. pri preprečevanju akutnih poslabšanj sta nizkobeljakovinska dieta in izogibanje dejavnikom, ki povečujejo hitrost katabolič nih procesov, kataliziranih z manjkajočim encimom. V članku je predstavljen neobičajen primer bolnice s propionsko acidemijo, ki je bila med operacijo vnetega slepiča odporna na nedepolarizirajoč mišični relaksant (rokuronij). V literaturi so že poročali o več primerih odpornosti na rokuronij in kot vzrok navajali različna patološka stanja ali zdravila, vendar pa taka odpornost še ni bila opisana v povezavi s propionsko acidemijo. Pri predstavljeni bolnici je bila odpornost na rokuronij verjetno posledica vzporednega delovanja več potencialnih etioloških dejavnikov; to so okužba, uporaba natrijevega valproata in okvara zgornjega motoričnega nevrona kot posledica kronično napredovale propionske acidemije.

ABSTRACT

KEY WORDS: propionic academia, non-depolarizing muscle relaxants, rocuronium, appendicitis, anesthesia, surgery

Propionic acidemia is a rare metabolic disorder caused by a deficiency of the mitochondrial enzyme, propionyl coenzyme A carboxylase. This enzyme catalyzes the breakdown of several amino acids, odd-chain fatty acids and the side chains of cholesterol. Propionic acidemia can affect multiple organ systems and usually presents with metabolic ketoacidosis,

[1] Armand Dominik Škapin, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; armand.skapin@gmail.com

[2] Doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

hyperammonemia, hyperlactatemia, neurological dysfunction and developmental delay. The basic principles of treatment and prevention of acute exacerbations are protein restricted diet and avoidance of factors that potentiate catabolic pathways, catalyzed by the missing enzyme. In the following article, we present an unusual case of a female patient with propionic acidemia who was resistant to a non-depolarizing muscle relaxant (rocuronium) during an appendectomy for an acute appendicitis. In literature, other authors have already reported some cases of resistance to rocuronium in association with various pathologic conditions or medications. However, such resistance has not yet been described in the context of propionic acidemia. Rocuronium resistance in the presented patient was probably the result of multiple potential etiologic factors summed together. Namely infection, the use of valproic acid, and upper motor neuron damage as a consequence of chronically progressed propionic acidemia.

UVOD

Propionska acidemija je dedna avtosomno recesivna bolezen, ki jo povzroča pomanjkanje mitohondrijskega encima propionil-CoA karboksilaze (angl. *propionyl coenzyme A carboxylase*, PCC). Pomanjkanje te privede do kopičenja različnih strupenih presnovkov, med drugim tudi propanojske kisline (angl. *propionic acid*) *(1)*. Najpogosteje se izrazi s presnovno acidozo, zvišano koncentracijo amonijaka v krvi, podhranjenostjo, letargijo, bruhanjem, osteoporozo, nevrološko disfunkcijo, supresijo kostnega mozga, razvojnim zaostankom in kardiomiopatijo *(2)*. Skupna svetovna prevalenca je ocenjena na 1/100.000 otrok, v določenih populacijah pa je pojavnost bistveno večja (npr. v Savdski Arabiji) *(3)*. Bolnike s propionsko acidemijo, ki potrebujejo splošno anestezijo, moramo obravnavati v skladu s posebnim predoperativnim načrtom *(4)*. Bolniki tako predstavljajo svojevrsten izziv za celotno kirurško ekipo, zlasti za anesteziologe. Priporočljivo je, da se vsi nenujni posegi pri njih izvajajo v terciarnih ustanovah z dostopom do multidisciplinarne ekipe in oddelka za intenzivno terapijo. V strokovni literaturi je objavljenih le nekaj prispevkov o propionski acidemiji, še manj pa o urgentnih operacijah pri bolnikih s to boleznijo. V prispevku predstavljamo primer 18-letne bolnice s propionsko acidemijo, ki je potrebovala urgentno operacijo zaradi akutnega vnetja slepiča in je bila med operacijo odporna na nedepolarizirajoči mišični relaksant (rokuronij).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Bolnica z diagnosticirano propionsko acidemijo in epilepsijo je bila napotena na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zaradi akutnega vnetja slepiča, ki je bil predhodno potrjen z UZ trebuha. Bolnica je zaostajala v razvoju, imela pa je tudi hipotirozo. V preteklosti je bila operirana le pri vstavitvi gastrostome, narejene za lažje hranjenje in lažji vnos zdravil. V redni terapiji je prejemala L-karnitin, natrijev benzoat, metronidazol (po shemi: 2 tedna prejema, nato 3 tedne premora), natrijev valproat, levotiroksin in pantoprazol. Predpisano je imela tudi nizkobeljakovinsko dieto z dodatkom nepropionskih aminokislin in koencimom Q10.

Ob prihodu v bolnišnico sta bili njeni glavni težavi krčevite bolečine v desnem spodnjem delu trebuha in bruhanje. Najprej je bila sprejeta na Pediatrično kliniko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer so jo zdravili konzervativno. Na dan sprejema je opravila CT-slikanje trebuha, ki ni pokazalo nobenih patoloških sprememb (premer slepiča je znašal 7 mm). Naslednji

dan se je klinična slika poslabšala, prišlo je do pomembnega zvišanja vrednosti C-reaktivnega proteina in levkocitov. Zato je bil opravljen urgentni UZ trebuha, ki je pokazal vnetje slepiča. Za nadaljnjo obravnavo so jo premestili na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo.

Pred prihodom v operacijsko dvorano je bolnica prejela bolus L-karnitina. V operacijski dvorani je dobila iv. perioperativno antibiotično profilakso, med celotno operacijo pa je prejemala 15-odstotno raztopino glukoze z majhno količino dodanega inzulina. Intubacija je bila otežena, a sčasoma je bila bolnica endotrahealno intubirana. Indukcija anestezije je bila izvedena s sevofluranom, propofolom in sufentanilom. Za mišično sprostitev je anesteziolog uporabil rokuronij (skupno 70 mg; 30 mg na začetku in 40 mg v manjših odmerkih med operacijo). Ostala uporabljena anestetična zdravila so bila: midazolam, sugamadeks, metamizolat in droperidol.

Med operacijo je bolnica ležala na hrbtu. Operacijo smo začeli s prečnim rezom kože nad popkom. V trebušno votlino smo vstopili po odprti metodi po Hassonu in vanjo vstavili laparoskopski trokar *(5)*. Poskus vzpostavitve pnevmoperitoneja ni bil uspešen; takoj po priključitvi plinovoda na trokar se je tlak v trebušni votlini dvignil nad 10 mmHg. Skozi trokar smo kljub temu vstavili kamero, a je bila vidljivost v trebušni votlini slaba. Čeprav je bolnica prejela začetni odmerek mišičnega relaksanta, rokuronija, je bila njena trebušna stena še vedno čvrsta in napeta. Anesteziolog je zato pacientki injiciral dodaten odmerek mišičnega relaksanta, a je njena trebušna stena ostala napeta. Ker je v takih pogojih operacijo nemogoče izvesti laparoskopsko, smo se odločili za konverzijo. Naredili smo spodnjo mediano laparotomijo in vstopili v trebušno votlino. Za prečni rez se nismo odločili, saj spodnja mediana laparotomija omogoča boljšo preglednost, po potrebi pa se lahko tudi podaljša. Pacientka še vedno ni bila sproščena, zato so njene črevesne vijuge silile iz trebušne votline, preglednost pa je bila zelo slaba. S težavo smo našli retrocekalno ležeč gangrenozen slepič in ga odstranili. Mezoapendiks in krn slepiča smo ligirali, vendar zaradi slabe vidljivosti krna nismo uspeli pogrezniti v cekum s tobačnim šivom. Malo medenico smo izprali s fiziološko raztopino in vanjo z desne strani vstavili abdominalni dren. Laparotomijo smo zaprli s posameznimi šivi, kožo pa s sponkami.

Po operaciji je bolnica dva dneva ostala na opazovanju na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo. Zdravljena je bila v skladu s smernicami za zdravljenje propionske acidemije. Tri dni po operaciji smo z UZ trebuha našli 6 × 3 cm velik absces v desnem spodnjem delu trebuha. V naslednjih dveh tednih se je ob zdravljenju z antibiotiki abscesna kolekcija postopno manjšala. Bolničino postoperativno okrevanje na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo je minilo brez dodatnih resnejših zapletov, zato smo jo premestili nazaj na Pediatrično kliniko.

RAZPRAVA

Propionska acidemija je redka prirojena presnovna bolezen, ki se pojavi zaradi pomanjkanja mitohondrijskega encima PCC. Ta encim katalizira od biotina odvisno pretvorbo propionil-CoA v metilmalonil-CoA, ki preko nadaljnje pretvorbe v sukcinil-CoA vstopa v Krebsov cikel. Propionat (predstopnja propionil-CoA) nastaja pri razgradnji aminokislin z razvejano verigo (levcin, izolevcin, valin, treonin in metionin), maščobnih kislin z lihim številom C-atomov in stranskih verig holesterola *(3, 6)*. PCC je torej bistven encim za popoln katabolizem teh presnovkov. Pri ljudeh s pomanjkanjem PCC se v telesu kopiči propionil-CoA in posledično tudi 3-OH-propanojska kislina, metilcitrat, propionil-glicin in drugi presnovki *(3, 6)*. Kopičenje teh potencialno škodljivih presnovkov v telesu lahko povzroči hudo klinično sliko in predstavlja glavno težavo propionske acidemije.

Za propionsko acidemijo so značilna ponavljajoča se poslabšanja, ki se pojavijo pri pospešenem katabolizmu (npr. ob okužbi, čezmernem uživanju beljakovin, zaprtju, telesni vadbi in jemanju nekaterih zdravil). Zaradi pomanjkanja presnovnega encima namreč pospešen katabolizem povzroči hitro nastajanje in kopičenje strupenih presnovkov. Poslabšanja se klinično izrazijo s presnovno ketoacidozo in zvišanima koncentracijama amonijaka ter laktata v krvi *(2–4, 7)*. Do ketoacidoze in zvišane koncentracije laktata v krvi pride, ker propanojska kislina zavira delovanje encimov Krebsovega cikla, do zvišane koncentracije amonijaka pa, ker propanojska kislina zavira sintezo N-acetilglutamata, ki je eden izmed encimov ciklusa sečnine *(2, 4, 7)*.

Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem encima PCC se klinična slika razvije v prvih dnevih do nekaj tednih življenja z akutnim poslabšanjem, zvišano koncentracijo amonijaka v krvi in presnovno acidozo. Brez primernega zdravljenja vodi v komo in smrt. Ob delnem pomanjkanju encima PCC pa lahko pacienti zbolijo pri katerikoli starosti in z bolj raznoliko klinično sliko *(1, 3, 7)*. Propionska acidemija lahko prizadene različne organske sisteme, njeni klinični znaki in simptomi pa so praviloma nespecifični. Akutna bolezen se kaže s klinično sliko podobno sepsi, temperaturno nestabilnostjo, dihalno stisko, bruhanjem, spremenjeno ravnjo zavesti, motnjami gibanja in pancitopenijo. Kronično napredovala bolezen lahko povzroči zaostanek v razvoju, motnje gibanja, hipotonijo, epizode bruhanja s ketoacidozo, anoreksijo, pancitopenijo in kardiomiopatijo *(3)*.

Za diagnosticiranje propionske acidemije najpogosteje uporabljamo teste za določanje organskih kislin v urinu in analizo profila acil-karnitina v krvi. Bolezen dokončno potrdimo z encimskim testom na gojenih kožnih fibroblastih ali z molekularno genetsko analizo *(1, 3, 4)*.

Zdravljenje propionske acidemije lahko razdelimo na akutno in kronično zdravljenje. Cilja akutnega zdravljenja sta odpraviti akutno nastalo presnovno acidozo in znižati koncentracijo amonijaka v krvi. To dosežemo s prekinitvijo katabolizma in z odstranitvijo strupenih presnovkov iz telesa. Dekompenzirane bolnike najprej stabiliziramo, nato popolno omejimo vnos beljakovin in začnemo z iv. infuzijo raztopine glukoze. Priporočljivo je tudi dodajanje L-karnitina (konjugira se s propionatom in spodbuja njegovo izplavljanje iz celic ter posledično izločanje z urinom), natrijevega benzoata (lovilec dušika), natrijevega bikarbonata, peroralnega antibiotika, ki se ne absorbira v prebavilih (npr. metronidazola; veliko propionata namreč proizvedejo črevesne bakterije) in biotina (PCC je od biotina odvisen encim). Pri zdravljenju si lahko pomagamo tudi z inzulinom, L-argininom (spodbuja izločanje amonijaka skozi cikel sečnine), hemodializo in protimikrobnimi zdravili. Z omejitvijo vnosa beljakovin je priporočljivo prenehati v 24–36 urah po uvedbi nizkobeljakovinske diete *(1, 3)*. Cilja kroničnega zdravljenja pa sta normalen razvoj bolnikov in preprečitev ponavljajočih se poslabšanj. Pri tem je ključna nizkobeljakovinska dieta z dodano nepropionsko aminokislinsko mešanico, ki jo lahko po potrebi vnašamo z nazogastrično sondo ali gastrostomo. Poleg ustrezne diete je priporočeno redno jemanje L-karnitina, natrijevega bikarbonata in peroralnega antibiotika, ki se ne absorbira v prebavilih *(1, 3)*. Glavno mesto delovanja encima PCC so jetra, zato se pri zdravljenju bolnikov s pogostimi poslabšanji lahko odločimo tudi za presaditev jeter *(2, 3, 8)*.

Uporaba splošne anestezije pri bolnikih s propionsko acidemijo zahteva dodatno previdnost. Med izvajanjem anestezije moramo paziti, da ne pride do stanj ali dogodkov, ki bi lahko povzročili presnovno acidozo (izogibati se moramo pospešitvi katabolizma, hipoksiji, dehidraciji, hipotenziji in uporabi neprimernih anestetikov) *(2, 4, 7)*. Za zaviranje katabolizma pred operacijo, ko

morajo biti bolniki tešči, uporabimo iv. infuzijo raztopine glukoze. Nekateri bolniki s propionsko acidemijo so lahko nagnjeni k bruhanju zaradi močnega žrelnega refleksa, zato je priporočena izvedba hitrosekvenčne intubacije. Odsvetuje se uporaba Ringerjeve laktatne raztopine, saj lahko dodatno vnešeni laktat povzroči ali poslabša acidozo *(2, 7)*. Prav tako se odsvetuje uporaba zdravil, ki se presnavljajo v maščobne kisline z lihim številom C-atomov, v alkohole z lihim številom C-atomov in v akrilno kislino. Te molekule se namreč nadalje presnavljajo v propanojsko kislino in lahko povzročijo presnovno acidozo. Med taka zdravila sodijo nekateri mišični relaksanti (sukcinilholin, atrakurium, cisatrakurium in mivakurij), propofolna emulzija, ki vsebuje sojino olje, bogato s polinenasičenimi maščobnimi kislinami, in nekateri analgetiki (ibuprofen, naproksen in ketoprofen) *(2, 4)*.

Dosedanje zdravljenje predstavljene bolnice je bilo dokaj uspešno z redkimi poslabšanji. Njena glavna zapleta kronično napredovale propionske acidemije sta bila razvojni zaostanek in epilepsija, oba zapleta se pri tej bolezni pojavljata pogosto *(3)*. Bolničina terapija je bila v skladu s standardnimi priporočili in je vključevala nizkobeljakovinsko dieto, ki jo je večinoma prejemala skozi gastrostomo. Poleg standardne terapije za propionsko acidemijo je prejemala tudi natrijev valproat za zdravljenje epilepsije in levotiroksin za zdravljenje hipotiroidizma. Natrijev valproat je sicer kontraindiciran pri bolnikih s propionsko acidemijo, saj niža plazemsko koncentracijo L-karnitina, zato ga pri teh bolnikih uporabljamo le, kadar ni primernih alternativnih antiepileptičnih zdravil *(3)*.

V obravnavanem primeru je bilo težko postaviti pravilno diagnozo, saj bolničini simptomi niso bili specifični in bi lahko bili posledica poslabšanja primarne bolezni. Poleg tega prvo diagnostično slikanje (CT trebuha) ni pokazalo patoloških sprememb. Pacientka je kmalu po sprejemu v bolnišnico začela prejemati iv. infuzijo raztopine glukoze in tudi infuzijo inzulina kot preventivni ukrep, da ne bi prišlo do poslabšanja primarne bolezni. Anesteziolog je za indukcijo anestezije uporabil propofol, ki je sicer zelo pogosto uporabljen anestetik, a se ga pri bolnikih s propionsko acidemijo ne priporoča. Propofol v raztopini namreč vsebuje tudi sojino olje, ki je bogato s polinenasičenimi maščobnimi kislinami, del teh pa se lahko presnovi v propanojsko kislino *(2, 4)*. Zaradi njegove uporabe nismo opazili hujših posledic, kar pripisujemo aplikaciji L-karnitina pacientki že pred operacijo in ker se le majhna količina polinenasičenih maščobnih kislin presnavlja v propanojsko kislino. Ostala zdravila, ki so bila uporabljena med anestezijo, niso kontraindicirana pri propionski acidemiji in so varna za uporabo. Intubacija pacientke je bila otežena zaradi nenormalnega žrelnega refleksa, ki se pogosto pojavlja pri tej bolezni *(3, 7)*. Nenormalni žrelni refleks bi lahko bil tudi posledica neučinkovanja mišičnega relaksanta.

Pri predstavitvi tega primera bi radi izpostavili pridruženo odpornost na rokuronij. To zdravilo spada med aminosteroidne nedepolarizirajoče mišične relaksante in je sicer varno za uporabo pri bolnikih s propionsko acidemijo *(2, 7)*. Anesteziolog je med indukcijo anestezije uporabil 30 mg rokuronija, v nadaljnjem poteku operacije pa še dodatnih 40 mg v več manjših odmerkih. Priporočen indukcijski odmerek rokuronija za predstavljeno 62 kg težko bolnico je 37 mg (0,6 mg/kg). Med indukcijo anestezije je prejela nekoliko manjši odmerek od priporočenega, vendar bi moral tudi nekoliko manjši odmerek imeti zadovoljiv učinek *(9)*. Vzdrževalno odmerjanje rokuronija temelji predvsem na času trajanja kliničnega učinka prejšnjega odmerka (indukcijski ali predhodni vzdrževalni odmerek) in ga ne dajemo, dokler ne pride do jasne povrnitve živčno-mišične funkcije. Frekvenca vzdrževalnih odmerkov je torej individualna.

Količina vzdrževalnega odmerka se giblje med 0,1 in 0,2 mg/kg, kar pomeni 6–12 mg za obravnavano pacientko. Dodatnih 40 mg vzdrževalnih odmerkov bi moralo zadostovati za 70-minutno operacijo. Sklepamo lahko, da je bila uporabljena količina mišičnega relaksanta ustrezna in da je bila bolnica odporna na to zdravilo.

