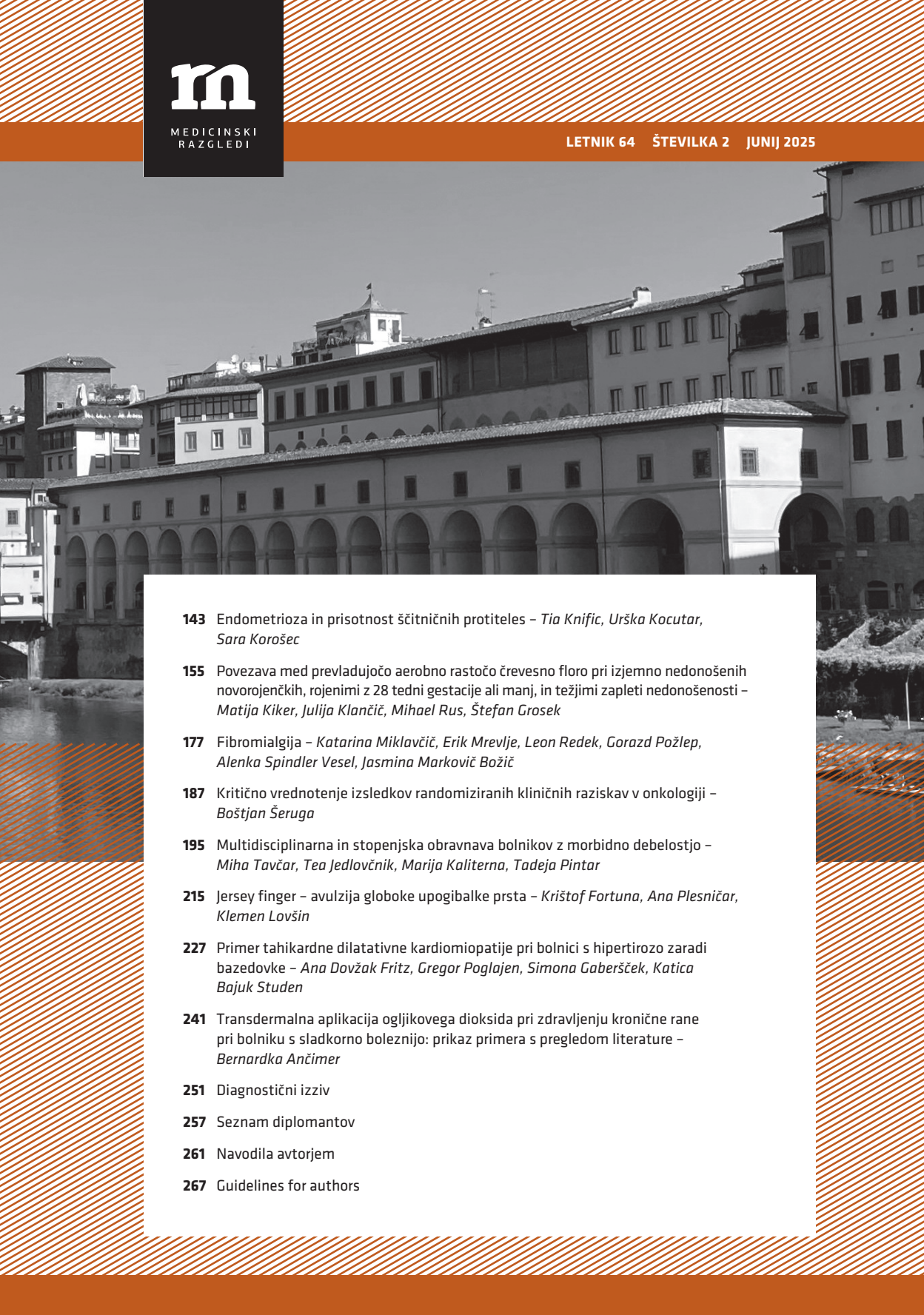


- 
- 143** Endometrijoza in prisotnost ščitničnih protiteles – *Tia Knific, Urška Kocutar, Sara Korošec*
- 155** Povezava med prevladujočo aerobno rastočo črevesno floro pri izjemno nedonošenih novorojenčkih, rojenimi z 28 tedni gestacije ali manj, in težjimi zapleti nedonošenosti – *Matija Kiker, Julija Klančič, Mihael Rus, Štefan Grosek*
- 177** Fibromialgija – *Katarina Miklavčič, Erik Mrevlje, Leon Redek, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič Božič*
- 187** Kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav v onkologiji – *Boštjan Šeruga*
- 195** Multidisciplinarna in stopenjska obravnava bolnikov z morbidno debelostjo – *Miha Tavčar, Tea Jedlovčnik, Marija Kaliterna, Tadeja Pintar*
- 215** Jersey finger – avulzija globoke upogibalke prsta – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*
- 227** Primer tahikardne dilatativne kardiomiopatije pri bolnici s hipertirozo zaradi bazedovke – *Ana Dovžak Fritz, Gregor Poglajen, Simona Gaberšček, Katica Bajuk Studen*
- 241** Transdermalna aplikacija ogljikovega dioksida pri zdravljenju kronične rane pri bolniku s sladkorno boleznijo: prikaz primera s pregledom literature – *Bernardka Ančimer*
- 251** Diagnostični izziv
- 257** Seznam diplomantov
- 261** Navodila avtorjem
- 267** Guidelines for authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