Predvidevamo, da je bila odpornost na mišični relaksant pri predstavljeni bolnici lahko posledica primarne bolezni – propionske acidemije. Poškodba zgornjih motoričnih nevronov s posledično spastičnostjo je eden izmed redkih zapletov propionske acidemije, s tem pa bi lahko pojasnili opaženo odpornost *(3)*. Poškodba zgornjih motoričnih nevronov namreč vodi do nižje inhibicije spodnjih motoričnih nevronov s posledično hiperaktivnostjo. Bolniki s tako okvaro imajo povečano odpornost na učinke nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov (vključno z rokuronijem) *(10)*. Iz tega sledi, da standardni odmerek mišičnega relaksanta pri bolnikih z okvaro zgornjih motoričnih nevronov ni nujno zadosten, da izniči povečano aktivnost spodnjih motoričnih nevronov. Stanje predstavljene bolnice je povezano s povečanim tveganjem za okvaro zgornjega motoričnega nevrona, ki je bila verjetno prisotna, čeprav ni bila klinično očitna. Takšna subklinična okvara lahko zmanjša moč delovanja mišičnega relaksanta. Dodaten dejavnik, ki je bil prisoten pri predstavljeni bolnici in prav tako zmanjšuje moč delovanja mišičnega relaksanta, je okužba *(11)*. Poleg tega je bolnica v svoji redni terapiji prejemala natrijev valproat, ki zaradi interakcije z rokuronijem zmanjšuje njegove učinke *(12)*. Z ozirom na zgornje ugotovitve smo sklepali, da je bila neučinkovitost mišičnega relaksanta pri predstavljeni bolnici najverjetneje posledica skupnega učinka več dejavnikov, ki zmanjšujejo njegove farmakodinamične učinke. Glede na to, da je bila to bolničina prva operacijo pod splošno anestezijo, nimamo predhodnih podatkov o učinkovitosti mišičnih relaksantov v drugačnih kliničnih okoliščinah.

ZAKLJUČEK

Propionska acidemija povzroča različne zaplete in potrebuje specifično akutno in kronično zdravljenje. Zaradi njene redkosti je številni zdravniki v kliničnem okolju ne prepoznajo in niso seznanjeni s pravilnim vodenjem takšnih pacientov. Priporočljivo je, da so zdravniki, še posebej pa anesteziologi, čim bolj seznanjeni s to boleznijo in posledično bolj pazljivi pri zdravljenju pacientov. Predstavljen primer je bil edinstven za našo ekipo, po pregledu literature pa ugotavljamo, da gre verjetno za prvi opisan primer odpornosti na nedepolarizirajoč mišični relaksant pri bolniku s propionsko acidemijo. Predvidevamo, da je bila odpornost najverjetneje posledica skupnega učinka več različnih dejavnikov, med katerimi je bil tudi zaplet kronično napredovale propionske acidemije.

LITERATURA

1. Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58 (3): 237–42.
2. Ryu J, Shin YH, Ko JS, et al. Intractable metabolic acidosis in a child with propionic acidemia undergoing liver transplantation – a case report. Korean J Anesthesiol. 2013; 65 (3): 257–61.
3. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 130.
4. Harker HE, Emhardt JD, Hainline BE. Propionic acidemia in a four-month-old male: a case study and anesthetic implications. Anesth Analg. 2000; 91 (2): 309–11.
5. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, et al. No. 193-laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39 (7): e69–e84.
6. Soberón JR, Elliott CE, Bland KS, et al. Peripheral nerve block in a patient with propionic acidemia. Reg Anesth Pain Med. 2014; 39 (6): 560–1.
7. Sebens EL. A child with propionic acidemia undergoing dental restorations: a case report. AANA J 2011; 79 (4): 295–99.
8. Silva HM, Nassogne MC, Smets F, et al. Liver transplantation for propionic acidemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64 (3): e73–e76.
9. Fuchs-Buder T, Schlaich N, Ziegenfuss T. Rocuronium for anesthesia induction in elective procedures. Time course of muscular blockade and intubation after administration of 2-compartment ED95 (0.6mg/kg) and dose reduction (0.4 mg/kg). Anaesthesist. 1999; 48 (3): 164–8.
10. Capuano A, Sullo MG, Rafaniello C, et al. Complete resistance after maximal dose of rocuronium. J Pharmacol Pharmacother. 2015; 6 (3): 175–8.
11. Mørk EL, Kristensen ML, Stokholm JB, et al. Resistance towards nondepolarising muscle relaxants: prolonged onset time: a systematic review. Eur J Anaesthesiol. 2019; 36 (7): 477–85.
12. Kim MH, Hwang JW, Jeon YT, et al. Effects of valproic acid and magnesium sulphate on rocuronium requirement in patients undergoing craniotomy for cerebrovascular surgery. Br J Anaesth. 2012; 109 (3): 407–12.

Prispelo 25. 3. 2020

Gašper Tonin[1]

Kako napisati in objaviti znanstveni članek? Znanstveno pisanje in struktura znanstvenega raziskovalnega prispevka

How to Write and Publish a Scientific Manuscript? Scientific Writing and Structure of Scientific Research Papers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: IMRAD, znanstvene revije, kritika znanstvenega pisanja, raziskovalni članek, faktor vpliva, smernice za pisanje, študentska Prešernova naloga

Znanstveno pisanje je ključni del znanstvenega raziskovanja, saj z njim znanstveniki predstavijo izsledke lastnih raziskav tudi ostalim strokovnjakom. Kljub precejšnji količini smernic pa je zaskrbljujoče, da med izobraževanjem študentje formalno le redko pridobijo znanja o znanstvenem pisanju, čeprav ima to pomembno vlogo tudi pri razumevanju in interpretaciji znanstvenih člankov. Namen prispevka je predstavitev predlogov za pripravo, pisanje in izbiro revije za objavo znanstvenega prispevka. Pri tem smo se osredotočili predvsem na raziskovalni znanstveni članek in strukturo IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion) ter njene prednosti in slabosti. Prav tako je predstavljen tudi zgodovinski pregled znanstvenega medicinskega pisanja in kritični pogledi nanj. Iz osnovne strukture IMRAD se je razvilo več smernic za pisanje različnih vrst znanstvenih prispevkov, vsem pa je skupna sistematičnost in preglednost. Osrednji del prispevka sledi strukturi IMRAD – predstavili smo vsakega izmed njenih sklopov in dodali še tiste, ki se največkrat pojavljajo v današnjih znanstvenih objavah. Tako so podrobneje opisani tudi predlogi in usmeritve pri določanju avtorstva in oblikovanju naslova, izvlečka, ključnih besed, zahvale, navzkrižja interesov in virov ter literature. Čeprav se predstavljena struktura največkrat uporablja za pisanje raziskovalnih člankov, so lahko podani predlogi in smernice koristni tudi pri pisanju preglednih člankov ali prispevkov druge vrste. Upamo, da bo prispevek spodbuda in usmeritev tudi za izdelovalce študentskih nalog za Prešernovo nagrado, saj je eden od zaželenih vidikov izdelave študentske raziskovalne naloge tudi objava izsledkov v znanstveni reviji.

ABSTRACT

KEY WORDS: IMRAD, scientific writing and publishing, scientific journals, criticism of scientific writing, research paper, biomedicine, guidelines for scientific writing

Writing a research paper is a crucial part of scientific research since it enables the sharing of knowledge in different scientific circles. Unfortunately, undergraduates are rarely

[1] Gašper Tonin, štud. med., štud. slov., štud. lit. komp. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 2, 1000 Ljubljana; gasper.tonin@student.uni-lj.si

taught the principles of scientific writing during their formal education, despite the fact that understanding the structure of the scientific article is crucial for the comprehension and interpretation of the presented research. The purpose of this article is to present different guidelines for scientific writing and publication, including preparation for writing and selection of the appropriate journal to publish one's research in. The main focus is given to the IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion) structure, its strengths and weaknesses. Moreover, we have included a historical overview of scientific writing as well as the critiques surrounding it. Many new guidelines have evolved from the basic IMRAD structure; however, they all have a systematic approach and clarity in common. In the main part of this article, we trace the IMRAD structure and present each of its components, while including those that are common in scientific journals nowadays, but not part of the basic structure, namely the title, authorship, abstract, keywords, acknowledgements, conflict of interest, and literature. Although the presented structure is mainly used for writing a scientific research article, it can be of assistance when writing other types of manuscripts as well. We hope that this article will serve as an encouragement for student researchers, since it is desired that students not only conduct their research but also publish their findings for the scientific community to see.

UVOD

Objava znanstvenega prispevka v periodični publikaciji je ključni del kroženja informacij med znanstveniki. Prav tako je veščina znanstvenega pisanja pomembna za boljše načrtovanje raziskovalnega dela in komunikacijo v širšem strokovnem krogu *(1)*. O strokovnosti in pomembnosti raziskave se drugi strokovnjaki odločajo ravno na ravni poročila, ki ga raziskovalec javno objavi. Pri tem skrb vzbuja dejstvo, da je precejšen delež raziskovalnih izsledkov poročan precej slabo – le okoli 10–15 % raziskovalnih člankov naj bi bilo res uporabnih, polovica pa sploh ni bila nikoli citirana *(2, 3)*. Skrb vzbujajoče je tudi, da so le redki znanstveniki naravoslovnih področij med izobraževalnim procesom pridobili znanstvenemu pisanju namenjena znanja, čeprav se jih velika večina strinja, da je ta veščina sestavni del njihovega poklica *(4, 5)*. Kljub zavedanju, da je pisanje znanstvenega prispevka neločljiv del raziskovalnega procesa, je razmišljanje o pisanju in objavi pri načrtovanju raziskovalnega dela tako velikokrat spregledano *(1, 4)*.

V prispevku smo predstavili predloge za pripravo na pisanje, pisanje in izbiro revije za objavo znanstvenega prispevka. Pri tem smo se osredotočili predvsem na raziskovalni znanstveni članek in strukturo IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion). Izpostavili smo zgodovinski pregled, prednosti in slabosti te strukture ter se osredotočili na vsakega izmed njenih sklopov. Čeprav se ta struktura največkrat uporablja za pisanje raziskovalnih člankov, so lahko podani predlogi in smernice koristni tudi pri pisanju preglednih člankov ali prispevkov druge vrste. Pri tem je treba opozoriti, da gre pri navedenih možnostih za pisanje in pripravo nanj nazadnje vseeno le za predloge in smernice, ne pa za obvezujoča pravila.

KORAKI PISANJA ZNANSTVENEGA PRISPEVKA

Pred pisanjem je nujno zavedanje, da je to, kar bo avtor napisal, namenjeno bralcu, zato mora biti prispevek berljiv, sistematičen in hkrati tudi informativen. Še tako natančno in dobro izpeljana raziskava bo ob slabi pisni predstavitvi namreč videti pomanjkljiva *(6, 7)*. Obstaja tudi več priročnikov o znanstvenem pisanju in dobrem slogu znanstvenega pisanja, a jih je večina v angle-

ščini in tako glede slogovnih zadreg niso v pravo pomoč, če pišemo v slovenščini. Vseeno lahko izluščimo nekaj osnovnih slogovnih značilnosti znanstvenega pisanja, kot so natančnost, kratkost in jasnost *(4)*.

Med večje ovire pri objavi znanstvenega članka spadajo pomanjkanje tehničnega znanja, časa in znanja o znanstvenem pisanju *(6)*. Pri slednjem je pogosto eden najtežjih delov, kako začeti. Tudi zato sta dobra organizacija časa in sistematičen postopek pisanja lahko v veliko pomoč, pot do znanstvenega prispevka pa naredita na videz lažjo in bolj osvojljivo. Znanstveniku je pri pisanju zaradi povezanosti raziskovalnega procesa in končnega pisnega izdelka delo precej olajšano, saj že dobro pozna tematiko, o kateri bo pisal *(8)*. Za boljši pregled nad potekom izdelave znanstvenega prispevka smo zato pripravo, pisanje in urejanje strnili v nekaj korakov, ki ob dobri časovni organizaciji lahko pomembno olajšajo pisanje *(4, 6–8)*:

- Organizacija časa za raziskovalno pisanje (pri tem si postavimo roke, do katerih morajo biti napisani posamezni razdelki članka, in končni rok, do katerega naj bi bil končan. Priporočeno je tudi, da si omislimo dnevne ure za pisanje in premore, da o napisanem lahko premislimo).
- Oblikujemo namen pisanja in kaj želimo s prispevkom doseči (to nam bo pomagalo tako pri izbiri virov kot pri pisanju vseh delov prispevka),
- Priprava gradiva in študij relevantnega kliničnega in raziskovalnega dela (pri tem zberemo in uredimo vire ter njihove najpomembnejše poudarke, ki so pomembni za razumevanje teme prispevka; odločimo se tudi, kateri viri niso že zastareli in kateri so zares povezani z našo temo).
- Izbira periodične publikacije za objavo (pregledamo jih večje število in jih izberemo nekaj).
- Pregled navodil, smernic in priporočil avtorjem pri izbranih periodičnih publikacijah.
- Priprava skeletne zasnove prispevka (korak je izredno pomemben, da se prepričamo, da pozneje pri pisanju nismo česa izpustili, strukturirana in sistematična pisna predstavitev pa olajša razumevanje tudi bralcu. Pri oblikovanju skeleta nam lahko pomagajo tudi smernice za pisanje).
- Premislek in pisanje (pri pisanju vedno mislimo na zastavljeni namen pisanja, obenem pa si lahko pri pisanju posameznih odsekov članka pomagamo z različnimi smernicami).
- Urejanje (urejanje zajema tako pregled besedila kot oblikovanje primernega tehničnega videza besedila, torej pisav, presledkov, pravilne uporabe časov itd.).
- Potrditev vseh avtorjev (nujno je, da vsi avtorji pred oddajo končne različice članka to lahko pregledajo, dopolnijo in potrdijo).

Po pisanju je priporočeno, da članek za nekaj časa odložimo in se nato lotimo še urejanja. Večkratni premori so koristni tudi med pisanjem, saj po njih lažje opazimo napake in nelogične povezave, ki smo jih vključili v besedilo *(9)*. Pri urejanju se lotimo tako makro- kot mikrostrukture, pri čemer smo na makrostrukturi posebno pozorni na organiziranost in berljivost, pri mikrostrukturi pa se osredotočimo na zatipkanine, slovnične in pravopisne spodrsljaje ter ločila. Pozorni smo tudi na raven posamezne besede (ali termini ustrezajo, so besede preveč splošne – uporabo strokovnih izrazov je treba prilagoditi povprečnemu bralcu revije) in povedi (zapletenost ali nepovezanost, tudi smiselnost povezav med deli povedi) *(8)*. Pri pregledovanju lahko prej nepovezane dele ali odstavke povežemo z dodajanjem veznih povedi, pri prečiščevanju besedila pa vedno upoštevamo merila kratkosti, jasnosti in natančnosti.

Po zaključenem pregledu mora imeti vsak znanstveni prispevek logično strukturo, v kateri se bo bralec znašel *(4)*. Pred

oddajo je smiselno še enkrat preveriti tehnične zahteve revije (npr. število znakov, strani ali besed, ki jih smernice revije lahko omejujejo). Da se prepričamo, da bo naše delo zares dobro razumljivo tudi bralcem, ga je priporočljivo posredovati tudi kolegom, ki nas lahko opozorijo na kakšne logične in vsebinske spodrsljaje, ki smo jih spregledali *(8)*. Če uredniški postopek revije ne predvideva tudi lekture besedila, zanjo nujno poskrbimo sami.

IZBIRA REVIJE ZA OBJAVO

Eden izmed prvih korakov pri pisanju članka je izbira revije. Ob tem mislimo na ciljno bralstvo, prav tako pa razmišljamo o več revijah, ki bi bile primerne za objavo *(6)*. Najbolje je, če že pred začetkom pisanja članka spremljamo in beremo znanstvene članke različnih revij svojega področja.

Za ohranjanje slovenskega strokovnega izrazoslovja in lastne raziskovalne skupnosti je zaželeno, da prispevke objavljamo tudi v slovenskih revijah. Prednost teh je, da bodo dosegle precejšnje število domačih bralcev, slabost pa, da ravno zaradi jezika članki teh revij le redko prodrejo v mednarodni znanstveni prostor *(9)*.

Pri odločitvi o izbiri revije je pomembno tudi, da znamo presoditi njeno kakovost. Pri tem nam lahko pomagajo različni indeksi, najbolj znana sta indeksa Science Citation Index in Social Sciences Citation Index. Običajno nas najbolj zanimajo bibliometrični kazalci revije, a ti niso najpomembnejše merilo za objavo – pri kakovosti revije sta pomembna tudi ugled urednikov in tradicija revije, najpomembnejše za odločitev o objavi pa naj bo vedno krog bralcev, ki jim je publikacija namenjena *(9)*.

Faktor vpliva

Pri določanju kakovosti oz. vidnosti revije nas izmed bibliometričnih mer običajno najbolj zanima faktor vpliva (angl. *impact factor,* IF), ki nam poda mero citiranosti člankov v reviji. Čeprav lahko IF izračunamo za poljubno obdobje, je največkrat izračunan za zadnji dve leti izhajanja revije. IF nam poda enačba 1 *(9)*:

$$\mathrm{IF} = \frac{\begin{array}{c}\text{število citiranj člankov, objavljenih}\\ \text{v tej reviji v prejšnjih dveh letih,}\\ \text{v tekočem letu}\end{array}}{\begin{array}{c}\text{celotno število člankov, objavljenih}\\ \text{v tej reviji v preteklih dveh letih}\end{array}} \qquad (1)$$

IF je bil sprva namenjen knjižničarjem, saj jim je pomagal pri odločanju, katere revije je smiselno naročiti v knjižnično zbirko, in ni imel vloge, kot jo ima danes. Zato je kljub razširjenosti IF kot kazalnika kakovosti revije smiselno poznati tudi njegove slabosti in kritike. Več raziskovalcev je izpostavilo, da je IF sicer dokaj dober pokazatelj kakovosti revije, o kakovosti prispevka, objavljenega v reviji, pa ne pove veliko. Veliko raziskovalcev, predvsem pa komisij na univerzah in raziskovalnih institucijah, pa ga uporablja ravno tako – IF revije, v kateri je bil članek objavljen, vpliva na presojo kakovosti raziskovalčevega prispevka in dela *(10–12)*.

Analiza prispevkov revij z visokim IF pokaže, da je v resnici večina prispevkov, objavljenih v reviji, dosegla dokaj majhno število citiranj, le nekaj prispevkov pa ogromno število citiranj. Ravno taki prispevki z ogromnim številom citatov ustvarjajo visok IF, čeprav je velika večina člankov dosegla precej manjšo odmevnost, kot jo nakazuje IF revije. Pri revijah *Nature* in *Science* so tako kar tri četrtine člankov dosegle manjšo odmevnost, kot jo nakazujeta IF obeh revij *(10)*. Uredniki pri teh revijah izbirajo članke tudi glede na to, kakšno citiranost pričakujejo od njih v naslednjih dveh letih. Nobelov nagrajenec za medicino leta 2013, Randy Schekman, je tako ravnanje označil kot komercializacijo revij, ki ogroža znanstveni prostor. Mladi avtorji so namreč lahko pod pritiskom, da morajo članek objaviti v kateri od revij z visokim IF, saj drugače ne bodo karierno uspešni. Take pomisleke izpostavlja tudi več drugih raziskovalcev. Izbira člankov, ki

bodo z večjo verjetnostjo citirani v naslednjih dveh letih, prav tako ni posebej smiselna, saj članki, ki v dveh letih dosežejo veliko število citatov, običajno ne prinašajo novih spoznanj. Po več kot treh letih jih namreč po številu citatov prehitijo prispevki, ki so ob času objave predstavljali novosti nekega področja *(13–15)*.

Obenem tudi to, kakšen je IF revije, v kateri je objavljen članek, vpliva na njegovo citiranost, in sicer ne nujno v korelaciji z njegovo kakovostjo *(11)*. Ker nekatere revije dovoljujejo spletno objavo končne (grafično neobdelane) različice pred uradno revijalno objavo, prispevek že s tem lahko pridobi citate, ki se upoštevajo ob izračunu IF. Tako objavljanje ima sicer tudi dobre lastnosti, saj omogoči hitrejše širjenje izsledkov raziskav v znanstveni skupnosti, a zaradi dolgega časovnega razmika med spletno objavo in revijalno, tiskano objavo, ki jo upošteva IF, to revijam umetno viša IF *(12)*.

Nizek IF revije tako ne pomeni nižje kakovosti objavljenega prispevka. Nekateri avtorji zato predlagajo uporabo drugih bibliometričnih kazalcev, IF pa priporočajo le kot kazalnik vidnosti in ne kakovosti revije.

Razpolovni čas citiranja

Še ena od mer, ki nam lahko pokaže kakovost revije, je razpolovni čas citiranja (angl. *cited half-life*) – ta nam pove, kakšna je mediana starosti člankov, ki so bili citirani v zadnjem letu glede na Journal Citation Report. Ker gre za mediano, si lahko to mero predstavljamo tudi tako, da polovica citiranj pripada tistim člankom, ki so bili objavljeni v razpolovnem času citiranja, polovica pa tistim po njem. Večji razpolovni čas citiranja nakazuje, da so prispevki, objavljeni v reviji, citirani še nekaj let po objavi *(9)*.

Odprti dostop

V zadnjem času je za avtorje, predvsem pa za bralce, pomembno tudi, pod kakšnim dostopom oz. licenco bo revija ponujala članke. V preteklosti je bilo najbolj običajno, da so bili prispevki, ki jih je revija objavila, za bralca plačljivi (prek naročnine revije ali prek enkratnega plačila za določen članek), takemu dostopu pa pravimo zaprti ali plačljivi dostop (angl. *paywall*). Pri tej vrsti dostopa za objavo praviloma ni potrebno plačilo, saj založnik sredstva pridobi prek prodajanja vsebine bralcu ali raziskovalnim knjižnicam. Sploh v prvem desetletju 21. stoletja pa je začel naraščati delež revij, ki članke objavljajo pod odprtim dostopom (angl. *open access*). Ob tem se je plačilo stroškov objave premaknilo z bralca na avtorja članka oz. ustanovo, ki ga podpira. Pod odprtim dostopom tako danes razumemo več različnih pristopov, ki so poimenovani po barvah – čeprav obstaja veliko število vrst odprtega dostopa, jih v grobem lahko razdelimo na *(16–18)*:

- Zlati odprti dostop (angl. *gold open access*) označuje objavo v odprtih znanstvenih revijah, ki omogočajo dostop do člankov brez plačila naročnine, pri čemer avtor za svoj prispevek običajno obdrži materialne avtorske pravice. Založnik sredstva za objavo dobi prek avtorja (angl. *author pays*), lahko pa jih priskrbi tudi matična organizacija ali finančni podpornik raziskave in tako avtor z objavo nima stroškov.
- Zeleni odprti dostop (angl. *green access*) je podoben zlatemu, le da za prostodostopno objavo poskrbi avtor sam. Pri tem gre običajno za to, da založnik dovoljuje objavo avtorjeve končne in recenzirane različice članka (lahko tudi brez grafične podobe revije), ki ji pravimo tudi prednatis (angl. *postprint*), v repozitoriju (arhiv matične organizacije ali drugega finančnega podpornika raziskave).
- Hibridni odprti dostop (angl. *hybrid open access*) pomeni, da revija hkrati ob zaprtem, plačljivem dostopu, ponuja tudi možnost odprtega dostopa, če avtor ali organizacija, ki ga podpira, plača za objavo.

- Platinasti dostop (angl. *platinum open access*) združuje lastnosti zelenega in zlatega odprtega dostopa, saj prispevke pod odprtim dostopom brezplačno objavi založnik, avtorju ali njegovi organizaciji pa prav tako ni treba zagotoviti sredstev za objavo. Založnik sredstva pridobi od tretje organizacije, npr. raziskovalnih in akademskih institucij, državnega financiranja ali drugih podpornikov.

Odprti dostop je v zadnjih dvajsetih letih pridobival veljavo, ker omogoča doseg večjega števila bralcev (in posledično citiranj) in ker mnogi znanstveniki menijo, da bi morali biti vsi izsledki znanosti dostopni brez plačila. Leta 2018 je skupina organizacij, ki raziskavam dodeljujejo sredstva, s pomočjo Evropskega raziskovalnega sveta (angl. European Research Council) in Evropske komisije (angl. European Commission) ustanovila Koalicijo S (angl. cOAlition S). Ta si prizadeva, da bi bili do leta 2021 vsi raziskovalni prispevki, ki jih financirajo narodne, regionalne in mednarodne javne ustanove, objavljeni v revijah z odprtim dostopom ali prek drugačnih odprtodostopnih platform, in sicer brez embarga. Ustanovitvena članica Koalicije S je tudi Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, načrt S pa je pri nas v veljavo stopil s 1. 1. 2020. V njem je predvideno, da morajo biti vse objave, financirane z javnimi sredstvi, objavljene prek treh poti: v revijah z zlatim odprtim dostopom, revijah z zelenim odprtim dostopom ali pa tistih s hibridnim odprtim dostopom, ki pa imajo dogovor o preoblikovanju (angl. *under transformative agreement*) *(18–20)*. Članek je pri zelenem odprtem dostopu treba objaviti v repozitoriju, v poštev pa ne pridejo zasebne strani projektov ali druge strani, kot je npr. ResearchGate. Pri objavi v repozitoriju je treba upoštevati embargo, ki ga določi založnik. Če je članek objavljen v naročniški reviji, pri kateri se avtorske pravice prenesejo na založnika, mora ta povratno dovoliti shranitev prednatisa ali končne, grafično oblikovane različice v institucionalni repozitorij, večina založnikov pa tako objavo dovoli. Dovoljenja založnika lahko preverimo na spletni strani SHERPA/RoMEO, natančno pa so običajno določena tudi z založniško pogodbo. Priporočamo, da za objavo, če je bila financirana z javnimi sredstvi, izberete revijo, ki ponuja zeleni, zlati ali hibridni, še bolje pa platinasti dostop *(16, 17)*.

Ko smo izbrali revijo, je smiselno, da si kakšen izvod izposodimo. Tako se lahko seznanimo s članki, ki jih je ta revija že objavila, prav tako pa nam podobni članki lahko pomagajo tudi pri strukturi lastnega prispevka *(9)*. Izbira revije namreč močno vpliva na to, kako mora biti članek urejen. Večina revij ima na svojih spletnih straneh ali znotraj vsake številke dodana tudi navodila avtorjem, ki napotijo k želeni obliki znanstvenega prispevka. Opozoriti je treba, da se te smernice tudi spreminjajo in jih je zato dobro preveriti že pred pisanjem prispevka in se s tem ogniti dodatnemu popravljanju ali celo zavrnitvi *(4, 6)*.

ZNANSTVENO PISANJE

Zgodovinski pregled znanstvenega pisanja

Začetki pisanja znanstvenih člankov so močno povezani z Londonsko Kraljevo družbo (Royal Society of London). Znotraj te je leta 1665 začela izhajati tudi prva znanstvena periodična revija, imenovana *Philosophical Transactions.* Do 19. stoletja je bila revija med pomembnejšimi, pozneje pa so jo začele nadomeščati druge, za posamezna področja bolj specializirane periodične publikacije. Znanstvena področja so razvila svoje smernice za zapisovanje znanstvenih prispevkov. Na biomedicinskem področju so prispevki dobili standardizirano obliko leta 1978, ko se je zbrala skupina urednikov biomedicinskih revij, imenovana Vancouverska skupina, ki se je pozneje preimenovala v Mednarodni

odbor urednikov medicinskih revij (angl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE). Določili so nekatere glavne smernice za pisanje znanstvenega prispevka na biomedicinskem področju, med drugim pa kot zahtevano obliko znanstvenega poročanja o izsledkih raziskav uvedli strukturo »uvod, metodologija, rezultati in razprava« (angl. *introduction, methods, results, and discussion*), imenovano IMRAD, ki se je sčasoma dopolnjevala in razširjala, a še danes ostaja osnovna shema v večini naravoslovnih znanstvenih revij *(21)*. Od začetka 20. stoletja, ko se je tak način pisanja začel oblikovati, ga je do leta 1970 prevzelo že 80 % raziskovalnih člankov, po letu 1980 pa skoraj vsi *(22)*.

Struktura IMRAD se je uveljavila, ker je eksponentna rast znanstvenih odkritij, raziskovalnega dela in s tem tudi publikacij povzročila nujno potrebo po večji preglednosti nad znanstveno literaturo *(21)*. Vsako leto namreč znanstveni časopisi objavijo več kot milijon člankov o raziskavah *(3)*. IMRAD kot rezultat težnje po standardizaciji znanstvenega poročanja omogoča organizirano in učinkovito predstavitev raziskovalnega dela, ki daje poudarek prečiščeni znanosti (angl. *sanitized science*). Pojem uporabljajo tudi kritiki strukture IMRAD – pomeni namreč preveč faktografski in avtoritativni pogled na znanost, in sicer brez zavedanja, da je intrinzična lastnost znanosti tudi negotovost in da so napake pri raziskovanju pomemben del raziskovalnega procesa, ki se ga pogosto ne predstavi.

Struktura IMRAD tako avtorje opozarja, da vključijo vse kritične elemente procesa raziskovanja, olajša proces urejanja in recenzije urednikom ter recenzentom, bralcu pa omogoči hitrejše iskanje specifičnih informacij v prispevku *(21)*. Zaradi strukture je mogoče tudi brez težav razlikovati med pridobljenimi podatki (materiali in metode, rezultati) in komentarjem ter teorijo (uvod/izhodišča in razprava) *(21, 23)*.

Kritike današnje oblike znanstvenega pisanja

Kljub uporabnosti in široki sprejetosti strukture IMRAD je ta doživela tudi kritike. Knorr-Cetina je opozorila, da avtorji v prispevkih ne predstavijo resničnega poteka dogodkov in da namenoma izpustijo precejšen del tega, kar se je dogajalo v laboratorijih. Prav tako je poudarila, da se avtorji velikokrat zanašajo na različne literarne strategije, ki prepričajo bralca o zanesljivosti izsledkov raziskave in precenijo njeno pomembnost *(23)*. Med kritike spada tudi Nobelov nagrajenec leta 1960 s področja fiziologije in medicine, Peter Brian Medawar, ki je tak način podajanja znanstvenih izsledkov strogo obsodil, saj naj bi taka struktura članka popolnoma prikrila resnični razvoj raziskovalne misli. Pravi namreč, da taka oblika pisanja daje lažen občutek, da znanstvenik pred raziskovanjem ni imel nobenih pričakovanj o tem, kakšen bo rezultat raziskave. Prav tako opozori, da hipoteze in izhodišča raziskovalca omejijo tudi njegovo izbiro metodologije (izbiro najprimernejšega modela, eksperimentalne zasnove, merjenih parametrov in statističnih testov ter mer) in vplivajo tudi na to, katere rezultate bo avtor prispevka predstavil kot relevantne in katerih ne, zato tudi pojavi, ki jih raziskovalec opisuje, brez vzpostavljenega predhodnega pričakovanja zanj nimajo pomena. Sam predlaga zapisovanje razprave že pred predstavitvijo rezultatov, saj naj bi bilo le golo induktivno sklepanje iz pridobljenih rezultatov zavajajoče *(24)*. Poleg pretirane poenostavitve raziskovalnega procesa je strukturi IMRAD očitana tudi prevelika rigidnost *(23, 24)*.

Pojavljajo se tudi pomisleki, da bi mladi raziskovalci lahko zamešali predstavitev končnih izsledkov in pravega raziskovalnega procesa – da torej napak, sprememb v načinu raziskovanja in nepričakovanih rezultatov ne bi videli kot običajen del raziskovanja. Več avtorjev poudarja tudi, da študenti pred doktorskim študijem velikokrat

sploh ne pridejo v stik z realnim potekom raziskovanja, ampak si podobo o njem ustvarijo na podlagi prečiščene znanosti *(25–27)*. Prav tako je podobo tega, da gre pri znanstvenem raziskovanju za sosledje dobro definiranih korakov, pri študentih zelo težko odpraviti, čeprav so tudi sami podvrženi raziskovalnemu delu *(27)*.

Zaradi vsega naštetega je nujno, da se raziskovalec in interpret znanstvene objave zavedata, da so raziskovalci in avtorji prav tako ljudje z različnim strokovnim obzorjem, različno dovzetnostjo za nove ideje in različno razvito zmožnostjo zavedanja lastne pristranskosti, ki se je v raziskovanju ne moremo nikoli popolnoma znebiti – zato prečiščeni rezultati, diskusija in vrednotenje hipotez lahko zagotavljajo objektivnost le na ravni posameznika, raziskovalca, in ne na ravni znanstvene skupnosti *(25)*.

STRUKTURA ZNANSTVENEGA PRISPEVKA

Struktura IMRAD

IMRAD je shema, ki je v osnovi namenjena raziskovalnim člankom, zato si ne deli vseh lastnosti z ostalimi vrstami znanstvenih objav. Osnovna shema IMRAD do danes ostaja skoraj enaka, čeprav je glede na tip raziskave dobila tudi svoje naslednice. Vsem je skupno, da poskušajo odgovoriti na štiri osnovna vprašanja raziskovanja, ki jih je angleški epidemiolog in statistik Austin Bradford Hill postavil že leta 1965 *(23)*:

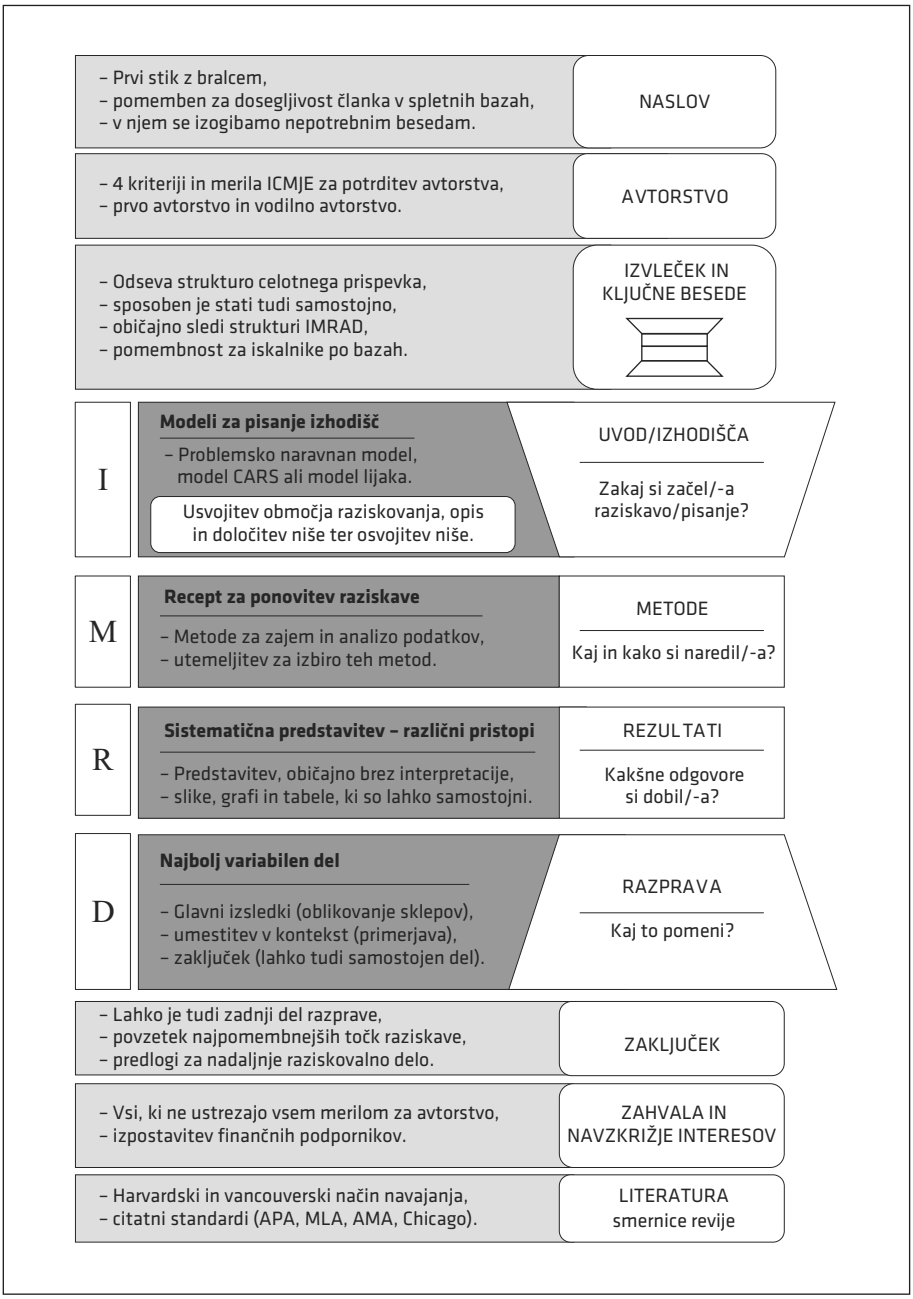
- Uvod/Izhodišča (angl. *introduction*) – Zakaj si pričel/-a s pisanjem?
- Materiali in metode (angl. *materials and methods*) – Kaj in kako si naredil/-a?
- Rezultati (angl. *results*) – Kakšne odgovore si dobil/-a?
- Razprava (angl. *discussion*) – Kaj to pomeni?

Ta osnovna shema ne vsebuje nekaterih (za precejšen delež revij nujnih) gradbenih delov, ki sodijo k znanstvenemu prispevku. K osnovnim štirim razdelkom se v revijah običajno priključujejo tudi naslov, izvleček, ključne besede, zahvala, navzkrižje interesov ter viri in literatura, včasih pa tudi zaključek. Ti se ne pojavljajo v vsakem prispevku, včasih pa so združeni s kakšnim od drugih glavnih razdelkov, njihova narava pa je bolj tehnična. Čeprav sta tako izbira primernih ključnih besed in pravilno navajanje virov ter literature pomembna, je srce prispevka avtorjeva raziskovalna misel, ki jo podpirajo Hillova vprašanja. Nekatere revije omenjene sklope strukture IMRAD

Slika 1. Razširjena struktura IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion). Osrednji del strukture IMRAD (predstavljen v temnejših okvirčkih) je bistven za razvijanje raziskovalne misli, spremljajo pa ga manj vsebinsko, a tehnično bolj pomembni razdelki (v svetlejših okvirčkih), ki jih avtor lahko pogosteje prilagaja potrebam pisanja, včasih pa se pridružijo kateremu izmed osrednjih delov ali pa jih prispevek tudi nima. Na desni strani se tako linearno sestavljajo posamezni deli, osrednja struktura IMRAD pa ima obliko peščene ure, ki predstavlja razmerje med specifičnostjo (osredotočenost na lastno raziskavo) in splošnostjo (osredotočenost na zaledje virov in literature). Osrednja struktura se v zelo skrajšani različici ponovi tudi v izvlečku, kar ponazarja ponovna uporaba figure peščene ure. Na levi strani so sestavni deli podrobneje razloženi, kot oporne točke pa so podani njihovi vsebinski poudarki, pomembnejše opombe ali modeli za pisanje (podrobneje so razloženi v besedilu). Shemo lahko bralec uporablja med branjem prispevka in si nanjo dopisuje ali označuje njemu pomembnejše pristope. Treba pa je opozoriti, da je, čeprav je s shemo struktura znanstvenega prispevka navidezno že zarisana, ta le predloga in ne recept za pisanje. Ko avtor pozna osnovne sestavne dele, jih lahko spretneje tudi prerazporedi, do njih pristopi z različnih zornih kotov ali pa jih sam inovativno razvija. ICMJE – Mednarodni odbor urednikov medicinskih revij (International Comittee of Medical Journal Editors), IMRAD – uvod, metode, rezultati in razprava (Introduction, Methods, Results, and Discussion), CARS – ustvarjanje raziskovalnega prostora (angl. *creating a research space*), APA – Ameriško psihološko združenje (American Psychological Association), MLA – Modern Language Association, AMA – Ameriško zdravniško združenje (American Medical Association). ►

objavljajo v drugačnem vrstnem redu. Ker struktura ne določa tudi vsebine in razporeditve znotraj posameznih razdelkov, tudi to še vedno dopušča nekaj prostora za ustvarjalnost *(28)*.