GLAVNA UREDNICA

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Julija Kalcher, Matija Kiker,
Gaj Kušar, Eva Pušnik

UREDNIŠKI ODBOR

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič,
Anja Horvat, Matic Ivančič, Ana Jazbec,
Tinka Mesarič, Nike Klun, Leonie
Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa
Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Jerca Polc

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Eva Pušnik

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za znanstveno-
raziskovalno in inovacijsko
dejavnost RS (ARIS)

Revija izhaja štirikrat letno v 900 izvodih.

Cena izvoda: študenti **6 €**, posamezniki **8 €**, ustanove **12 €** Letna naročnina znaša **30 €**, za študente **15 €**, za ustanove **65 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2025

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

- 143** Endometriozia in prisotnost ščitničnih protiteles – *Tia Knific, Urška Kocutar, Sara Korošec*
- 155** Povezava med prevladujočo aerobno rastočo črevesno floro pri izjemno nedonošenih novorojenčkih, rojenimi z 28 tedni gestacije ali manj, in težjimi zapleti nedonošenosti – *Matija Kiker, Julija Klančič, Mihael Rus, Štefan Grosek*
- 177** Fibromialgija – *Katarina Miklavčič, Erik Mrevlje, Leon Redek, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič Božič*
- 187** Kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav v onkologiji – *Boštjan Šeruga*
- 195** Multidisciplinarna in stopenjska obravnava bolnikov z morbidno debelostjo – *Miha Tavčar, Tea Jedlovčnik, Marija Kaliterna, Tadeja Pintar*
- 215** Jersey finger – avulzija globoke upogibalke prsta – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*
- 227** Primer tahikardne dilatativne kardiomiopatije pri bolnici s hipertirozo zaradi bazedovke – *Ana Dovžak Fritz, Gregor Poglajen, Simona Gaberšček, Katica Bajuk Studen*
- 241** Transdermalna aplikacija ogljikovega dioksida pri zdravljenju kronične rane pri bolniku s sladkorno boleznijo: prikaz primera s pregledom literature – *Bernardka Ančimer*
- 251** Diagnostični izziv
- 257** Seznam diplomantov
- 261** Navodila avtorjem
- 267** Guidelines for authors

Tia Knific¹, Urška Kocutar², Sara Korošec³

Endometrioza in prisotnost ščitničnih protiteles

Endometriosis and the Presence of Thyroid Antibodies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioza, ščitnična protitelesa, avtoimunske bolezni, r-AFS

IZHODIŠČA. Endometrioza je pogosta kronična vnetna ginekološka bolezen, za katero je značilna prisotnost endometrijskega tkiva zunaj maternične votline. Njena etiologija ostaja kompleksna in premalo raziskana. Številne raziskave kažejo na možno povezavo med avtoimunskimi (AI) boleznimi ščitnice in endometriozo. **METODE.** V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili 61 bolnic z endometriozo, sprejetih na Klinični oddelek za reprodukcijo Ginekološke klinike Ljubljana. Določili smo serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter bolnice razdelili v dve skupini: s povišanimi vrednostmi vsaj ene vrste protiteles in brez njih. Razširjenost endometrioze smo ocenili po revidirani klasifikaciji endometrioze Ameriškega združenja za plodnost (r-AFS) glede na laparoskopski zapisnik, bolečinsko simptomatiko pa smo ocenili s standardiziranim vprašalnikom ter anamnezo. Statistično analizo smo izvedli s χ^2 neodvisnosti in t-testom. **REZULTATI.** Povišane vrednosti ščitničnih protiteles smo ugotovili pri 12 od 61 bolnic (19,7%), kar je znotraj razpona, ki ga navajajo raziskave za splošno populacijo žensk (5–21%) in ni statistično značilno. Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik glede stadija endometrioze (r-AFS), neplodnosti ali bolečinske simptomatike. **RAZPRAVA.** Rezultati naše raziskave ne potrjujejo večje razširjenosti AI bolezni ščitnice pri bolnicah z endometriozo. Na tej podlagi preseganje za ščitnična protitelesa pri tej populaciji ni utemeljeno.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, thyroid antibodies, autoimmune disease, r-AFS

BACKGROUNDS. Endometriosis is a common chronic inflammatory gynaecological disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. Its aetiology remains complex and insufficiently understood. Several studies suggest a possible link between autoimmune thyroid diseases (AITD) and endometriosis. **METHODS.** We conducted a prospective cohort study that included 61 patients with endometriosis, who were admitted to the Department of Reproductive Medicine at the Gynaecology Clinic Ljubljana. Serum concentrations of thyroid antibodies were measured, and patients were divided into two groups: those with elevated values of at least one type of antibody and

¹ Tia Knific, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

² Urška Kocutar, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

³ Doc. dr. Sara Korošec, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

those without. The extent of endometriosis was evaluated according to the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis (r-AFS) based on laparoscopic findings, while pain symptoms were assessed using a standardized questionnaire and clinical history. Statistical analysis was performed using the χ^2 test of independence and the t-test. RESULTS. Elevated thyroid antibody levels were found in 12 out of 61 patients (19.7%), which falls within the range reported for the general female population (5–21%) and was not statistically significant. No statistically significant differences were found between the groups in terms of the r-AFS stage, infertility or pain symptoms. DISCUSSION. Our findings do not confirm a higher prevalence of AITD in patients with endometriosis. Based on these results, routine screening for thyroid antibodies in this population is not justified.

IZHODIŠČA

Endometrioza je pogosta kronična vnetna estrogeno odvisna ginekološka bolezen. Gre za bolezensko stanje, kjer so endometrijske žleze in stromi podobne lezije prisotne izven endometrija in maternice (1). Prevalenca endometrioze se v splošni populaciji približuje 10 %, pri bolnicah, ki trpijo za neplodnostjo in/ali medeničnimi bolečinami pa 35 do 50 % (1–3). Glavna simptoma endometrioze sta medenična bolečina in neplodnost, razpon simptomov in znakov pa je lahko vse od izoliranih peritonealnih lezij brez simptomov do številnih medeničnih adhezij, infiltrirajočih lezij in ovarijskih cist, ki povzročajo dismenorejo, disparevnijo, utrujenost, urološke in gastrointestinalne težave, pelvialgijo ter neplodnost (4, 5). Endometrične lezije se najpogosteje pojavljajo na jajčnikih, jajcevodih, retrovaginalno, uterosakralno, perinealno ali v področju Douglasovega prostora (6). O težavnosti bolezni priča tudi klasifikacija endometrioze. Idealna klasifikacija je enostavna, natančno opredeli bolezen, omogoča oceno napovedovanja in tveganja za ponovitev simptomov ter poda prognozo. Leta 2017 je razširjena mednarodna skupina strokovnjakov različnih strok dosegla konsenz klasifikacije endometrioze imenovana S strani Ameriškega združenja za plodnost revidirana klasifikacija endometrioze (Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis,

r-AFS) z občasno podporo smernic Enzian in Endometrioznim Indeksom plodnosti (Endometriosis fertility index) (7). Diagnoza te bolezni je pogosto postavljena pozno, saj zanjo še vedno ne poznamo zanesljivih in neinvazivnih biomarkerjev (1). Endometrioza se lahko manifestira v treh različnih fenotipih: površinskem peritonealnem (angl. *superficial peritoneal lesions*), ovarijskem (angl. *ovarian endometriomas*) in globokem infiltrativnem (angl. *deep infiltrating endometriosis*) (8).

Avtoimunske (AI) bolezni ščitnice predstavljajo velik delež AI bolezni. Pri bolnicah z zvišano koncentracijo protiteles lahko ščitnica deluje preveč, premalo ali normalno. Dve glavni prezentaciji AI bolezni ščitnice sta Hashimotov tiroiditis in bazedovka (9). Motnje v delovanju ščitnice povezujeemo s številnimi ginekološkimi motnjami, kot so neplodnost, splav in prezgodnji porod, njihova absolutna incidenca pa s starostjo doseže vrh med 30. in 50. letom (10).

AI bolezni ščitnice so lahko povezane s prisotnostjo protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTG), redkeje s prisotnostjo protiteles proti receptorju za tirotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) na ščitničnih celicah (antiTSH-R), proti trijodtironinu, tiroksinu, megalinu, natrijevemu-jodidnemu simporterju, pendrinu in karbonski anhidrazi 2 (9).

Raven ščitničnih protiteles skozi življenje ni konstantna. V raziskavi so ugotovili, da se raven protiteles antiTG zniža ob uvedbi ustrezne terapije in naraste ob ukinitvi le-te v primeru AI bolezni ščitnice (11). Pri Hashimotoven tiroiditisu je lahko zvišana koncentracija protiteles antiTPO in/ali antiTG (12). Pri bazedovki, za katero je značilna zvišana koncentracija protiteles antiTSH-R, pomeni remisija bolezni, da se normalizirata koncentracija antiTSH-R in delovanje ščitnice. Dokazano je, da obstaja 5–21 % delež evtirotične populacije, ki ima pozitivne serumske koncentracije ščitničnih protiteles (12, 13, 27).