Za lažje pisanje je v pomoč tudi grafična predstavitev v obliki peščene ure, ki predstavlja razmerje med specifičnostjo (osredotočenost na lastno raziskavo) in splošnostjo (osredotočenost na zaledje



virov in literature) v posameznem razdelku prispevka. Razširjena shema strukture IMRAD, ki se uporablja v večini današnjih revij, je predstavljena na sliki 1 *(8, 28)*. Shema predstavlja tudi zasnovo tega prispevka, zato se bralec lahko k njej vrača med branjem.

Zaradi razvoja in standardizacije velikega števila raziskovalnih postopkov v medicini so se pojavile težnje različnih skupin, ki so si prizadevale za oblikovanje enotnih smernic o poročanju izsledkov znanstvenih raziskav. Ena izmed takih je tudi organizacija EQUATOR (Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research) *(2)*. Smernice, ki so jih razvili, so specializirane za različne oblike raziskovalnih protokolov, danes pa jih obstaja že več kot 250. Gre za sezname ključnih podatkov (angl. *bullet points*) o raziskavi, ki so razvrščeni v smiselne sklope strukture IMRAD in nam lahko pomagajo tako pri razvrstitvi podatkov o raziskavi kot tudi pri tem, da kakšnega ne pozabimo omeniti. Nekatere večkrat uporabljene smernice so *(1, 3, 29)*:

- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), ki so namenjene prospektivni randomizirani raziskavi,
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ki so splošnejše in so namenjene sistematičnim preglednim člankom in metaanalizam,
- STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), ki so namenjene opazovalnim raziskavam v epidemiologiji,
- STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), ki so namenjene raziskovanju diagnostičnih metod,
- QUORUM (Quality of Reporting of Meta-analyses) za metaanalize randomiziranih kontroliranih raziskav in
- MOOSE (Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology) za metaanalize epidemioloških raziskav.

Obstaja torej množica smernic, večini pa je skupna struktura IMRAD. Med seboj se najbolj razlikujejo pri razdelku o metodah, za izbiro pravilnih pa je uporabno tudi spletno orodje omrežja EQUATOR, imenovano GoodReports *(30)*. Tam nas spletni vodič na podlagi vprašalnika, ki ga izpolnimo, lahko usmeri k najbolj primernim smernicam.

Pred pisanjem glede na svojo raziskavo lahko poiščemo ustrezne smernice in jih podrobneje proučimo, a naj nas te ne omejujejo pri pisanju. Navsezadnje ne gre za natančna navodila, kako napisati znanstveni prispevek, so pa taka priporočila lahko v pomoč, ko pisanje zastane ali ko nas spomnijo, katere podatke bi bilo glede na naravo naše raziskave še dobro vključiti. V tem pregledu ne bomo sledili lastnostim vsake izmed smernic, ampak se bomo osredotočili na skupne lastnosti večine. Pri tem bomo sledili razširjeni strukturi IMRAD (slika 1), priporočila pri vsakem izmed razdelkov pa avtorjem lahko pomagajo tudi pri pisanju znanstvenega prispevka kakšne druge vrste in ne le raziskovalnega znanstvenega članka.

Naslov

Naslov je prvi element, s katerim bralec prepozna vsebino članka. Na podlagi naslova se tudi odloča, ali ga vsebina članka zanima in ali ga bo prebral *(4, 9)*. Prav tako je naslov pomemben tudi, da bo članek lahko dosegljiv v spletnih bazah, saj mehanizem iskalnikov po bazah poleg ključnih besed za iskanje največkrat uporabi tudi naslov *(4, 6, 9)*. Obstaja več priporočil za pisanje naslova, a nobeno izmed njih ni univerzalno.

Ena od možnosti je, da lahko v naslovu zaobjamemo tri pomembne vidike raziskave: področje, na katerem raziskavo izvajamo, specifičen del tega področja in metodo, s katero smo ga raziskovali *(6)*. Tako oblikovanje naslovov je primernejše za raziskovalne članke.

Prav tako si lahko pri oblikovanju naslova pomagamo tako, da izberemo ključne

besede, ki kar najbolje opisujejo našo raziskavo. Nato jih razvrstimo glede na njihovo pomembnost; tista beseda, ki najbolje povzema našo raziskavo, naj bo bližje začetku. Iz teh ključnih besed poskušamo sestaviti ustrezen naslov, pri katerem poskušamo izključiti manj pomembne besede *(4)*. Tako oblikovanje naslovov je primernejše za pregledne članke.

Treba je poudariti, da sta oba opisana postopka le predlogi za pomoč pri oblikovanju, ki ju avtor lahko prilagodi ali uporabi za lasten miselni proces pri ustvarjanju naslova. O dolžini naslova so mnenja deljena. Čeprav večina revij določa omejitev znakov v naslovu, nekateri avtorji menijo, da je treba ta prostor čim bolje izkoristiti, drugi pa, naj bo naslov strnjen *(4, 9)*. Vsi avtorji se strinjajo, da se v naslovu izogibamo pisanju odvečnih besed (npr. »Raziskava o ...« – drugače je, če določimo tip raziskave) *(6, 9, 31)*. Lažje kot zapovedati želeno obliko naslova pa je opozoriti na nekatere neželene lastnosti. V njih se poskušamo izogniti okrajšavam in kraticam *(6)*. Prav tako je odsvetovano tudi številčenje naslovov, čeprav gre morda za objavo niza člankov o isti tematiki. V naslovih se izogibamo tudi pisanju kemijskih formul (raje navedemo generično ime ali splošno ime spojine – zapletenejše formule bomo predstavljali v drugih delih prispevka), posebnim znakom in nepotrebnim statističnim izrazom (»Statistično značilen vpliv zdravila A na ...«) *(9)*.

Nekatere revije zahtevajo tudi kratek, tekoči naslov (angl. *running title*). Gre za naslov, ki je le pomoč bralcu za orientacijo po reviji, saj je tekoči naslov z drugimi bibliografskimi podatki navadno napisan v glavi, torej v naslovni vrstici nad besedilom vsake strani članka *(9)*. Včasih za tekoči naslov revije uporabijo tudi samo prvi del naslova članka.

Avtorstvo

Večina biomedicinskih revij z IF ima strogo določene pogoje o avtorstvu (angl. *autorship*), ki sledijo merilom, ki jih je določil ICMJE. Pri tem morajo biti za upravičeno avtorstvo izpolnjeni vsaj štirje kriteriji *(32)*:

- Avtorji so prispevali pomemben del k zasnovi ali oblikovanju dela (pri pridobivanju, analizi ali interpretaciji podatkov).
- Avtor je sodeloval pri oblikovanju osnutka prispevka in pregledu tega.
- Vsem avtorjem je bil pred objavo omogočen pregled prispevka, za objavo pa je bilo pridobljeno tudi dovoljenje vseh avtorjev.
- Vsi avtorji se strinjajo, da so odgovorni za vse vidike dela, prav tako pa zagotavljajo, da bodo vprašanja o natančnosti in integriteti kateregakoli dela prispevka primerno obravnavana in razrešena.

Ni pa pomembno le, da tisti, ki ne ustrezajo vsem štirim kriterijem, niso umeščeni med avtorje, ampak tudi, da so vsi tisti, ki kriterijem zadostujejo, uvrščeni med avtorje. Vsakemu, ki ustreza prvemu kriteriju, mora biti omogočena tudi izpolnitev drugega in tretjega kriterija in se mu pregleda nad prispevkom ne sme odtegniti. Tiste sodelavce, ki niso ustrezali vsem štirim kriterijem, so pa pomembno pomagali pri ustvarjanju raziskave, lahko navedemo v zahvali *(32)*.

Razvrstitev avtorjev po vrstnem redu je nekje nezaznamovano, drugje pa revije sledijo bolj razširjenemu pristopu, da se avtorje navaja od tistega z največjim prispevkom do tistega z najmanjšim. V nekaterih znanstvenih disciplinah je navada celo, da se avtorje razvršča po abecedi. V večini medicinskih revij je tudi zaradi točkovanja avtorstva pri znanstvenih nazivih tako, da se prvo avtorstvo (angl. *first author*) prizna prvemu napisanemu avtorju ali pa tistim, ki so jim vsi avtorji v izjavi priznali prvo avtorstvo, kar se navadno navede tudi pri zapisu avtorjev v reviji. Običajno se avtorjem ob imenu dodeli oznako in pod opombo z oznako dopiše »Avtorji si delijo prvo avtorstvo«, »Avtorji si delijo mesto prvega avtorja« ali »Avtorji so k delu enakovredno prispevali«

(angl. *These authors contributed equally to this work*). Posebno mesto ima tudi zadnji napisani med avtorji. Temu se prizna vodilno avtorstvo (angl. *senior author*), največkrat pa pripada predstojniku oddelka, kjer je raziskava potekala *(9)*.

Običajno skupina avtorjev določi tudi korespondenčnega avtorja (angl. *corresponding author*), ki je odgovoren za komunikacijo med preostalimi avtorji in uredništvom revije. Revije imajo običajno tudi napisano, katere dokumente mora skupina avtorjev predložiti pred objavo (potrdila o strinjanju z objavo, odobritev etične komisije, dokumentacija registrirane klinične raziskave, predložitev vloge o navzkrižju interesov itd.) *(32)*.

Avtorja navajamo s polnim imenom in priimkom, če revija zahteva, dopišemo tudi akademske naslove in delovno mesto. Katere akademske naslove dopisati, je odvisno predvsem od smernic posamezne revije. Najpodrobneje deleže posameznih avtorjev pri raziskavi in pisanju prispevka navaja revija JAMA (The Journal of the American Medical Association) *(3)*.

Izvleček

Zasnova izvlečka (angl. *abstract*) smiselno in strukturirano povzema celoten prispevek. Zato je priporočljivo, da se pisanja izvlečka lotimo na koncu, saj imamo takrat že dober pregled nad tem, kaj mora vsebovati *(9)*. Samozadostnost izvlečka je pomembna, saj so v različnih podatkovnih bazah in na spletnih straneh revij običajno dostopni le povzetki različnih člankov, na podlagi katerih se nato bralec odloči, ali bo kupil celoten članek ali ne *(4)*. Z uvajanjem odprtega dostopa se ta vidik uporabnosti izvlečka zmanjšuje, vseeno pa je pomemben, ko raziskovalec išče literaturo in mora iz množice virov odbrati tiste, ki so zanj najprimernejši – kakovostno napisan izvleček namreč kaže tudi na kakovost celotnega prispevka.

Nekatere revije pri strukturi izvlečka sledijo strukturi IMRAD, druge pa pri pisanju puščajo avtorjem bolj proste roke. Pri tistih, ki sledijo strukturi IMRAD, je najpogosteje zahtevano povzemanje (in ne le naštevanje) za vsakega izmed bistvenih delov (pri Medicinskih razgledih npr. izhodišča, metode, rezultati in razprava) *(33)*. Večina revij ima tudi omejen obseg izvlečka (zgornja meja večinoma med 250 in 500 besed). Priporočljivo je tudi, da izvleček ne vsebuje krajšav ali kratic *(6, 9)*.

Struktura izvlečka je tako odvisna od vrste znanstvenega prispevka in smernic revije, v kateri bo objavljen – tako je pri preglednih člankih in večini drugih prispevkov izvleček lahko nestrukturiran. Kljub temu se je pri pisanju vedno dobro držati načela, da dober povzetek sistematično povzame celotno strukturo prispevka. Zato je pomembno tudi, da izvleček po večjih posegih v prvotni članek med pregledovanjem redno posodabljamo.

Ključne besede

Običajno so ključne besede (angl. *key words*) pridružene povzetku. Pomembne so predvsem za algoritme iskalnikov po bazah elektronske literature, zato je njihova izbira ključna, da lahko iskalec med množico prispevkov najde relevantnega *(6)*. Kljub temu pa pomen ključnih besed danes nima več take vloge, kot jo je imel, saj lahko današnji iskalniki hitro preiščejo tudi besede ali besedne zveze znotraj celotnih člankov *(9)*. Pri člankih, ki niso prostodostopni, so na voljo le izvleček/povzetek in ključne besede, zato lahko tudi računalniški iskalni algoritem išče le po teh. Običajno revije usmerijo k določitvi 4–8 ključnih besed, ki izpostavljajo pomembnejše, morda inovativnejše vidike prispevka. Pri tem morajo biti dovolj splošne, da bodo relevantne tudi za bralca, ki želi najti prispevek o tej tematiki, in dovolj specifične, da bo prispevek izstopal med drugimi *(6)*.

Pri izbiri ključnih besed pomaga tudi pregled obstoječega kontroliranega besednjaka za indeksiranje s področja naravo-

slovnih znanosti MeSH (angl. *Medical Subject Headings*) in izbira že obstoječih ustreznih pojmov, čeprav je tudi uporaba inovativnih ključnih besed zaželena, saj se z njimi prvotni besednjak za indeksiranje veča *(34)*.

Uvod/izhodišča

Uvod (angl. *introduction*) je eden najpomembnejših delov vsakega prispevka, saj na bralcih in urednikih pusti prvi vtis, hkrati pa vpliva tudi na mnenje bralca o slogu pisanja, kakovosti raziskave in pomembnosti pridobljenih rezultatov. Pri tem je izredno pomembno, da ga dober uvod prepriča o logiki same raziskave, torej o odgovoru na vprašanje: »Zakaj si sploh začel/-a z raziskavo/pisanjem?«. Pri tem ima dvojno funkcijo – bralca mora pripraviti na to, da bo lahko razumel vsebino prispevka, hkrati pa mora ohraniti njegovo zanimanje, da bo prispevek v celoti prebral *(4, 9, 33, 35)*. Pri raziskovalnih člankih se je v nekaterih slovenskih revijah namesto izraza *uvod* raje začel uporabljati izraz *izhodišča* (tak dogovor velja tudi za Medicinske razglede).

Uvod pri znanstvenem raziskovalnem članku je običajno del, ki ga avtor najprej začne pisati, čeprav nekateri pisci raje začnejo z opisovanjem metodologije in rezultatov in se šele nato vrnejo k njemu *(6, 9)*. Pri pisanju uvoda znanstvenega raziskovalnega članka se je treba izogniti nuji, da bi poskušali povzeti vso dosedanjo teorijo o temi, ki jo pregledujemo. Nekateri priporočajo, da naj bi uvod zajemal le 15 % dolžine celotnega prispevka, običajno torej okoli 250–600 besed *(6, 8)*. Množica podatkov, med katerimi jih za našo raziskavo veliko niti ni pomembnih, je za bralca le odtegnitev od bistvenih vsebinskih poudarkov, ki jih potrebuje, da dobi dobro ozadje za razumevanje raziskave. Prav tako se je v uvodu dobro izogniti pretiranemu ponavljanju, saj bodo raziskovalna vprašanja, ki smo si jih zastavili po pregledu literature, dobila svoj odgovor v razpravi *(6)*. V uvod običajno ne vključujemo rezultatov in delov diskusije, čeprav je tudi to lahko smiseln odmik od osnovne strukture – predstavitev rezultatov ali zaključkov na koncu uvoda lahko namreč pri bralcu vzpostavi večjo kritičnost že pred branjem prispevka, če je izvedena dovolj spretno.

Paziti moramo tudi, da ne izpustimo pregleda kakšnega pomembnega članka na našem področju, tistih, ki so že zastareli, pa v prispevku ne uporabimo *(35)*. Uvod običajno pišemo v sedanjiku *(31)*.

Za pomoč pri pisanju uvoda je bilo razvitih več različnih modelov, ki lahko pomagajo pri začetku pisanja, nikakor pa niso edini ali pravilni način za pisanje uvoda. V nadaljevanju so predstavljeni modeli za pisanje uvoda za znanstveni raziskovalni članek, vendar so take predloge uporabne tudi za pisanje ostalih vrst prispevkov. Vsem je namreč skupno, da se morajo držati čim bolj sistematične in pregledne obdelave vsebine.

Modeli za pisanje uvoda/izhodišč

Problemsko naravnani model (angl. *problem solving model*) predvideva zanašanje na različne oporne točke, kot so cilj, težava, trenutne zmožnosti, rešitev in kriterij za ustreznost rešitve. Poleg tega je znan tudi model ustvarjanja raziskovalnega prostora (angl. *creating a research space,* CARS). Ta v uvodu predvideva, da se osredotočimo na tri vidike:

- usvojitev območja raziskovanja,
  - pri tem pokažemo, zakaj je ravno naša tema zanimiva, pomembna in na nek način tudi problematična – torej vredna raziskave,
- opis in določitev niše (raziskovalnega problema),
  - pri tem opredelimo luknjo v znanju (angl. *knowledge gap*) ali pa določimo, kako bodo izsledki raziskave pomembno vplivali na dosedanje znanje,
- osvojitev niše, pri kateri
  - se lahko opredelimo do dosedanjih rezultatov,

- orišemo pomen in naravo raziskave,
- navedemo raziskovalna vprašanja in hipoteze, torej rešitve raziskovalnega problema, ki jih je raziskava nato preizkusila.

Poleg teh treh korakov lahko raziskovalec doda še četrtega o strukturi preostalega dela prispevka *(8, 35)*.

Podoben in verjetno najpogostejši model za pisanje uvoda raziskovalnega članka je model strukture lijaka (od splošnejšega k bolj specifičnemu) *(9, 35)*. Je podoben modelu CARS, a predvideva štiri razdelke: znano (angl. *known*), neznano ali luknja v znanju (angl. *knowledge gap*), hipoteze oz. raziskovalno vprašanje (angl. *hypothesis*) in pristop (angl. *approach*). Pri tem se prvi del osredotoča predvsem na ustvarjanje konteksta k problemu, ki se ga raziskava dotika, nato pa išče že obstoječe rešitve in predlaga tudi svojo rešitev, pri čemer je nujna opredelitev luknje v znanju, ki jo bo raziskava lahko zapolnila. Zadnji odstavek uvoda je običajno namenjen opredelitvi cilja raziskave in predstavitvi hipotez ali raziskovalnega vprašanja, nanj pa v uvodu običajno še ne odgovorimo *(35, 36)*.

Materiali in metode

Najpomembnejše vodilo za pisanje tega odseka znanstvenega prispevka je, da mora biti napisan tako, da bo naključni raziskovalec lahko našo raziskavo natančno ponovil le z opisom metode, ki smo ga podali. To je pomembno tudi zato, da lahko raziskavo ponovi katerikoli laboratorij in na ta način potrdi dobljene rezultate – ta sklop lahko tako primerjamo tudi z »receptom za raziskavo«. Smiselno je, da pri metodah navedemo tudi utemeljitev, zakaj smo se odločili za izbiro ravno te metode, pri pisanju pa moramo biti pozorni, da vključimo podatke o *(6, 9, 28, 36)*:

- časovnem okvirju in mejnikih v raziskavi,
- dovoljenjih etičnih komisij,
- udeležencih raziskave (izključitvena in vključitvena merila, pri poskusnih živalih in celičnih linijah tudi vir/dobavitelja in vrsto),
- protokolu raziskave (kolikokrat je bil poskus ponovljen, katere kemikalije in naprave so bile uporabljene in kako, merilne napake postopkov in naprav),
- načinu pridobivanja podatkov (katere spremenljivke smo merili in kako),
- velikosti vzorca in
- metodah za analizo podatkov (kakšna je bila obdelava podatkov v posameznih poskusnih skupinah, katere statistične metode smo uporabili).