Več avtorjev je poudarilo vzporednico med AI boleznimi ščitnice in endometriozo, kar kaže na potencialno povezavo med obema patologijama, vendar patofiziološki mehanizem vloge motenega

delovanja ščitnice pri razvoju endometrioze še ni popolnoma pojasnjen (10, 14–19). Endometriozna je povezana s kroničnim vnetnim procesom, tako da lahko visoko pojavnost AI bolezni ščitnice pri bolnicah z endometriozo povezujemo z motenim delovanjem imunskega sistema (4). Po drugi strani pa lahko samo moteno delovanje ščitnice vpliva na napredovanje endometrioze, vendar so patofiziološki procesi tega pojava še neznani. Relativno tveganje za žensko neplodnost se znatno poveča pri bolnicah z zvišano koncentracijo antiTPO in še zlasti pri bolnicah, pri katerih je motnjam v delovanju ščitnice pridružena še endometriozna. V raziskavi, ki so jo izvedli Peyneau in sodelavci, so dokazali spremenjen metabolizem ščitničnih hormonov v endometrijskih celicah. Prav tako so potrdili proliferativni in prooksidativni

Tabela 1. Klasifikacija r-AFS (*V primeru popolnega zaprtja fimbrijskega dela jajcevodov spremeni dodeljene točke v 16.) (7). D – desno, L – levo.

ENDOMETRIOZA		<1 cm	1–3 cm	> 3 cm
Peritonej	Površinska	1	2	4
	Globoka	2	4	6
Ovarij	D Površinska	1	2	4
	D Globoka	4	16	20
	L Površinska	1	2	4
	L Globoka	4	16	20
OBLITERACIJA DOUGLASOVEGA PROSTORA		Delna	Popolna	
		4	40	
PRIRASTLINE		< 1/3 zaprtje	1/3–1/2 zaprtje	> 2/3 zaprtje
Ovarij	D Redke	1	2	4
	D Goste	4	8	16
	L Redke	1	2	4
	L Goste	4	8	16
Jajčnik	D Redke	1	2	4
	D Goste	4	8	16
	L Redke	1	2	4
	L Goste	4*	8*	16*

učinek ščitničnih hormonov na endometrijske celice ter dokazali, da je pri bolnicah, ki imajo poleg endometrijoze še moteno delovanje ščitnice, potek endometrijoze težji, saj imajo v večjem deležu hujšo kronično medenično bolečino ter globoke infiltrativne lezije kot bolnice, ki s ščitnico nimajo težav (19). V drugi raziskavi so dokazali tudi strukturno podobnost in navzkrižno reaktivnost med TSH in luteinizirajočim hormonom (LH) (20). Receptorji za LH so prisotni v tkivu maternice, ovarijev in ektopičnem endometriju in so vpleteni v rast endometrijskih lezij (19, 20). Dokazana je bila tudi povezava med bazedovko in endometrijozo (16). Hkrati obstajajo tudi raziskave, ki razlike v serumski koncentraciji ščitničnih protiteles pri zdravih ženskah in bolnicah z endometrijozo niso ugotovile (14).

Vprašanja povezave endometrijoze in bolezni ščitnice ter ščitničnih protiteles se je tako dotaknilo že več raziskovalcev. Rezultati nekaterih raziskav so obetajoči, druge so omejene z majhnim številom bolnic. Tako bo za dokončno opredelitev in razjasnitev problema potrebnih še več raziskav, ki bodo razjasnile natančno patofiziologijo endometrijoze in dokončno ovrgle ali potrdile potencialne povezave med endometrijozo in serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles.

S prospektivno kohortno raziskavo smo želeli opredeliti povezavo stadijev in razširjenosti endometrijoze s prisotnostjo in serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Ugotoviti smo želeli, ali obstaja statistično značilna razlika v ravni ščitničnih protiteles pri bolnicah s hujšo in blažjo obliko endometrijoze.

Predvidevali smo, da imajo bolnice z endometrijozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles bolj razširjeno obliko endometrijoze in več simptomov, ki so značilni za bolezen, kot bolnice z endometrijozo in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles.

METODE

V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili 61 bolnic, ki so bile sprejete na Klinični oddelek za reprodukcijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) za laparoskopski poseg ali na kontrolo po njem, ali pa je bila endometrijoza pri bolnicah naključna laparoskopska najdba. Nabor bolnic je potekal med aprilom 2022 in julijem 2022. Raziskava je prospektivna, opazovalna kohortna in jo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka raziskave: 0120-609/2021/7).

Prvi korak pri obravnavi bolnic je bila natančna ginekološka anamneza, ki je bila usmerjena v reproduktivno zdravje, pridobili pa smo tudi podatke o drugih boleznih, zdravilih, ki jih jemljejo, ter o njihovem socialnem položaju. Ob prihodu na kliniko so udeleženske izpolnile standardiziran obrazec z naslednjimi poglavji: družinska anamneza, porodna anamneza, ginekološka anamneza, anamneza o bolečini – menstruacija, kronična bolečina v trebuhu, bolečina, ki seva proti križu, bolečina med spolnimi odnosi, anamneza o simptomih, zdravila, predhodne operacije, neplodnost, ostale metode zdravljenja. Z obrazcem so prišle v ambulantno, kjer smo se pogovorili o njihovih težavah še natančneje in dopolnili njihovo anamnezo.

Drugi korak je bil ginekološki pregled, sestavljen iz inspekcije trebušne stene in zunanlega spolovila, pregleda nožnice in materničnega vratu ter dvo-ročnega pregleda organov male medenice (21). Nadaljevali smo s transvaginalnim UZ, ki omogoča pregled male medenice z vstavitvijo UZ-tipala v nožnico. V času obravnave je bil bolnicam odvzet vzorec krvi za določitev serumske ravni antiTG, antiTPO in antiTSH-R. Serumske koncentracije ščitničnih protiteles so bile določene v laboratoriju Oddelka za klinično radiokemijo in laboratorijsko medicino UKCL z metodo kemiluminescenčnega

Tabela 2. Indeks telesne mase in kriteriji. ITM – indeks telesne mase.

ITM	< 18,5 kg/m ²	18,5–25 kg/m ²	25–29,9 kg/m ²	> 30 kg/m ²
Razlaga	prenizka telesna masa	normalna telesna masa	prekomerna telesna masa	debelost

imunskega testa (ang. *Chemiluminescence Immunoassay*, CLIA).

V želji po enotni oceni razširjenosti endometriozе smo v raziskavi uporabili oceno r-AFS, pri določitvi katere nam je pomagal zapisnik laparoskopije. Ameriško združenje za plodnost (American Fertility Society) je predlagalo klasifikacijo, v kateri je bila resnost kategorizirana na podlagi lokacije in obsega bolezni. Gre za klasifikacijo, ki se je prva uporabljala za opisovanje endometriozе, temelji pa na retrospektivni oceni glede na operativni zapisnik (7).

Za vezne spremenljivke smo podali povprečje, standardno deviacijo ter za primerjavo skupin izvedli t-test (indeks telesne mase (ITM), starost). Za primerjavo skupine bolnic z endometriozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter skupine bolnic z endometriozo in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles smo uporabili χ^2 neodvisnosti (r-AFS, dismenoreja, disparevnija, težave pri odvajanju blata in urina, pelvialgija, prekomerna telesna masa, predhodne nosečnosti, motnje menstrualnega cikla, neplodnost, pridružene AI bolezni). Odstopanje od pričakovanih vrednosti kaže p-vrednost, ki je manjša kot 0,05. Višje p-vrednosti smo označili kot statistično nepomembne (NS).

REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 69 bolnic, ki so bile obravnavane na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike ali v Dnevnem centru za endometriozo zaradi kliničnih znakov, značilnih za endometriozo, ter tiste, pri katerih je bila endometriozа naključna najdba. Po pregledu vseh podatkov in zbranih rezultatov smo izključili osem bolnic, saj te po natančnejšem pregledu niso ustrezale kriterijem, rezultati njihovih laboratorijskih testov niso bili dostavljeni ali pa testi sploh niso bili narejeni. Od skupaj 61 bolnic jih je imelo 12 (19,7 %) zvišane vrednosti ščitničnih protiteles, pri 49 (80,3 %) pa so bile vrednosti v mejah normale. Na podlagi tega smo oblikovali dve skupini. Prva je bila skupina bolnic z diagnozo endometriozе in zvišano serumsko koncentracijo vsaj ene ob treh vrst ščitničnih protiteles (v nadaljevanju: skupina bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles), druga pa skupina z endometriozo in brez zvišane serumske koncentracije vsaj ene od treh vrst ščitničnih protiteles (v nadaljevanju: skupina bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles). Pri tem je pomembno poudariti, da so ščitnična protitelesa lahko prisotna tudi pri zdravih ženskah, saj je bilo dokazano, da ima kar 5–21 % zdravih žensk v serumu prisotna ščitnična protitelesa

Tabela 3. Laboratorijske referenčne vrednosti ščitničnih protiteles. S-antiTG – serumska koncentracija protiteles proti tiroglobulinu, S-antiTPO – serumska koncentracija protiteles proti ščitnični peroksidazi, S-antiTSH-R – serumska koncentracija protiteles proti receptorju za tiroideo stimulirajoči hormon.