Vse našteto je treba vključiti v jasno opisan eksperimentalen pristop, običajno napisan v pretekliku, ki ga lahko podamo tudi s shemo, ki jo nato podrobneje obrazložimo. Ob zapletenejših postopkih se lahko sklicujemo na literaturo, sami pa njihov potek le povzemamo *(9, 31)*. Zavedati se je treba, da ni potrebe po vključevanju nerelevantnih podrobnosti (npr. kakšno barvo rokavic smo uporabili), o tem, kaj je pomembno in kaj ne, pa presojamo glede na samo naravo raziskave *(9)*. Podroben opis postopka verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) namreč ni potreben pri prispevku, ki PCR omenja le kot diagnostično sredstvo, pri prispevku, ki primerja različne vrste analize s PCR, pa je podrobnejša razlaga na mestu *(6)*. Če je pregled metodologije daljši, ga lahko smiselno razčlenimo s podnaslovi.

Statistična analiza

Uporaba statističnih metod je v današnjem raziskovanju nujna, pri čemer pa svetujemo, naj bodo uporabljene statistične metode primerne in že ustaljene. Če kateri izmed uporabljenih statističnih testov ne spada med najbolj pogoste, ga je treba podrobneje in jasno opisati, pri tem pa se sklicevati tudi na literaturo *(9)*. Čeprav je zaradi dostopnosti uporabniku prijaznih statističnih računal-

niških programov statistična obdelava podatkov bližje tudi širšemu krogu raziskovalcev, je še vedno običajno, da v raziskavi svetuje in sodeluje biostatistik *(6)*.

Rezultati

Odsek o rezultatih (angl. *results*) je najožji del strukture IMRAD. V njem podatke, ki smo jih pridobili, v pretekliku običajno le golo podajamo in jih še ne komentiramo ali interpretiramo. Sočasno ali zaporedno podajanje rezultatov in interpretacijo revije dovoljujejo le izjemoma (taki sta npr. reviji Journal of Experimental Medicine in Journal of Clinical Investigation) *(8, 9)*. Rezultati so običajno tako popolnoma ločeni od razprave, da lahko samostojno predstavljajo večjo objektivnost *(4)*. Kot smo omenili v podpoglavju o kritiki današnjega znanstvenega pisanja, se moramo zavedati, da sta tudi izbira metode (vključno z izbiro postopkov statistične analize) in način predstavitve rezultatov odvisna od avtorja in tako lahko dajeta le lažen videz objektivnosti.

Tudi pri pisanju tega odseka je priporočljiv sistematičen pristop. Običajno se začne s predstavitvijo vzorca, nato pa imamo več različnih možnosti *(6, 8)*. V pomoč nam je lahko, če rezultate navajamo po pomembnosti za raziskavo ali pa v kronološkem zaporedju *(9)*. Če imamo npr. dve različni skupini preiskovancev, lahko rezultate podajamo v istem vrstnem redu skozi celoten odsek – najprej podatke o vzorcu za testno skupino, nato za raziskovalno itd. *(6)*. V splošnem pa rezultate običajno navajamo tako, da najprej predstavimo splošnejše in preprostejše, nato pa se posvetimo bolj kompleksnim in podrobnim *(31)*. Če je rezultatov izredno veliko in jih lahko uredimo v smiselne sklope, lahko tako razdelitev nakažemo tudi s podnaslovi.

Za ta del je značilna tudi uporaba grafov in tabel, za katere imajo revije pogosto določeno omejitev števila. Grafi in tabele sami zase že veljajo za zadostno predstavitev podatkov, zato vseh predstavljenih podatkov v besedilu ne navajamo podrobneje *(4, 6, 8)*. Vseeno pa je nujno, da rezultatov ne predstavljajo le grafične upodobitve, ampak da pomembnejše opišemo tudi z besedami *(4)*. Poleg grafov in tabel lahko uporabimo tudi drugačno grafično obliko predstavitve rezultatov *(6)*. Pri vseh grafičnih upodobitvah se moramo zavedati, da morajo biti te samozadostne – besedilo, tabele in diagrami se sicer lahko dopolnjujejo, vendar morajo biti vsi spremljajoči podatki v njih dobro razvidni (npr. podatki o tem, kaj predstavljata abscisa in ordinata, legenda barv krivulj, številski podatki ob tortnih diagramih itd.) *(4, 9, 31, 36)*. Prav tako morajo biti vsi grafični elementi ustrezno oštevilčeni, lahko pa so opremljeni tudi s spremnim besedilom. Glede spremnega besedila h grafom je najbolje preveriti smernice posamezne revije (nekatere zahtevajo tudi dvojezično zapisovanje naslovov tabel in grafov) *(4, 31)*.

Podatkom moramo nujno pripisati primerne statistične parametre (npr. središčnim vrednostim mora vedno slediti primerna mera variabilnosti) *(6)*. Rezultate podajamo v pretekliku, za p-vrednosti pa navajamo točna števila z nekaj decimalnimi mesti (zahteve po številu decimalnih mest so zopet odvisne od revije) *(9)*.

Razprava

V razpravi (angl. *discussion*) se opredelimo do rezultatov in jih umestimo v kontekst, ki smo ga vzpostavili z uvodom. Z uvodom sta običajno v zrcalnem razmerju, saj lahko uvod po strukturi lijaka prehaja od splošnejšega k bolj specifičnemu, pri razpravi pa gre za ravno obraten proces, saj izhajamo iz specifičnih rezultatov raziskave in na podlagi teh poskušamo ustvariti izsledke *(6, 8)*. Deduktivno mišljenje uvoda torej v razpravi prehaja k induktivnemu. Razpravo običajno pišemo v sedanjiku *(31)*. Za nekatere raziskovalce je zaradi velike variabilnosti to najbolj zahteven del prispevka. Razprave se

namreč močno razlikujejo po dolžini, obliki in urejenosti. Ravno slaba strukturiranost razprave je tudi ena od glavnih težav pisanja po strukturi IMRAD *(8, 28)*. Tudi zato je pred začetkom pisanja pomemben dober osnutek in pregleden zapis rezultatov. Strukturo pisanja razprave lahko povzamemo v naslednjih sklopih *(8)*:

- glavni izsledki raziskave,
- umestitev v raziskovalni kontekst in
- zaključek.

Delitev na te tri sklope najbolje sledi strukturi IMRAD in je zelo uporabna pri zapisu raziskovalnih znanstvenih člankov. Pogosto se (predvsem pri drugih vrstah znanstvenih prispevkov, v nekaterih revijah pa tudi pri raziskovalnih znanstvenih člankih) zadnji izmed teh sklopov, torej zaključek, odcepi in postane lasten del znanstvenega prispevka. Včasih je taka razdelitev še bolj smiselna, saj lahko tako po obsežnejših razpravah bolj pregledno povzamemo najpomembnejše izsledke in predlagamo ideje za nadaljnje raziskovalno delo. Vsakega izmed treh sklopov smo podrobneje predstavili, treba pa je opozoriti, da se predvsem prvi in drugi (torej predstavitev glavnih izsledkov in umestitev v raziskovalni kontekst) lahko prekrivata in je njuna sinteza ob dobro pregledni zgradbi celo zaželena. Prav tako je razprava del članka, kjer ima pisec največ ustvarjalne svobode, zato naj bodo predstavljene smernice bolj v pomoč pri organizaciji kot zapoved za pravilno pisanje tega sklopa.

Predstavitev glavnih izsledkov raziskave

Ena izmed možnosti, kako se sistematično lotiti predstavitve izsledkov, je, da na podlagi rezultatov oblikujemo smiselne sklepe, ki pa jih je treba podati na logičen način *(4)*. Pri tem pazimo, da naši sklepi zares izhajajo iz naših rezultatov in nismo pri njihovem oblikovanju izpustili kakšnega pomembnega logičnega koraka. Oblikovanje sklepov, ki niso podprti z rezultati, pridobljenimi v raziskavi, je namreč lahko razlog za zavrnitev članka *(9)*. Uporabno je, da posamezne sklepe razdelimo v štiri kategorije *(4)*:

- Sklepi, pomembni za hipoteze, s katerimi smo začeli in na podlagi katerih lahko podamo sodbo o zavrnitvi ali potrditvi hipotez.
- Sklepi, pomembni za hipoteze, a niso tako natančni ali neposredni, da bi lahko brez dodatnega raziskovanja potrdili ali zavrgli hipotezo.
- Sklepi, ki temeljijo na raziskavi, a so za hipoteze nerelevantni, čeprav so za bralca zanimivi (lahko jih vseeno vključimo in izpostavimo idejo o nadaljnjem raziskovanju področja).
- Sklepi, ki temeljijo na raziskavi, a so za hipoteze nerelevantni, hkrati pa tudi niso zanimivi za ciljno bralstvo.

Sklepe je glede na zgornje kategorije smiselno razvrstiti po pomembnosti (od za našo raziskavo najbolj relevantnega do najmanj relevantnega), nato pa za vsakega napisati zaokroženo celoto. Vsaka izmed zaokroženih celot sklepa naj bi bila sestavljena iz treh delov *(4)*:

- uvodne povedi (v tej je izpostavljeno bistvo sklepa, kratek povzetek celotne razprave o njem),
- logičnega argumentiranja (dejstva, pridobljena v rezultatih, primerjamo z obstoječo teorijo in z drugimi dejstvi, pri čemer poskušamo ohraniti logični potek misli – v tem delu lahko povežemo predstavitev izsledkov z umestitvijo v raziskovalni kontekst) in
- zaključka sklepa (zaključna poved, torej nekaj, za kar želimo, da si bralec po argumentaciji zapomni).

Čeprav v razpravi predstavimo lastno opredelitev do rezultatov in argumente, je dobro, da se držimo sistematičnega in preglednega razdeljevanja na razdelke. Vsak argument, ki ga avtor v razpravi razvije, mora tako dobi-

ti tudi svoj zaključek v sklepu. Posamezne dele razprave se lahko razdeli tudi v sklope, ki se jih podnaslovi *(4, 28)*.

Poleg oblikovanja glavnih sklepov je dobro za iste rezultate ponuditi tudi alternativne sklepe, ki bi prav tako lahko razložili pridobljene podatke, a (po našem mnenju) niso tako verjetni. Ravno slednje nam lahko pomaga pri posameznem sklepu tudi preiti na umestitev v raziskovalni kontekst *(8)*.

Umestitev razprave v raziskovalni kontekst

Obenem s predstavitvijo glavnih izsledkov lahko izpostavimo tudi razlike in podobnosti z drugimi raziskavami, vse nepričakovane rezultate (ki morda niso v skladu z obstoječimi teorijami) pa moramo posebej analizirati in izpostaviti *(6, 8)*. Pri tem ne povzemamo spet literature s področja, saj je bil za to prostor v uvodu – lahko pa jo omenimo zato, da ob njej neposredno primerjamo dobljene rezultate in jih na ta način ovrednotimo. V tem delu moramo tudi poudariti, kako naši izsledki dopolnjujejo obstoječe znanje. Ob umestitvi v kontekst lahko navedemo tudi slabosti in omejitve raziskave, dobro je tudi, če za njih predlagamo tudi rešitve in razlage *(4, 6, 8, 36)*. Zaželeno je, da se ta del smiselno povezuje že s predstavitvijo samih izsledkov raziskave.

Zaključek

Zaključek je lahko popolnoma samostojna enota ali pa je del razprave. V njem povzamemo najpomembnejše izsledke. To poskušamo storiti čim bolj strnjeno, pri tem pa lahko upoštevamo tudi okvirje raziskovalnega vprašanja in hipotez. Dodamo lahko tudi namige o praktični uporabnosti izsledkov raziskave, na koncu pa navedemo tudi možnosti za nadaljnje raziskovanje *(6, 8)*.

Zahvala

Zahvala (angl. *acknowledgements*) običajno sledi razpravi oz. zaključku. Vanjo spadajo vsi sodelavci, ki ne ustrezajo vsem štirim kriterijem za avtorstvo, vendar so pomembno pomagali pri raziskavi, statistični analizi ali pripravi osnutka. Običajno jih navedemo skupaj z njihovimi akademskimi naslovi *(6)*. Prav tako je tu mesto, kjer se lahko zahvalimo tudi organizaciji, ki je raziskavo finančno podprla. Evropska komisija in Agencija za raziskave Republike Slovenije imata v pogodbi tudi določeno, da mora avtor pri javnih nastopih, predstavitvah in objavah navesti, da sta raziskavo financirali. Običajno je način, kako naj izpostavimo organizacijo, zapisan že v pogodbi za financiranje, drugače pa lahko tu navedemo šifro in naziv projekta, pod okriljem katerega je naša raziskava *(9, 31)*.

Navzkrižje interesov

Izjemnega pomena za kakovost raziskave je, da navedemo kakršnakoli navzkrižja interesov (angl. *conflicts of interest*) – lahko gre tako za osebna kot tudi politična, akademska ali (največkrat) finančna *(6)*.

Viri in literatura

Vsaka revija ima v navodilih za avtorje zapisano, kakšen način citiranja in navajanja pričakuje od avtorja prispevka. Prav tako je zapisano tudi, kako naj bo urejen končni spisek literature in virov. Pomembno je, da med vire in literaturo vključimo tiste vire, ki so za nas relevantni, niso že zastareli, hkrati pa, da ne navajamo celotne literature nekega področja, saj bi tako seznam lahko postal predolg. Pričakuje se namreč dobro poznavanje vsakega izmed navedenih virov *(9)*. Navodila za navajanje virov in literature, ki jih predpiše revija, so predvsem tehnične narave in za vsebino prispevka niso tako pomembni.

Za citiranje virov so se po svetu razvili različni citatni standardi. Za navajanje znotraj besedila sta tako v ospredju vancouverski in harvardski način (v prvem so navedeni tudi viri znotraj tega prispevka). Večina medicinskih revij je prevzela

vancouverski način, ki predvideva, da znotraj besedila navajamo številke v oklepajih po vrstnem redu, na koncu pa vse vire navedemo po tej številski razvrstitvi. Harvardski način bolj poudari avtorja in se je uveljavil na družboslovnih področjih, predvideva pa zapis avtorja in letnice med besedilom, na koncu pa razporeditev virov po abecednem redu avtorjev. Poleg omenjenih dveh načinov navajanja so se znotraj posameznih znanstvenih disciplin razvili tudi citatni standardi. Obstaja jih precejšnje število, najpogostejši so *(4, 16)*:

- APA – Ameriško psihološko združenje (American Psychological Association)
  - za psihologijo, vzgojo in družbene vede,
- MLA – Modern Language Association
  - za humanistiko, jezikoslovje in literarno vedo,
- AMA – Ameriško zdravniško združenje (American Medical Association)
  - za medicino in biologijo in
- Chicago
  - za naravoslovje.

Pri iskanju virov si je dobro pomagati z iskalniki, kot so Pubmed, Medline ali Scopus. V zadnjem času se na tem področju uveljavlja tudi Google Scholar. Na žalost je trenutno precejšen delež prispevkov še vedno znotraj omejenega, zaprtega dostopa, ki raziskovalca prisili v nakup posameznega članka ali revije. Ko imamo vire zbrane, si pri njihovem navajanju, organizaciji in shranjevanju lahko pomagamo s programom za urejanje virov, kot so plačljivi EndNote™ in brezplačna Zotero ter Mendeley. Uporaba programa, ki močno olajša delo z velikim številom virov, je danes za raziskovalca praktično nujna *(6)*.

ZAKLJUČEK

Znanstveno pisanje je v današnjem strokovnem svetu izjemno pomembna veščina. Zaradi odvisnosti od javnih objav pri pridobivanju akademskih nazivov in finančnih sredstev se je med strokovnimi krogi uveljavilo celo geslo *objavi ali propadi* (angl. *publish or perish*) *(31)*. Zagotavljanje dobre znanstvene pismenosti je pomembno tudi na dodiplomskih študijskih programih, čeprav se študent po diplomi ali magisteriju usmeri v delo, ki se raziskovanja ne dotika neposredno. Poznavanje procesa nastajanja znanstvenega prispevka namreč pomembno pomaga pri pravilni interpretaciji in oceni kakovosti objav v različnih znanstvenih revijah in pri razumevanju raziskovalnega procesa. Za dober znanstveni prispevek so značilne sistematičnost, preglednost in natančnost pri izražanju. Čeprav obstaja veliko smernic za znanstveno pisanje (več kot 250 za različne vrste znanstvenih raziskav), je večini skupna struktura IMRAD. Kljub precejšnjemu številu mednarodnih in splošnih priporočil za znanstveno pisanje pa je za slovenski jezik na voljo neprimerljivo manj objav in priročnikov o slogu znanstvenega pisanja.

Predstavljene smernice in nasveti naj služijo predvsem kot pomoč pri razvijanju avtorjeve lastne raziskovalne misli. Čeprav imajo revije za objavo postavljena različna merila, ki so predvsem tehnična, zadostitev tem ne sme biti primarni cilj avtorjevega pisanja. Tehnične zahteve (tudi pri ocenjevanju raziskovalnih nalog) so vedno le drugotnega pomena, važna pa je predvsem vsebina in to, kako je s pisanjem podana. Ko ustvarjalec pozna ustaljene postopke tvorjenja znanstvenoraziskovalnega besedila, jih lahko (vseeno znotraj običajno dokaj ohlapno predpisanih zahtev posamezne revije) tudi spretno krši in s tem pritegne bralčevo pozornost.

Upamo, da bo prispevek dobra spodbuda, predvsem pa pomoč mlajšim raziskovalcem pri znanstvenem pisanju. Ker je javna objava smiselna tudi kot proces in rezultat izdelave raziskovalnih nalog za Prešernove nagrade (vključena je tudi v merila za ocenjevanje), bo morda katerega izmed raziskovalcev spodbudil k pisanju lastnega znanstvenega prispevka za eno izmed domačih ali tujih revij.

LITERATURA

1. Hoogenboom BJ, Manske RC. How to write a scientific article. Int J Sports Phys Ther. 2012; 7 (5): 512–7.
2. Simera I, Altman DG, Moher D, et al. Guidelines for reporting health research: the EQUATOR network's survey of guideline authors. PLoS Med [internet]. 2008 [citirano 2020 Feb 28]; 5 (6): e139. Dosegljivo na: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050139
3. Drinovec J, Ahčan U. Standardi za medicinsko pisanje in urejanje. Zdrav vestn. 2006; 75 (2): 105–9.
4. Aberšek B, Aberšek MK. Znanstveno pisanje. In: Aberšek M, Aberšek MK, eds. Znanstveno pisanje ≥ razmišljanje v besedah. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2019. p. 29–51.
5. Grzyb K, Snyder W, Field KG. Learning to write like a scientist: a writing-intensive course for microbiology/health science students. J Microbiol Biol Educ [internet]. 2018 [citirano 2020 Feb 18]; 19 (1): doi: 10.1128/jmbe.v19i1.1338 Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969401/
6. Jirge PR. Preparing and publishing a scientific manuscript. J Hum Reprod Sci. 2017; 10 (1): 3–9.
7. Sharma S. How to become a competent medical writer? Perspect Clin Res. 2010; 1 (1): 33–7.
8. Kallestinova ED. How to write your first research paper. J Biol Med. 2011; 84 (3):181–90.
9. Miklavčič D. Objavljanje rezultatov raziskav – pisanje člankov. Elektrotehniški vestnik. 2010: 77 (1): 75–84.
10. Callaway E. Publishing elite turns against impact factor. Nature. 2016: 535: 210–1.
11. Paulus FM, Cruz N, Krach S. The Impact Factor Fallacy. Front Psychol. 2018; 9: 1487.
12. Tort AB, Targino ZH, Amaral OB. Rising publication delays inflate journal impact factors. PLoS One. 2012; 7 (12): e53374.
13. Mehta N. Misrepresenting science is almost as bad as fraud: Randy Schekman. Livemint [internet]. 2015 [citirano Jun 2020]. Dosegljivo na: https://www.livemint.com/Consumer/JroUqav3irROBqHiSSJbaM/Misrepresenting-science-is-almost-as-bad-as-fraud-Randy-Sch.html
14. Stephan P, Veugelers R, Wang J. Blinkered by bibliometrics. Nature. 2017: 544: 411–2.
15. Stephan, P. How Economics Shapes Science. London: Harvard Univ. Press; 2012. p. 18–31.
16. Hladnik M. Navajanje. In: Hladnik M, eds. Nova pisarija: strokovno pisanje na spletu. Ljubljana: Znanstvena založba Filozofske fakultete; 2016. p. 120–93.
17. Raziskovalno in razvojno delo: Odprta znanost [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; c2020 [citirano 2020 May 5]. Dostopno na: https://www.uni-lj.si/raziskovalno_in_razvojno_delo/odprta_znanost/
18. Openaccess Slovenia: Odprte objave [internet]. Ljubljana: Openaccess Slovenia; c2020 [citirano 2020 May 5]. Dostopno na: https://www.openaccess.si/odprte-objave/
19. Odprti dostop: Koalicija S in Načrt S [internet]. Ljubljana: Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije; c2020 [citirano 2020 May 5]. Dostopno na: https://www.arrs.si/sl/dostop/koalic-nacrt-S.asp
20. Plan S: About Plan S [internet]. Strasbourg; European Science Foundation; c2020 [citirano 2020 May 5]. Dostopno na: https://www.coalition-s.org/
21. Marta MM. A brief history of the evolution of the medical research article. Clujul Med. 2015; 88 (4): 567–570.
22. Sollaci LB, Pereira MG. The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure: a fifty-year survey. J Med Libr Assoc. 2004; 92 (3): 364–7.
23. Heseltine E. Why authors have to use a rigid format for their journal articles. Ann R Coll Surg Engl. 2015; 97 (4): 249–51.
24. Medawar P. Is the scientific paper a fraud? Listener. 1963; 70: 377–8.
25. Howitt SM, Wilson AN. Revisiting »Is the scientific paper a fraud?«: The way textbooks and scientific research articles are being used to teach undergraduate students could convey a misleading image of scientific research. EMBO Rep. 2014; 15 (5): 481–4.
26. Lederman NG. Students' and teachers' conceptions of the nature of science: a review of the research. J Res Sci Teach. 1992; 29: 331–59.
27. Cartrette D, Melroe-Lehrman B. Describing changes in undergraduate students' preconceptions of research activities. Res Sci Educ. 2012; 42: 1073–100
28. Wu, J. Improving the writing of research papers: IMRAD and beyond. Landscape Ecol [internet]. 2011 [citirano 2020 Feb 27]; 26, 1345–9. Dosegljivo na: https://doi.org/10.1007/s10980-011-9674-3
29. The EQUATOR network: Enhancing the QUAlity and Transparency Of Health Research [internet]. Oxford: University of Oxford; c2020 [citirano 2020 Feb 27]. Dosegljivo na: https://www.equator-network.org/

30. Reporting checklists for medical researchers [internet]. Oxford: University of Oxford; c2020 [citirano 2020 Feb 26]. Dosegljivo na: https://www.goodreports.org/
31. Miholič P, Marušič D. Pisanje (znanstvenih) člankov. Bilt – Ekon Organ Inform Zdrav. 2011; 27 (1): 65–71.
32. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals [internet]. International Committee of Medical Journal Editors; c2020 [citirano 2020 Feb 25]. Dosegljivo na: http://www.icmje.org/recommendations/
33. Medicinski razgledi: navodila avtorjem [internet]. Ljubljana: Medicinski razgledi; c2020 [citirano 2020 Feb 26]. Dostopno na: http://medrazgl.si/arhiv/mr_navodila_avtorjem.pdf
34. Bekhuis T. Keywords, discoverability, and impact. J Med Libr Assoc. 2015; 103 (3): 119–20.
35. Bahadoran Z, Jeddi S, Mirmiran P, et al. The Principles of Biomedical Scientific Writing: Introduction [internet]. Int J Endocrinol Metab. 2018 [citirano 2020 Feb 25]; 16 (4): e84795. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218661/
36. Cooper ID. How to write an original research paper (and get it published). J Med Libr Assoc. 2015; 103 (2): 67–8.

Prispelo 5. 4. 2020

Gorazd Požlep[1], Breda Barbič Žagar[2], Gašper Marinšek[3], Špela Plut[4]

Spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola

Study on The Efficacy and Safety of a Tramadol and Paracetamol Combination in Patients with Postoperative Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pooperativna bolečina, kombinacije zdravil, tramadol, paracetamol

IZHODIŠČA. Pooperativno bolečino občuti več kot 80 % bolnikov. Temelj zdravljenja so opioidi, novejše smernice pa priporočajo multimodalno analgezijo. Z neintervencijsko raziskavo spremljanja klinične učinkovitosti in varnosti zdravljenja s kombinirano tableto tramadola in paracetamola pri bolnikih s pooperativno bolečino smo želeli pridobiti dodatne izkušnje o uporabi te kombinacije v vsakdanji praksi. METODE. Zdravniki so v okviru rednega zdravljenja bolnikom uvedli kombinirano tableto v odmerku 37,5 mg/325 mg ali 75 mg/650 mg, odvisno od jakosti izhodiščne bolečine. Učinkovitost zdravljenja smo merili na podlagi bolnikove ocene jakosti bolečine na numerični lestvici ob vzetem odmerku in 2 uri po njem. Posameznega bolnika smo spremljali do 6 dni po operaciji. Varnost smo spremljali na podlagi spontanega poročanja o neželenih učinkih. REZULTATI. V raziskavo je bilo vključenih 1.427 bolnikov, največ z operacijo spodnjega uda in abdomna. Jakost bolečine se je statistično pomembno zmanjšala po vsakem odmerku in med 6-dnevnim spremljanjem. Zmanjšanje je bilo bolj izrazito pri večjem odmerku, saj se je bolečina med spremljanjem zmanjšala s 4,9 na 1,4, pri bolnikih, ki so jemali manjši odmerek, pa s 4,2 na 1,0. Kombinirana tableta tramadola in paracetamola je bila pri 57,7 % bolnikov uvedena kot sočasna analgetična terapija. Potreba po sočasni analgetični terapiji se je med spremljanjem zmanjševala, na zadnji dan je druga protibolečinska zdravila potrebovalo še 34,9 % bolnikov. Neželeni učinki so se pojavili pri manj kot 7 % bolnikov. ZAKLJUČKI. Zdravljenje pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola je varno in omogoča dodatno zmanjšanje tako jakosti bolečine kot potrebe po sočasni analgetični terapiji.

[1] Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; pozlep@netscape.net

[2] Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

[3] Gašper Marinšek, mag. biokem., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; gasper.marinsek@krka.biz

[4] Špela Plut, mag. farm., Krka d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; spela.plut1@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: postoperative pain, combination therapy, tramadol, paracetamol

BACKGROUND. Postoperative pain affects more than 80% of patients. The mainstay of treatment is opioid-based, with recent guidelines recommending multimodal analgesia. The aim of the non-interventional study on the clinical efficacy and safety of tramadol/paracetamol single-pill combination in patients with postoperative pain was to acquire detailed experience with the combination in everyday clinical practice. METHODS. The initiation of therapy with 37.5 mg/325 mg or 75 mg/650 mg single-pill combination as part of regular therapy was determined based on the patient's baseline pain intensity. The treatment efficacy was measured in terms of pain intensity evaluated on a 0–10 numeric rating scale at administration and 2 hours after each administration. Each patient was monitored for up to 6 days after surgery. The safety of the medicine was followed by spontaneous adverse event reporting. FINDINGS. The study population consisted of 1,427 patients; most of them underwent lower limb or abdominal surgery. Statistically significant pain intensity reduction was established after each administration and during the 6-day monitoring period. Improvement in pain intensity was more significant in patients who received the high-strength dosage; their pain improved from 4.9 at baseline to 1.4 at endpoint. In the low-strength subgroup, pain improved from 4.2 to 1.0. At baseline, 57.7% of patients were concomitantly treated with another analgesic; on the last day of monitoring, these patients amounted to 34.9%. Adverse events occurred in less than 7% of patients. CONCLUSIONS. Postoperative pain treatment with tramadol/paracetamol single-pill combination was safe and allowed for an additional reduction of both, pain intensity and the need for concomitant analgesic therapy.

UVOD

Vsako leto potrebuje operativni poseg več kot 230 milijonov ljudi, število posegov pa se iz leta v leto še povečuje *(1)*. Akutna pooperativna bolečina je običajen pojav, saj jo občuti več kot 80 % bolnikov. Približno tri četrtine bolnikov svojo bolečino opisuje kot srednje močno, močno ali zelo močno *(2, 3)*. Bolj kot jakost bolečine vzbuja skrb podatek, da je lajšanje bolečine zadostno pri manj kot polovici bolnikov s pooperativno bolečino *(2, 4)*. Posledice nezadostnega lajšanja bolečine so slabša kakovost življenja in sposobnost okrevanja ter večje tveganje za pooperativne zaplete, lahko pa se razvije tudi kronična pooperativna bolečina *(2)*. Zelo pomembno je, da pooperativno bolečino čim hitreje in čim uspešneje zmanjšamo oz. odpravimo in tako ugodno vplivamo na proces zdravljenja in rehabilitacijo *(1)*.

Osnova za zdravljenje pooperativne bolečine so opioidi, po operativnem posegu jih jemlje kar 80 % bolnikov *(5)*. So sicer učinkoviti, a hkrati povezani z neželenimi učinki. Za zdravljenje bolečine se zato priporočajo kombinirana zdravila, ki zagotavljajo hkratno učinkovitost in dobro prenašanje *(6)*. Svetovne smernice za lajšanje pooperativne bolečine zelo priporočajo uporabo multimodalne analgezije. Gre za zdravljenje s kombinacijo dveh ali več analgetikov in/ali metod z različnimi mesti oz. načini delovanja. Rezultat takega zdravljenja je učinkovitejše lajšanje bolečine in zmanjšanje uporabe opioidov, posledično pa tudi z opioidi povezanih neželenih učinkov *(7)*. Smernice priporočajo uporabo opioidov in neopioidnih analgetikov, npr. paracetamola *(2)*. Ena izmed pogosto uporabljenih kombinacij je kombinacija šibkega opioida

tramadola in paracetamola. Tramadol je sintetični centralno delujoči opioidni analgetik z dvojnim mehanizmom delovanja. Deluje kot agonist opioidnih receptorjev (pretežno μ) in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Za razliko od drugih opioidov je povezan z manjšim tveganjem za pojav zaprtosti, nastanek odvisnosti in manjšim vplivom na dihalno funkcijo. Paracetamol je derivat anilina z analgetičnim in antipiretičnim učinkom. V klinični praksi se uporablja že več kot 50 let, pretežno za zdravljenje blage do zmerne bolečine. Natančen mehanizem delovanja paracetamola ni poznan, predvideva pa se, da prek različnih mehanizmov vpliva na centralni živčni sistem *(8, 9)*. Prednost uporabe kombinacije teh dveh učinkovin je predvsem komplementaren način delovanja, ki se odraža v sinergističnem oz. aditivnem učinku. Ta omogoča hiter in dolgotrajen analgetični učinek (hiter nastop delovanja omogoča paracetamol, dolgotrajnost analgezije pa tramadol) ter doseganje učinkovite analgezije z manjšimi odmerki posameznih učinkovin. Posledično se zmanjša tudi pogostost neželenih učinkov *(6, 8, 10)*. Kombinacija tramadola in paracetamola je na voljo tudi v obliki kombinirane tablete. Poleg omenjene prednosti, značilne za kombinacijo dveh učinkovin, pomeni uporaba take farmacevtske oblike, da bolnik jemlje manj tablet, kar dodatno olajša zdravljenje *(11)*. Z neintervencijskim spremljanjem klinične učinkovitosti in varnosti kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom smo želeli dobiti boljši vpogled v vsakdanjo klinično prakso uporabe te kombinirane tablete pri bolnikih s pooperativno bolečino. Medtem ko so učinkovitost in varnost kombinirane tablete v odmerku po 37,5 mg/325 mg pri bolnikih s pooperativno bolečino potrdili že v nekaj raziskavah, obsežnejših raziskav z odmerkom po 75 mg/650 mg do sedaj ni bilo na voljo *(8)*. Namen raziskave je bil dodatno potrditi klinično učinkovitost in varnost kombinirane tablete tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg, predvsem pa pridobiti bolj poglobljene izkušnje z zdravljenjem pooperativne bolečine z večjim odmerkom (75 mg/650 mg).

MATERIALI IN METODE

V neintervencijski raziskavi smo spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v dveh jakostih. Spremljanje je potekalo v Sloveniji od junija 2016 do decembra 2017, vključeni so bili bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, s pooperativno bolečino po operativnem posegu. Spremljanje je odobrila Komisija za medicinsko etiko (KME) z odločbo št. 0120-274/2016-2 in je potekalo v skladu z načeli Helsinške deklaracije in dobre klinične prakse.

Bolniki so bili spremljani od dne, ko jim je bilo po operativnem posegu uvedeno zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola, do odpusta iz bolnišnice (največ 6 dni). Posameznemu bolniku je bilo uvedeno zdravljenje s kombinirano tableto z jakostjo, ki je bila določena glede na jakost njegove bolečine. Jakost bolečine je bolnik ocenil na numerični lestvici 0–10, pri čemer 0 pomeni, da bolečine ni, 10 pa, da je bolečina zelo huda in močno izražena. Bolečina je bila ocenjena ob vsakem vzetem odmerku in 2 uri po vsakem odmerku. Bolniki so ustrezen odmerek po potrebi prejeli v razmiku najmanj 6 ur, vendar skupno ne več kot 4 tablete na dan (velja za obe jakosti kombinirane tablete). Skupno je bilo torej izvedenih do 8 meritev bolečine na dan (4 meritve, ko je bolnik vzel odmerek, in 4 meritve 2 uri po vzetem odmerku). Po prenehanju spremljanja so bolniki po potrebi lahko zdravljenje z uvedenim zdravilom nadaljevali.

Varnost zdravljenja smo spremljali na podlagi bolnikovega spontanega poročanja o neželenih učinkih. Preiskovalci so

ovrednotili in zabeležili jakost neželenega učinka (blag, zmeren, hud) in njegovo resnost, pisna prijava pa je bila oddana, če je šlo za resen, medicinsko pomemben ali nepričakovan neželeni učinek in če je uporaba zdravila povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugimi zdravili ali pa je bil prisoten sum, da ga je povzročila.

Parametri učinkovitosti so bili šteti za ordinalne naključne spremenljivke. Jakost bolečine, ocenjeno po numerični lestvici, lahko štejemo za diskretizacijo razmernostne naključne spremenljivke. Zaradi velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti razlike med povprečjema dveh meritev v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalne ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja.

REZULTATI

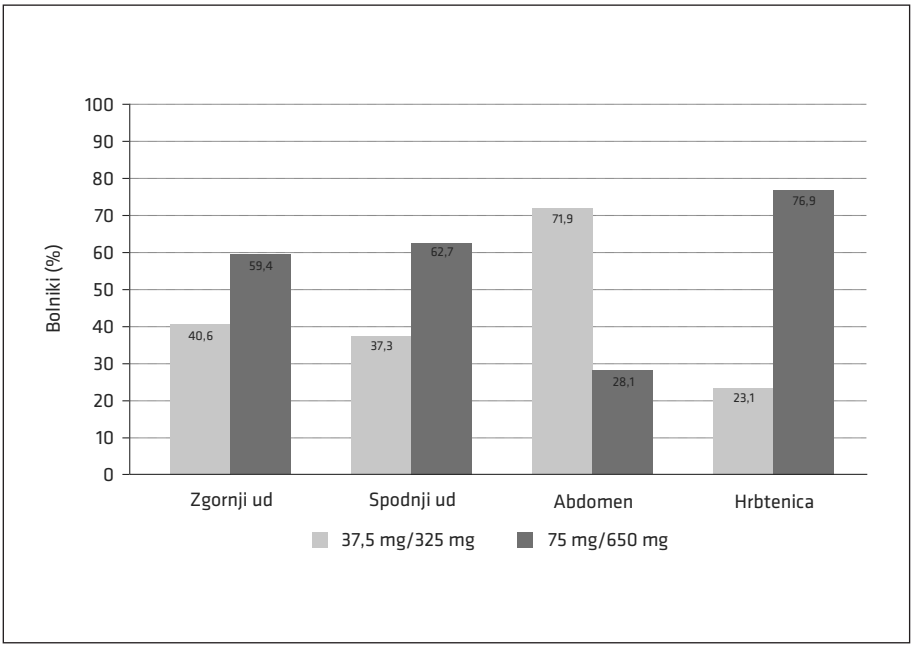
V statistično analizo je bilo vključenih 1.427 bolnikov. Njihova povprečna starost je bila 62,3 leta ± 16 let. 50 % je bilo moških in 50 % žensk. Večina (1.331; 93 %) bolnikov je bila s kombinirano tableto tramadola in paracetamola zdravljena zaradi pooperativne bolečine. Ostali so bili zdravljeni zaradi drugih vrst bolečine (nepooperativne). Največ (599; 44,8 %) jih je prestalo operacijo spodnjega uda, sledile so operacije abdomna (429; 32,1 (122; 9,1 %).

Bolniki so protibolečinska zdravila jemali že pred vključitvijo v spremljanje. 983 (69 %) jih je predhodno jemalo intravenska protibolečinska zdravila, najpogosteje metamizol (81 %), piritramid (47,4 %), paracetamol (34,3 %) ali kombinacijo diklofenaka in orfenadrina (20,4 %). Predhodno oralno protibolečinsko terapijo je jemalo 311 (22 %) bolnikov, od tega najpogosteje metamizol (47,3 %), paracetamol (24,4 %) in kombinacijo tramadola ter paracetamola (20,9 %). Drugo sočasno terapijo je pred začetkom spremljanja jemalo 556 (39 %) bolnikov, najpogosteje antitrombotike (69,2 %), zaviralce protonske črpalke (55 %), zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEi) (23,2 %), β-blokatorje (15,5 %) in statine (12,4 %). Ob prvem odmerku zdravila prvi dan spremljanja je več kot polovica bolnikov (825; 57,7 %) dobila tudi druga protibolečinska zdravila, ob prvem odmerku zadnji dan je bilo takih bolnikov precej manj (135; 34,9 %).