S-antiTG	S-antiTPO	S-antiTSH-R
do 4,5 kIU/L	do 60 kIU/L	do 3,1 IU/L

(12, 13, 27). Referenčne vrednosti serumske koncentracije ščitničnih protiteles so prikazane v tabeli 3; v raziskavi nas ni zanimala natančna višina koncentracij, temveč le, ali vrednosti presegajo mejno vrednost za patološko stanje.

Delež prekomerno težkih bolnic, predhodnih nosečnosti in neplodnosti se ni statistično značilno razlikoval med obema skupinama. Število bolnic v skupini s pridruženimi AI boleznimi in motnjami mens-

trualnega ciklusa je bilo premajhno za statistično analizo.

Pri primerjavi razširjenosti in stopnje endometrijoze med skupinama z in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles nismo našli statistično pomembne razlike. Pri primerjavi pojavnosti dismenoreje, disparevnije, težav pri odvajanju vode in blata in pelvialgije prav tako nismo našli razlik med skupinama.

Tabela 4. Bolečinski simptomi in njihove razlage (1, 22).

Bolečinski simptom	Razlaga
Dismenoreja	Boleča menstrualna krvavitev. Ločimo primarno in sekundarno dismenorejo. Primarna je boleča menstruacija brez prisotnih patoloških procesov v mali medenici in je značilna za adolescenco. Sekundarna dismenoreja je boleča menstruacija zaradi patoloških procesov v mali medenici.
Disparevnija	Boleči spolni odnosi, ki so definirani z genitalno bolečino kadarkoli pred, med in po spolnem odnosu.
Težave pri odvajanju blata in urina	Bolečinska simptomatika in hematurija ali/in hematohezija ob odvajanju.
Pelvialgija	Medenična bolečina.

Tabela 5. Značilnosti bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles. Kjer je indeks telesne mase večji od 25, govorimo o prekomerni telesni masi. ITM – indeks telesne mase, NS – statistično neznačilna razlika ($p > 0,05$).

Značilnost	Značilnosti bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in endometrijozo (N = 12)	Značilnosti bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles in endometrijozo (N = 49)	p-vrednost
Starost [leta]	31,8 ($\pm 3,9$)	32,4 ($\pm 3,9$)	NS ($p = 0,94$)
ITM [kg/m^2]	24,6 ($\pm 2,7$)	22,5 ($\pm 1,0$)	NS ($p = 0,32$)
Prekomerna telesna masa [število bolnic]	4 (33,3 %)	8 (16,3 %)	NS ($p = 0,18$)
Predhodne nosečnosti [število bolnic]	4 (33,3 %)	8 (16,3 %)	NS ($p = 0,18$)
Motnje menstrualnega cikla [število bolnic]	1 (8,3 %)	3 (6,1 %)	premajhno število bolnic za statistično analizo
Neplodnost [število bolnic]	3 (25,0 %)	18 (36,7 %)	NS ($p = 0,44$)
Pridružene AI bolezni [število bolnic]	2 (16,7 %)	3 (6,1 %)	premajhno število bolnic za statistično analizo

Tabela 6. Razširjenost endometriozе in bolečinski simptomi pri bolnicah z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in pri bolnicah brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles. r-AFS – revidirana klasifikacija endometriozе Ameriškega združenja za plodnost (revised American Fertility Society Score), NS – statistično neznačilna razlika ($p > 0,05$).

Značilnost	Skupina bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles in endometriozo (N = 12)	Skupina bolnic brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles in endometriozo (N = 49)	p-vrednost
r-AFS stadij 1 [število bolnic]	4 (33,3 %)	11 (22,4 %)	NS ($p = 0,43$)
r-AFS stadij 2 [število bolnic]	2 (16,7 %)	11 (22,4 %)	NS ($p = 0,66$)
r-AFS stadij 3 [število bolnic]	5 (41,7 %)	20 (40,8 %)	NS ($p = 0,96$)
r-AFS stadij 4 [število bolnic]	1 (8,3 %)	7 (14,3 %)	NS ($p = 0,58$)
Dismenoreja [število bolnic]	8 (66,7 %)	37 (75,5 %)	NS ($p = 0,53$)
Disparnost [število bolnic]	4 (33,3 %)	22 (44,9 %)	NS ($p = 0,84$)
Težave pri odvajanju blata in urina [število bolnic]	3 (25,0 %)	14 (28,6 %)	NS ($p = 0,80$)
PelviAlgija [število bolnic]	4 (33,3 %)	9 (18,4 %)	NS ($p = 0,26$)

RAZPRAVA

Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, ali je diagnoza endometriozе pri bolnicah z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles povezana z bolj razširjeno obliko endometriozе in posledično težjo pridruženo simptomatiko kot pri bolnicah z endometriozo in brez zvišane serumске koncentracije ščitničnih protiteles.