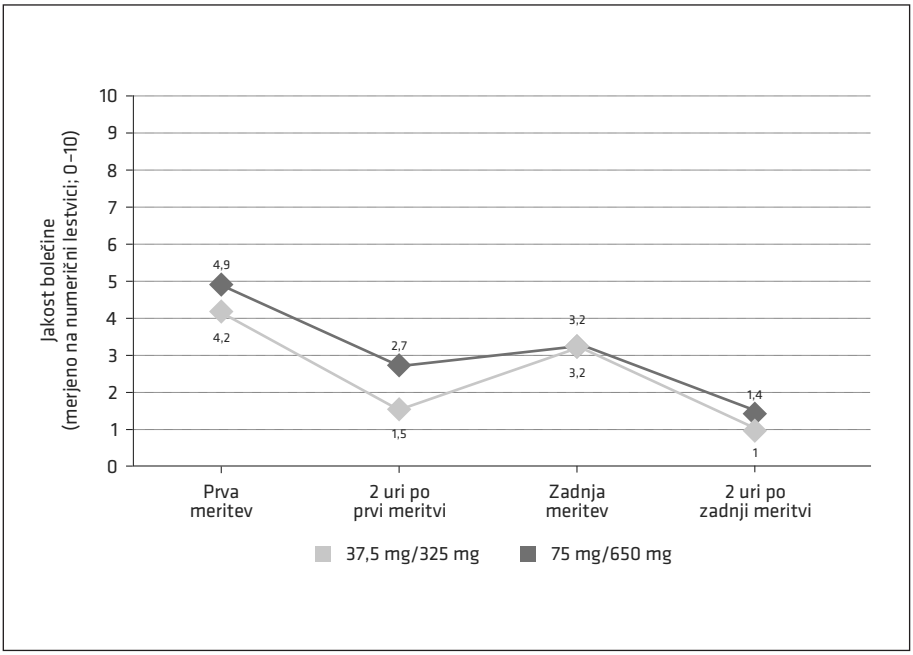
Več bolnikov, vključenih v spremljanje (723; 51 %), je zdravljenje začelo s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg. To jakost je celoten čas spremljanja jemalo 633 (44,4 %) bolnikov, 571 (40 %) pa je jemalo odmerek 75 mg/650 mg. Pri 223 bolnikih (15,6 %) se je velikost posameznega odmerka med raziskavo spreminjala. Jakost zdravila je bila tako prilagojena potrebam posameznega bolnika.

Predpisana jakost kombinirane tablete tramadola in paracetamola se je razlikovala glede na vrsto operacije. Pri operacijah spodnjega uda je bil pogosteje predpisan večji odmerek zdravila 75 mg/650 mg (62,7 %), prav tako pri operacijah zgornjega uda (59,4 %) in hrbtenice (76,9 %). Ta jakost je bila uvedena tudi v vseh štirih primerih operacij, pri katerih je bil operiran več kot en del telesa (npr. operacija zgornjega in spodnjega uda). Pri operacijah abdomna je bil pogosteje predpisan manjši odmerek zdravila 37,5 mg/325 mg (71,9 %) (slika 1).

Primerjava jakosti bolečine med zdravljenjem je pokazala razlike med podskupinama bolnikov, zdravljenih z manjšim oz. večjim odmerkom kombinirane tablete. Povprečne začetne in končne jakosti bolečine so prikazane na sliki 2. Ob prvi meritvi na prvi dan je bila bolečina statistično pomembno močnejša pri bolnikih, ki so med zdravljenjem jemali odmerek 75 mg/650 mg; povprečna ocena jakosti bolečine pri teh bolnikih je bila 4,9, pri bolnikih, ki jim je bilo uvedeno zdravljenje z odmerkom 37,5 mg/325 mg, pa 4,2 (merjeno na numerični lestvici, $p < 0{,}0001$). Primerjava jakosti bolečine



Slika 1. Predpisane jakosti kombinirane tablete tramadola in paracetamola glede na vrsto operacije.



Slika 2. Jakost bolečine med zdravljenjem s kombinirano tableto tramadola in paracetamola (prva in zadnja meritev ter 2 uri po prvi in zadnji meritvi; merjeno na numerični lestvici, 0–10).

ob prvi meritvi na prvi dan in zadnji meritvi na zadnji dan kaže na večje zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so med zdravljenjem jemali odmerek 75 mg/650 mg. V tej podskupini bolnikov se je povprečna ocena jakosti bolečine znižala z začetnih 4,9 na končnih 1,4 (–3,5), medtem ko se je povprečna ocena jakosti bolečine v podskupini bolnikov, ki so jemali odmerek 37,5 mg/325 mg, znižala z začetnih 4,2 na 1,0 (–3,2).

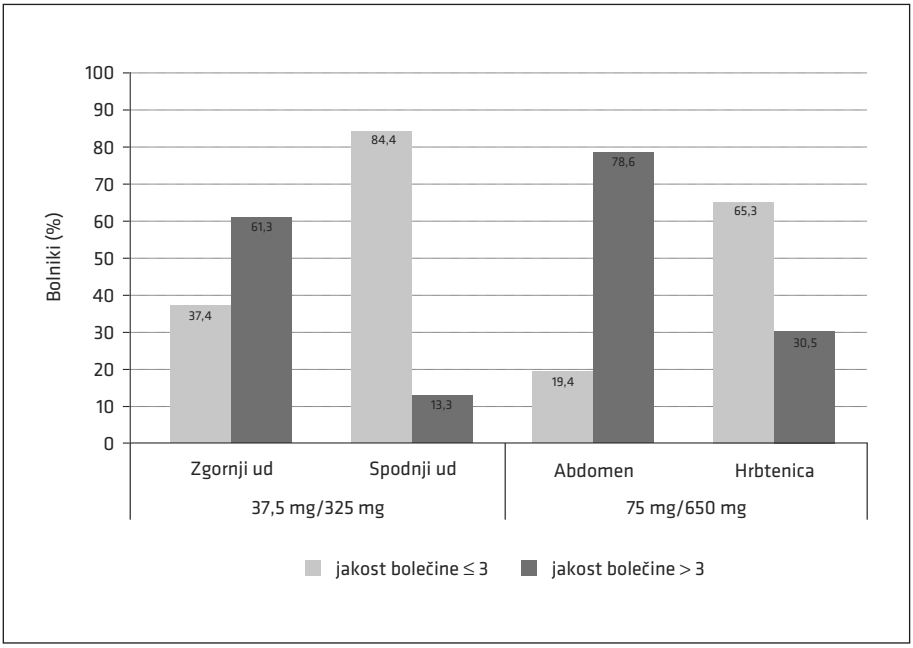
V skupini bolnikov, ki so se ves čas spremljanja zdravili z manjšo jakostjo zdravila, je bilo pred prvim odmerkom 61,3 % bolnikov z bolečino, močnejšo od 3. V skupini bolnikov, ki so se zdravili z večjim odmerkom zdravila, je bil ta odstotek večji (78,6 %). Obe jakosti kombiniranih tablet tramadola in paracetamola sta klinično pomembno zmanjšali bolečino. V podskupini bolnikov, ki so jemali odmerek 37,5 mg/325 mg, se je delež bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem bolečine že po prvem odmerku povečal s 37,4 % na 84,4 %, pri bolnikih, ki so jemali odmerek 75 mg/650 mg, pa se je povečal z 19,4 % na 65,3 %. Dve uri po odmerku je bilo bolnikov z jakostjo bolečine, večjo od 3, v skupini, zdravljeni z manjšim odmerkom, le še 13,3 %, v skupini, zdravljeni z večjim odmerkom, pa 30,5 % (slika 3).

Med zdravljenjem je bilo opazno povečevanje deleža bolnikov s klinično pomembnim zmanjšanjem jakosti bolečine. Prvi dan 2 uri po prvem odmerku je bila jakost bolečine ≤ 3 pri 78,5 % vseh bolnikov, zadnji dan po prvem odmerku pa pri 85,8 % vseh bolnikov (slika 4).

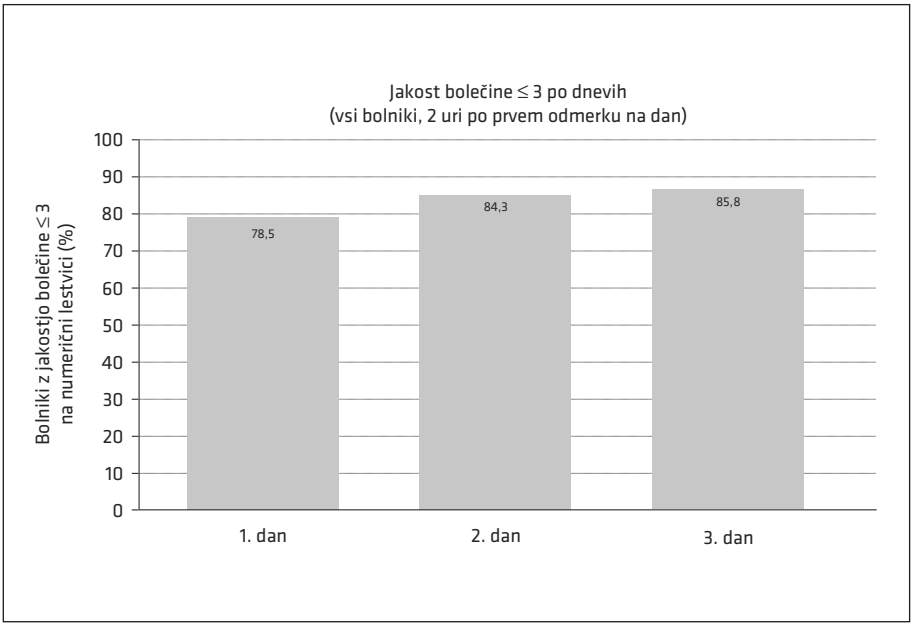
Več kot četrtina bolnikov (387; 27,1%) je kombinirano tableto tramadola in paracetamola jemala vseh 6 dni spremljanja, 379 (26,6 %) bolnikov je zdravilo jemalo 2 dni, 234 (16,4 %) 3 dni, 170 (11,9 %) 4 dni, 155 (10,9 %) 1 dan, 102 (7,1 %) bolnika pa 5 dni. Bolniki, ki jim je bil predpisan odmerek 37,5 mg/325 mg, so zdravilo najpogosteje jemali 2 dni, bolniki s predpisano večjo jakostjo pa 6 dni. Bolniki so med spremljanjem jemali kombinacijo tramadola in paracetamola kot eno tableto enkrat do štirikrat na dan; štiri tablete dnevno je ne glede na dan terapije vzelo manj kot 15 % bolnikov.

Po odpustu iz bolnišnice je 916 (64 %) bolnikov nadaljevalo zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola, večini je bil predpisan odmerek 37,5 mg/325 mg (63,8 %). Ostalim (35,7 %) je bil predpisan odmerek 75 mg/650 mg, za 5 bolnikov (0,5 %) ta podatek ni bil zabeležen. Bolniki, ki so zdravljenje nadaljevali tudi po koncu spremljanja, so najpogosteje jemali kombinacijo tramadola in paracetamola kot eno tableto trikrat dnevno ne glede na predpisano jakost. 340 (23,8 %) bolnikov je ob odpustu jemalo dodatna protibolečinska zdravila. Najpogosteje je bil sočasno predpisan metamizol (65 %), sledili so nesteroidni antirevmatiki (28,3 %), najpogosteje diklofenak in naproksen, ter paracetamol (6,8 %).

Bolniki so zdravilo dobro prenašali, kar 1.266 (88,7 %) jih ni imelo neželenih učinkov; pojavili so se le pri 99 bolnikih (6,9 %). Za 62 bolnikov podatka o neželenih učinkih ni bilo. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z zdravilom, so se pojavili pri 96 bolnikih (6,7 %). Pri 3 bolnikih neželeni učinki niso bili povezani z zdravilom. Primerjava med odmerkoma je pokazala, da so bili neželeni učinki nekoliko pogostejši pri bolnikih, ki so jemali večji odmerek zdravila; pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg, je bila pogostost vzročno povezanih neželenih učinkov 5,2-odstotna, pri bolnikih, ki so jemali 75 mg/650 mg, pa 8,8-odstotna. Pri bolnikih z neželenimi učinki so se najpogosteje pojavili slabost (5,0 %), omotica (2,0 %), bruhanje (1,8 %) in zaspanost (1,0 %). Ostali neželeni učinki so se pojavili pri manj kot 1,0 %. Večina neželenih učinkov je bila blaga (43, 3 %), sledili so zmerni (29, 2 %) in hudi (0,4 %). Med raziskavo so bili zabeleženi trije resni neželeni učinki, dva nista



Slika 3. Razporeditev bolnikov po jakosti bolečine ob prvem odmerku in 2 uri po prvem odmerku na prvi dan.



Slika 4. Delež bolnikov s klinično pomembnim zmanjšanjem jakosti bolečine 2 uri po prvem odmerku na določen dan.

bila vzročno povezana z zdravilom, za enega povezave ni bilo mogoče potrditi. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje prekinilo 29 bolnikov (2,0 %). Pogostost neželenih učinkov smo beležili vsak dan zdravljenja. Prvi dan je o njih poročalo 3,7 % bolnikov, 2. dan 2,5 %, 3. dan 2,7 %, zadnji dan je imelo neželene učinke le še 1,8 % bolnikov. Pri večini (68,8 %) bolnikov z neželenimi učinki so ti med spremljanjem zdravljenja minili.

RAZPRAVA

V šestdnevno neintervencijsko spremljanje so bili vključeni bolniki s pooperativno bolečino. Pri operacijah spodnjega in zgornjega uda je bil pogosteje predpisan odmerek 75 mg/650 mg, pri operacijah abdomna pa odmerek 37,5 mg/325 mg. Razlika v predpisanem odmerku je najverjetneje posledica razlike v izhodiščni jakosti bolečine; ta je bila najnižja ravno pri bolnikih po operaciji abdomna. Izhodiščna jakost bolečine v skupini, zdravljeni z manjšim odmerkom, je bila ocenjena na 4,2, v skupini, zdravljeni z večjim odmerkom, pa 4,9. Skupini bolnikov sta bili relativno enakomerno razporejeni, 44,4 % bolnikov je ves čas spremljanja jemalo manjši odmerek kombiniranega zdravila s tramadolom in paracetamolom, 40 % pa večji odmerek.

Pri 15,6 % se je velikost posameznega odmerka med raziskavo spreminjala, kar kaže na prednost kombinirane tablete z dvema razpoložljivima jakostma, saj to omogoča enostavno titracijo in prilagajanje zdravljenja glede na jakost bolečine. V Sloveniji je tovrstno kombinirano zdravilo z jakostjo 75 mg/650 mg na voljo tudi v obliki deljive tablete, kar omogoča dodatno prilagajanje odmerjanja *(12).*

Pred začetkom spremljanja je večina bolnikov že jemala protibolečinska zdravila, večina intravensko obliko. Kombinirana tableta tramadola in paracetamola omogoča preprost prehod na peroralno terapijo, ki je za bolnika neboleča, varna in enostavna, hkrati pa lahko prehod s parenteralne terapije na peroralno terapijo skrajša dolžino potrebnega bolnišničnega zdravljenja *(13).* Za paracetamol, ki se pogosto uporablja kot del multimodalne analgezije, je bilo ugotovljeno, da pri bolnikih, ki z jemanjem tablet nimajo težav, parenteralna aplikacija nima prednosti pred peroralno *(14, 15).* Kombinirana tableta tramadola in paracetamola je bila pri več kot 50 % bolnikov, vključenih v raziskavo, uvedena kot dodatna terapija. Poleg dodatnega zmanjšanja bolečine, opisanega v naslednjem odstavku, je uporaba kombinirane tablete med zdravljenjem zmanjšala potrebo po drugih analgetikih; ob prvem odmerku na zadnji dan spremljanja je bilo bolnikov, ki so kombinirano tableto s tramadolom in paracetamolom jemali sočasno z drugo analgetično terapijo, precej manj, le dobra tretjina.

Raziskava je ugotovila dobro klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombinirano tableto tramadola in paracetamola v odmerku po 37,5 mg/325 mg in 75 mg/650 mg. Pri obeh jakostih se je bolečina po koncu merjenja statistično pomembno zmanjšala. Ob zadnji meritvi na zadnji dan glede na prvo meritev na prvi dan se je bolečina bolj zmanjšala pri bolnikih, ki so jemali večjo jakost zdravila; v tej podskupini bolnikov se je povprečna bolečina med spremljanjem zmanjšala z začetnih 4,9 na končnih 1,4 (merjeno na numerični lestvici). Statistično pomembno izboljšanje bolečine je v literaturi sicer različno definirano, saj se jakost bolečine lahko meri na različne načine. Poleg 50-odstotnega zmanjšanja začetne jakosti bolečine, ki se najpogosteje omenja, so v uporabi tudi druge možnosti *(16).* V eni izmed raziskav je bilo ugotovljeno, da so bolniki, ki so bili zadovoljni s protibolečinsko terapijo po operativnih posegih, poročali o povprečni jakosti bolečine 3 na numerični lestvici, ki je običajno klasificirana kot blaga bolečina *(17, 18).* V tej raziskavi se je delež bolnikov z jakostjo bolečine ≤ 3 pomembno povečal že po prvem odmerku za obe jakosti zdravila;

v podskupini bolnikov, ki so jemali jakost 37,5 mg/325 mg, se je povečal s 37,4 % ob odmerku na 84,4 % 2 uri po odmerku, pri bolnikih, ki so jemali jakost 75 mg/650 mg, pa z 19,4 % na 65,3 %. Med zdravljenjem je bil opazen naraščajoč trend klinično pomembnega zmanjšanja jakosti bolečine. Prvi dan po prvem odmerku je imelo jakost bolečine ≤ 3 78,5 % vseh bolnikov, tretji dan je bilo takih bolnikov več kot 80 %, zadnji dan ob prvem odmerku pa kar 85,8 %, kar kaže na učinkovitost lajšanja bolečine med zdravljenjem.

Rezultati so skladni z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so v več raziskavah spremljali učinkovitost zdravljenja pooperativne bolečine s kombinacijo tramadola in paracetamola z jakostjo 37,5 mg/325 mg. Smith in sodelavci so v randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi ugotovili, da je kombinacija tramadola in paracetamola v tej jakosti učinkovita in varna pri bolnikih z vsaj srednje močno bolečino po operaciji zgornjega ali spodnjega uda in abdomna. Spremljanje je tako kot v naši raziskavi trajalo 6 dni *(19)*. Rawal in sodelavci so primerjali kombinacijo tramadola in paracetamola s tramadolom kot monoterapijo pri bolnikih po operaciji roke. Učinkovitost zdravljenja je bila v obeh primerih primerljiva, varnostni profil pa je bil pri kombinaciji tramadola in paracetamola statistično pomembno boljši, kar avtorji pripisujejo manjšemu odmerku tramadola v kombiniranem zdravilu *(20)*. Učinkovitost in varnost jakosti 75 mg/650 mg sta bili doslej potrjeni le v nekaj raziskavah spremljanja pooperativne dentalne bolečine z enkratnim odmerkom zdravila *(21, 22)*. S to neintervencijsko raziskavo smo prvi potrdili učinkovitost in varnost kombinacije tramadola in paracetamola z jakostjo 75 mg/ 650 mg pri pooperativni bolečini po operaciji zgornjega in spodnjega uda ter abdomna.

Zdravljenje s kombinirano tableto tramadola in paracetamola je med spremljanjem potekalo varno, saj so se neželeni učinki pojavili pri manj kot 7 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, omotica, bruhanje in zaspanost. Primerjava dveh jakosti kombinirane tablete je pokazala, da so bili neželeni učinki nekoliko pogostejši pri večji jakosti. Večina neželenih učinkov je bila blaga do zmerna in je med spremljanjem izginila, ukinitev terapije je bila potrebna samo pri 2 % bolnikov. Naše ugotovitve glede varnosti so skladne z rezultati različnih kliničnih preskušanj kombinacije tramadola in paracetamola *(8)*. Rawal in sodelavci so ugotovili, da so vzročno povezani neželeni učinki pri kombinaciji tramadola in paracetamola statistično pomembno redkejši kot pri monoterapiji s tramadolom *(20)*.

Prednost naše raziskave je večje število vključenih bolnikov. Spremljali smo jih v pogojih vsakodnevne klinične prakse in tako zajeli heterogeno populacijo bolnikov z različnimi sočasnimi boleznimi in sočasno terapijo, reprezentativno za resnično klinično okolje. Izsledki dajejo pomembno informacijo za objektivno odločanje zdravnikov, ki se med rutinskim delom pogosto srečujejo z bolniki s pooperativno bolečino.

Slabost oz. pomanjkljivost raziskave je v tem, da ni bila randomizirana oz. kontrolirana s placebom. Vanjo so bili večinoma vključeni bolniki s pooperativno bolečino, zaradi česar rezultatov ne moremo prenesti na druge vrste bolečine. Pomanjkljivost raziskave je tudi njena kratkoročnost (spremljanje do 6 dni), zaradi česar ne moremo sklepati o dolgoročni učinkovitosti in varnosti kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom.

ZAKLJUČEK

Rezultati neintervencijskega spremljanja zdravljenja pooperativne bolečine s kombinirano tableto tramadola in paracetamola kot sočasno analgetično terapijo so potrdili učinkovitost in varnost obeh odmerkov zdravila v pogojih vsakodnevne klinične prakse. Ne glede na velikost odmerka zdra-

vila je bilo že 2 uri po prvem odmerku zabeleženo statistično pomembno zmanjšanje jakosti bolečine, kar kaže na hitro in učinkovito lajšanje bolečine. V vseh 6 dneh spremljanja je bilo opazno zmanjševanje jakosti bolečine, ki je bilo bolj izrazito pri večji jakosti zdravila. Uporaba kombinirane tablete s tramadolom in paracetamolom je omogočila tudi zmanjšanje deleža bolnikov, ki so ob koncu spremljanja potrebovali sočasno analgetično zdravljenje. Neželeni učinki so se pojavili pri manj kot 7 % bolnikov, večina vzročno povezanih neželenih učinkov je bila blaga do zmerna in je med spremljanjem minila. Rezultati spremljanja so potrdili ugotovitve randomiziranih kliničnih raziskav in predstavljajo pomembno osnovo za vsakodnevno klinično odločanje glede zdravljenja pooperativne bolečine s kombiniranim zdravilom s tramadolom in paracetamolom.

LITERATURA

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. Pain Rep. 2017; 2 (2): e588.
2. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016; 17 (2): 131–57.
3. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. Curr Med Res Opin. 2014; 30 (1): 149–60.
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg. 2003; 97 (2): 534–40.
5. Zhao S, Chen F, Feng A, et al. Risk factors and prevention strategies for postoperative opioid abuse. Pain Res Manag. 2019; 2019: 7490801.
6. Pergolizzi JV, van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. J Pain Res. 2012; 5: 327–46.
7. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: Scientific evidence. 4th ed. Australian and New Zealand College of Anesthetists and its Faculty of Pain Medicine; 2015.
8. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. Clin Drug Investig. 2010; 30 (10): 711–38.
9. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) Monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind,parallel-group, 10-day treatment study. Clinical theraupetics. 2006; 28 (10): 1592–606.
10. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. Eur J Anaesthesiol Suppl. 2003; 28: 13–7.
11. Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, et al. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. ISRN Family Med. 2013; 2013: 638469.
12. Doreta 75 mg/650 mg filmsko obložene tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, junij 2018.
13. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. J Pharmacol Pharmacother. 2014; 5 (2): 83–87.
14. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21 (1): 3.
15. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, et al. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: systematic review of current evidence to support clinical decision-making. Can J Hosp Pharm. 2015; 68 (3): 238–47.
16. Williamson A. Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs. 2005; 14 (7): 798–804
17. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, et al. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods British Journal of Anaesthesia 2011; 107 (4): 619–26.
18. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995; 61: 277–84.
19. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg. 2004; 187 (4): 521–7.
20. Rawal N, Macquaire V, Catala E et al. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. J Pain Res. 2011; 4: 103–10.
21. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. J Pain Symptom Manage. 2002; 23 (2): 121–30.
22. Jung YS, Kim DK, Kim MK, et al. onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. Clin Ther. 2004; 26 (7): 1037–45.

Prispelo 31. 7. 2020

doreta®

tramadol in *paracetamol*

filmsko obložene tablete, 37,5 mg/325 mg, 75 mg/650 mg

Usklajeno nad bolečino

Sestava Ena filmsko obložena tableta Doreta po 37,5 mg/325 mg vsebuje 37,5 mg tramadolijevega klorida, kar ustreza 32,94 mg **tramadola, in 325 mg paracetamola. Ena filmsko obložena tableta Doreta po** 75 mg/650 mg vsebuje 75 mg tramadolijevega klorida, kar ustreza 65,88 mg tramadola, in 650 mg paracetamola. **Terapevtske indikacije** Simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje *Odrasli in mladostniki (12 let in starejši)* Zdravilo Doreta naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola. Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Običajno predpišemo najmanjši analgetično učinkovit odmerek. Kot začetni odmerek se priporočata 2 tableti po 37,5 mg/325 mg oz. 1 tableta po 75 mg/650 mg zdravila Doreta. Bolnik lahko po potrebi vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot 8 tablet po 37,5 mg/325 mg oz. 4 tablete po 75 mg/650 mg na dan (kar ustreza 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola). Med posameznimi odmerki zdravila Doreta naj ne mine manj kot 6 ur. *Otroci* Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovita in varna uporaba zdravila Doreta ni bila dokazana, zato zdravljenja z njim pri tej skupini ne priporočamo. *Starejši bolniki* Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so mlajši od 75 let in nimajo zmanjšanega ledvičnega ali jetrnega delovanja, navadno ni potrebna. Pri starejših od 75 let se izločanje tramadola lahko podaljša. *Bolniki z ledvično okvaro* Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe. *Bolniki z jetrno okvaro* Izločanje tramadola je podaljšano, zato je treba **razmisliti o podaljšanju** intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe. Zaradi prisotnosti paracetamola se zdravilo Doreta ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Način uporabe Peroralno jemanje. Tablete Doreta po 75 mg/650 mg imajo široko razdelilno zarezo in se lahko delijo na enaka odmerka. Tablete Doreta se ne smejo žvečiti ali zdrobiti. Pogoltniti jih je treba cele in z zadostno količino tekočine. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. Akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili. Zdravilo Doreta se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (MAO) ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma. Huda jetrna okvara. Nezadostno zdravljena epilepsija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Največji odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj ne preseže 8 tablet zdravila Doreta po 37,5 mg/325 mg oz. 4 tablet po 75 mg/650 mg na dan. Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom **sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki** se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid. Pri hudi ledvični okvari (kreatininski očistek < 10 ml/min) jemanje zdravila Doreta ni priporočljivo. Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Doreta zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih. Zdravilo Doreta je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, okvarami dihalnega centra ali delovanja dihal ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom. Sočasno jemanje opioidnih agonistov in antagonistov (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) ni priporočljivo. Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali ga v njegovem telesu sploh ni, morda ne bo dosežen zadosten analgetični učinek. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih. Klinično potrebo po zdravljenju z analgetiki je treba redno ocenjevati. Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov se lahko razvije toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost. Bolniki, ki so odvisni od opioidov, in bolniki, ki so v preteklosti zlorabljali droge ali so bili odvisni od drog, se lahko zdravijo samo kratek čas in pod zdravniškim nadzorom. Redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorabe zdravila. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo, potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Sočasno jemanje z neselektivnimi zaviralci MAO, selektivnimi zaviralci MAO-A in selektivnimi zaviralci MAO-B je kontraindicirano. Odsvetujemo sočasno pitje alkohola, jemanje karbamazepina in drugih encimskih induktorjev ter opioidnih agonistov in antagonistov. Tramadol lahko povzroči konvulzije in poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije. Sočasno jemanje tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so SSRI, SNRI, zaviralci MAO, triciklični antidepresivi ali mirtazapin, lahko povzroči serotoninsko toksičnost. Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati lahko povzročijo povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je pri prevelikem odmerjanju lahko usodna. Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralno delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen, lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost sta lahko vožnja ali upravljanje strojev nevarna. Sočasno jemanje opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena. Pri sočasnem jemanju zdravila Doreta in kumarinskih derivatov (npr. varfarina) je potrebna previdnost zaradi poročil o povečanih vrednostih INR s hudimi krvavitvami in ekhimozami pri nekaterih bolnikih. V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Zdravilo Doreta vsebuje fiksno kombinacijo zdravilnih učinkovin, v kateri je tudi tramadol, zato ga nosečnice in matere, ki dojijo, ne smejo jemati. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Doreta pomembno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki ju lahko dodatno okrepi pitje alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omotičen, ne sme voziti ali upravljati strojev. **Preveliko odmerjanje** Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oz. z obema zdravilnima učinkovinama. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih preizkušanjih s kombinacijo paracetamola in tramadola, so bili navzeja, omotica in zaspanost. Pogosto se lahko pojavijo glavobol, tresenje, zmedenost, spremembe razpoloženja (anksioznost, nervoznost, evforija), motnje spanja, prebavne motnje (bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca), potenje in srbečica. Ostali neželeni učinki so občasni, redki ali zelo redki. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 37,5 mg tramadolijevega klorida in 325 mg paracetamola. 30 filmsko obloženih tablet po 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola. **Datum zadnje revizije besedila** 13. 10. 2019.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je na www.krka.si.

Slovenija, 07/2020, TBP.

KRKA

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

Popravek članka Novejše terapevtske skupine za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

Na željo asist. dr. Jasne Klen objavljamo avtoričin popravek njenega članka, ki je bil objavljen v prvi številki Medicinskih razgledov leta 2020.

V članku *Novejše terapevtske skupine za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2* sta na strani 54 v uvodu članka zamenjani besedi *makrovaskularni* in *mikrovaskularni*. Pravilna poved se torej glasi:

Na ta način dolgoročno preprečimo oz. odložimo predvsem mikrovaskularne zaplete, trenutno pa imamo manj podatkov glede makrovaskularnih zapletov.

Uredništvo

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 7. maja do 24. avgusta 2020

Diplomanti medicine

Kalamar Žiga	10. 12. 2019	Dolar Jernej	26. 6. 2020
Lukan Karmen	29. 4. 2020	Marinčič Katja	30. 6. 2020
Mitrović Aleksandra	8. 5. 2020	Petrič Martina	30. 6. 2020
Volarić Barbara	12. 5. 2020	But Jure	2. 7. 2020
Skok Tadeja	21. 5. 2020	Dolenc Kristina	2. 7. 2020
Kotnik Aleša	26. 5. 2020	Gabriel Darina Alena	3. 7. 2020
Krašek Veronika	26. 5. 2020	Ločičnik Manca	7. 7. 2020
Turk Petra	28. 5. 2020	Preskar Jasna	9. 7. 2020
Strmšek Karin	2. 6. 2020	Sirk Kendi	9. 7. 2020
Puc Jure	5. 6. 2020	Erker Franka	10. 7. 2020
Korpar Iza	8. 6. 2020	Taseski Filip	10. 7. 2020
Bone Martin	10. 6. 2020	Tomič Blaž	13. 7. 2020
Robič Daša	10. 6. 2020	Omahen Sebastjan	15. 7. 2020
Vatovec Neža	14. 6. 2020	Pintar Gašper	15. 7. 2020
Podbregar Eva	16. 6. 2020	Terglav Ana Sophie	15. 7. 2020
Burkat Matej	17. 6. 2020	Osterman Blaž	16. 7. 2020
Matičič Urša	17. 6. 2020	Dominko Anja	20. 7. 2020
Čebron Anja	18. 6. 2020	Pristov Neža, Sofija	24. 7. 2020
Furlani Borut	18. 6. 2020	Šerber Domen	27. 7. 2020
Strojan Tamara	18. 6. 2020	Kranjec Tjaša	29. 7. 2020
Pavlin Tina	19. 6. 2020	Kugonič Marko	3. 8. 2020
Cvenkel Klara	23. 6. 2020	Rus Meta	12. 8. 2020
Lapanja Lena	23. 6. 2020	Panić Aleksandra	14. 8. 2020
Strajnar Laura	23. 6. 2020	Nedelko Neža	18. 8. 2020
Pavleković Klara	24. 6. 2020	Kopač Maruša	24. 8. 2020

Diplomanti dentalne medicine

Razgoršek Sara	21. 2. 2020	Jeglič Anita	26. 5. 2020
Pintar Denis	15. 5. 2020	Keršnik Maša	27. 5. 2020
Bozovičar Matija	17. 5. 2020	Leopold Klemen	27. 5. 2020
Božič Veronika	17. 5. 2020	Tacer Ema	28. 5. 2020
Hvala Tomaž	17. 5. 2020	Kvas Miha	19. 6. 2020
Milić David	17. 5. 2020	Vičič Nina	8. 7. 2020
Poderžan Rebeka	17. 5. 2020	Antolin Živa	9. 7. 2020
Škrjanc Lenart	17. 5. 2020	Strmšek Domen	3. 8. 2020

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Djačkaj Adriana	26. 5. 2020
Kosi Valentina	2. 6. 2020
Šoštarič Kristijan	18. 6. 2020
Rutar Tjaša	26. 6. 2020
Zagorc Veronika	1. 7. 2020
Cvetko Tomaž	6. 7. 2020
Vrbinc Urška	6. 7. 2020
Primec Matija	8. 7. 2020
Senčar Neja	8. 7. 2020
Ahmetović Dejvid	9. 7. 2020
Kos Jera	15. 7. 2020
Sotošek Žiga	15. 7. 2020
Turk Neja	15. 7. 2020
Šaloven Nika	16. 7. 2020
Fras Kornelija	22. 7. 2020
Trojner Teodor	22. 7. 2020
Hladnik Gaja	31. 7. 2020
Jankovska Natasha	31. 7. 2020
Pahič Katja	31. 7. 2020
Ledinek Živa	3. 8. 2020
Petrovič Barbara	3. 8. 2020
Simič Žiga	3. 8. 2020
Avsenak Andrej	4. 8. 2020
Kocijančič Debora	5. 8. 2020
Prah Maja	5. 8. 2020
Klobas Nika	6. 8. 2020
Lindič Jure	6. 8. 2020
Platnjak Marko	7. 8. 2020
Boček Maja	13. 8. 2020
Ficko Dominik	13. 8. 2020
Fakin Tina	17. 8. 2020
Lovrec Krstić Tina	17. 8. 2020
Lušnic Nika	17. 8. 2020
Rowbottom Hojka	17. 8. 2020
Stanković Petak Lucija	18. 8. 2020
Zorjan Jasmina	19. 8. 2020
Lužnik Jan	21. 8. 2020
Nemec Emanuel	21. 8. 2020
Strajnar Sara	21. 8. 2020

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 zaželena registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

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

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

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

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 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 nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

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

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimenovanih 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 številkami 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 Kawasakijevi 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): Uni-versity 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, Vandeberg 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. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4

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

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.
Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

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

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da

se strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Comittee on Publication Ethics (COPE), objavljena na http://publicationethics.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 software. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at http://www.who.int/ictrp/en/

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

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

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

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

Journal article with organization as author
American Diabetes Association. Diabetes update. Nursing. 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement
Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasakijevi 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, Vandeberg 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.folkmed.ucla.edu/

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk
Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

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

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at http://publicationethics.org/

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at http://www.medrazgl.si

MEDICINSKI RAZGLEDI
Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF
Tilen Kristanc

MANAGING EDITOR
Gašper Tonin

PRODUCTION EDITORS
Anžej Hladnik, Anamarija Hribar, Gaja Markovič, Jurij Martinčič, Anita Meglič

EDITORIAL BOARD
Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Filip Korošec, Ana Karin Kozjek, Naneta Legan Kokol, Zala Roš, Uroš Tršan, Nika Vrabič, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

READERS FOR SLOVENIAN
Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READERS FOR ENGLISH
Lucija Skarlovnik, Lea Turner

DTP
SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS
Nonparel d. o. o.

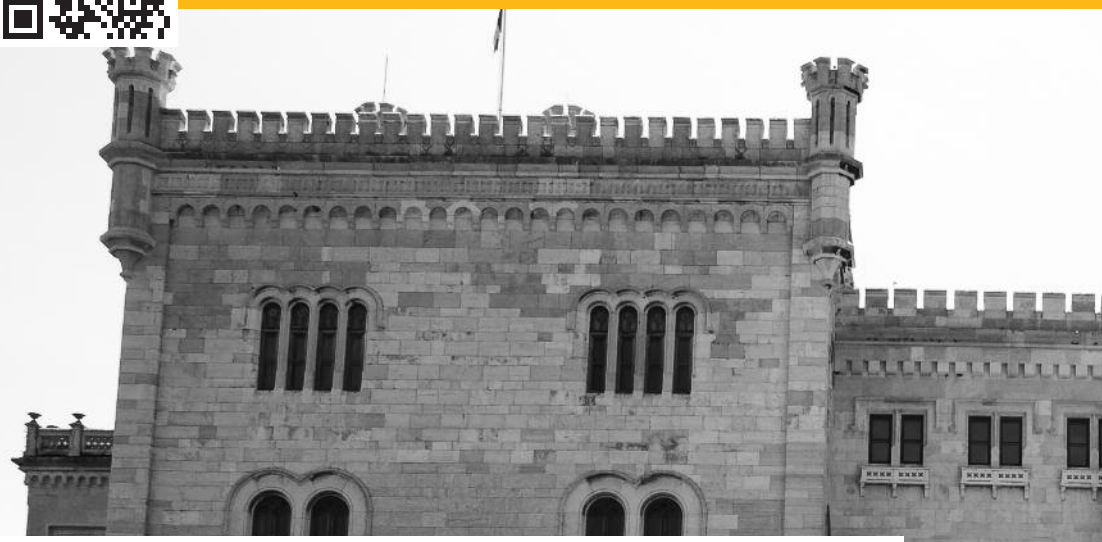
FRONT COVER
Jurij Martinčič

SUPPORTED BY
Faculty of Medicine, University of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,800 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2020
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.

ISSN 0025-8121 • UDK 61:371.18(061.1) = 863



267 The Effect of Acute Hyperglycemia on Microvascular Endothelial Function – *Jernej Šorli, Helena Lenasi*

281 Bicuspid Aortic Valve – *Petra Novak, Katja Prokšelj*

291 Low-dose Aspirin in the Prevention of Preeclampsia – *Mateja Legan*

299 The Role of Radiological Imaging Methods in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma – *Martina Vivoda Tomšič, Maja Kebe Radulović, Katarina Šurlan Popović*

311 Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Adults – *Viktorija Kostadinova, Katarina Šurlan Popović*

319 Febrile Seizures – Diagnostic Guidelines and Significant Differential Diagnoses – *Alja Kavčič, Zvonka Rener Primec*

329 Heart Rate Turbulence: Mechanism of Origin, Standard of Measurement and Clinical Implications – *Juš Kšela*

339 Resistance to Rocuronium in a Propionic Acidemia Patient - Case Report and Literature Review – *Armand Dominik Škapin, Jurij Janež*

347 How to Write and Publish a Scientific Manuscript? Scientific Writing and Structure of Scientific Research Papers – *Gašper Tonin*

367 Study on The Efficacy and Safety of a Tramadol and Paracetamol Combination in Patients with Postoperative Pain – *Gorazd Požlep, Breda Barbič Žagar, Gašper Marinšek, Špela Plut*

379 Correction of the Article Newer Therapeutic Groups for the Treatment of Diabetes Type 2

381 List of Graduated Students

389 Guidelines for Authors