Prvi korak do odgovora je bila primerjava stadija r-AFS v obeh skupinah. Stadij r-AFS se določi na podlagi seštevka točk klasifikacije, kjer 1–5 točk predstavlja I. stopnjo (minimalna), 6–15 točk II. stopnjo (blaga), 16–40 točk III. stopnjo (zmerna), več kot 40 točk pa IV. stopnjo (huda). Rezultat je pokazal statistično neznačilno razliko. Gre za pomemben podatek, saj je r-AFS najprimernejša klasifikacija endometriozе, določena na podlagi laparoskopije. Naši rezultati so pokazali, da so v obeh skupinah

vrednosti statistično enakovredne. Za potrditev hipoteze bi pričakovali višje stadije r-AFS v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles, bolezen pa bi tako potekala z več endometriomi in adhezijami, širila pa bi se v globino maternice, jajčnikov in peritoneja.

Čeprav je r-AFS vodilna klasifikacija, ima pomanjkljivosti, saj nezadostno opredeli globoko endometriozo in ima šibkejšo korelacijo z zdravljenjem neplodnosti, bolečinsko simptomatiko, kakovostjo življenja in prognozo bolezní. Zato je pomembna tudi povezava med zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ter neplodnostjo. Ugotovili smo, da so imele preiskovanke v obeh skupinah težave z neplodnostjo. Glede na to, da je neplodnost eden glavnih simptomov endometriozе, smo pričakovali visok odstotek težav z neplodnostjo tudi pri naših bolnicah (3).

Neploidnost je tudi ginekološka manifestacija AI bolezní ščitnice, zato bi v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pričakovali še večjo prevalenco neplodnosti kot v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles (10). Podatek o številu neplodnih bolnic je nezanesljiv, saj jih 19,7 % še ni poskusilo zanositi in torej ne morejo vedeti, kako plodne so. Število neplodnih bolnic je torej lahko višje, kot je prikazano v naših rezultatih.

Motnje menstrualnega cikla (amenoreja, oligomenoreja, polimenoreja) so ravno tako pogost spremljevalec tako endometrijoze kot AI bolezní ščitnice, vendar zaradi majhnega števila bolnic nadaljnja statistična analiza ni bila primerna in dopušča prostor za nadaljnje raziskave (3, 23). Predhodne raziskave so sicer pokazale, da je prevalenca motenj menstrualnega cikla pri bolnicah z endometrijozo okoli 70 %, pri bolnicah s ščitničnimi obolenji pa okoli 30 % (24, 25). V populaciji zdravih žensk je prevalenca med 10 % in 30 % glede na različne vire (24).

Sledila je bolečinska simptomatika, ki igra pri endometrijozi pomembno vlogo, saj je kronična bolečina poleg neplodnosti najpogostejša spremljevalka bolezní. Ocenjevali smo jo s prisotnostjo dismenoreje, disparevnije, težav pri odvajanju blata in urina ter pelvialgijo. Statistično pomembnih razlik med skupinama nismo našli.

Bolečinska simptomatika je bila približno enako zastopana v obeh skupinah, najvišjo pojavnost sta dosegli dismenoreja in disparevnija. Pelvialgijo je navedlo 33,3 % bolnic z zvišano in le 18,4 % bolnic brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles, za ugotavljanje pomena te najdbe bi potrebovali večjo skupino bolnic. Bolnice z motnjami v delovanju ščitnice imajo lahko neopredeljene bolečine, ki niso posledica endometrijoze, a bi jih lahko zmotno pripisale pelvialgiji. Pojavnost bolečinske simptomatike v literaturi nava-

jajo v 18,5 %, opisana pa je kot bolečine v vratu, glavoboli, bolečine, povezane z menstrualnim ciklom, bolečine v sklepih, fibromialgija in kronični razširjeni bolečinski sindrom (26). To bi tudi pojasnilo večjo pojavnost tega simptoma v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Pri bolnicah z neopredeljenimi bolečinami in blago stopnjo endometrijoze (r-AFS 1) bi bilo posledično vsekakor smiselno pregledati tudi ščitnico, saj obstaja možnost, da imajo bolnice pridruženo klinično ali subklinično motnjo v delovanju ščitnice.

Pri 61 bolnicah z endometrijozo smo ugotovili zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pri 19,7 %, kar je primerljivo s prevalenco AI bolezní ščitnice v splošni populaciji žensk, ki se giblje med 5 in 21 % (12, 13, 27).

Povprečna starost bolnic v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles je bila 31,8 let, medtem ko je bila v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles 32,4 let, razlika med skupinama ni bila statistično značilna. Starost bolnic je torej v obeh skupinah primerljiva, hkrati pa je primerna za našo raziskavo, saj je endometrijoza bolezen reproduktivne dobe in je v letih povprečne starosti vključenih bolnic najbolj izražena, pri postmenopavzalnih bolnicah pa je manj pogosta in manj aktivna (28). Pojavnost AI bolezní ščitnice narašča s starostjo, medtem ko ženske z endometrijozo največ težav doživljajo v reproduktivnem obdobju; povprečni starosti skupin torej ustrezata starostnem obdobju, ki je presek teh dneh značilnosti.

Naslednji kriterij, ki zagotavlja, da sta obe populaciji enakomerni in rezultati povedni, je ITM. Povprečje ITM v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles je bilo 24,6 kg/m², kar je normalna telesna masa, v skupini brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles pa 22,5 kg/m² nekoliko nižji, a še vedno

v mejah normale. Normalna telesna masa v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles ni skladna z značilnimi znaki hipotiroze, ki je najpogosteje posledica Hashimotovega tiroiditisa, za katerega je značilna povišana telesne masa (29).

V sklopu raziskave smo anamnestično preverjali tudi prisotnost pridruženih AI bolezní, vendar je bilo število bolnic v skupini premajhno za statistično analizo.

Rezultati naše raziskave se skladajo z rezultati raziskave Petta s sodelavci, ki prav tako niso našli značilne povezave med razširjenostjo endometriozе in prisotnostjo AI bolezní ščitnice (14). Preiskovalna skupina je obsegala 148 endometriotičnih bolnic, kontrolna skupina pa 158 zdravih žensk. Med skupinama niso našli statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice (12,2 % endometriotičnih bolnic in 10,8 % zdravih žensk), pri nadaljnji raziskavi pa so ugotovili, da ni statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice med skupino z r-AFS 1 ali 2 in skupino z r-AFS 3 ali 4 ($p = 0,752$). Tudi Ferrero s sodelavci so dobili podobne rezultate, ko so skupino 661 bolnic z endometriozo primerjali s 635 zdravimi ženskami in niso ugotovili statistično značilne razlike med pojavnostjo AI bolezní ščitnice (5,7 % endometriotičnih bolnic in 8,3 % zdravih žensk), v nadaljevanju pa statistično značilne razlike niso ugotovili niti med pojavnostjo AI bolezní ščitnice med skupino z r-AFS 1 ali 2 in skupino z r-AFS 3 ali 4 ($p = 0,659$) (30). Čeprav statistične značilnosti tudi v naši raziskavi nismo potrdili, pa smo ugotovili, da imajo endometriotične bolnice z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles pogosteje nekoliko blažjo obliko endometriozе (r-AFS 1 v 60,0 %) kot endometriotične bolnice brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles (r-AFS 1 v 31,3 %).

V raziskavi smo ugotovili, da so imele endometriotične bolnice z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles

nekoliko pogosteje blažjo obliko endometriozе in pogosteje nespecifično pelvično bolečino kot bolnice brez njih, vendar razlika ni bila značilna. Postavlja se vprašanje, ali bi lahko to kronično bolečino pri blagi obliki endometriozе pripisali endometriozí ali morda subklinični bolezní ščitnice. Retrospektivna analiza bolnic z endometriozo z motnjo delovanja ščitnice ali brez nje je pokazala višjo oceno nespecifične pelvične bolečine po lestvici VAS pri bolnicah z endometriozo in motnjo ščitnice kot pri bolnicah brez ščitničnega obolenja ($p = 0,006$) (30).

Prednost naše raziskave je natančnost rezultatov. Prisotnost ščitničnih protiteles je bila raziskana z meritvami serumske koncentracije ščitničnih protiteles v skladu z laboratorijskimi merili. Razširjenost endometriozе je bila pri vseh bolnicah določena laparoskopsko in ultrazvočno, hkrati pa je bila diagnoza endometriozе potrjena tudi histološko, kar daje naši oceni kredibilnost. Operaterji so se pri oceni zanašali na kriterije klasifikacije r-AFS, kar omogoča lažjo in enotnejšo oceno. Ocena bolečinskih simptomov je vezana na subjektivno oceno bolnic in je zato manj natančna, vendar smo vpliv subjektivnosti poskušali zmanjšati z uporabo standardiziranih vprašalnikov. Prednost naše raziskave je tudi, da kontrolno skupino sestavljajo bolnice z endometriozo iz iste geografske regije, s podobnimi demografskimi značilnostmi.

Največja omejitev naše raziskave je majhen vzorec, še posebej v skupini z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Ker je bila izbrana naključna skupina bolnic, brez poznavanja njihovih serumskih koncentracij protiteles, nismo imeli vpliva na delež bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles.

Namen naše raziskave je bil prispevati k boljšemu razumevanju endometriozе ter raziskati morebitno povezanost med endometriozo in AI boleznimi ščitnice. Če bi ugotovili statistično značilne razlike

v razširjenosti endometrijoze in njenih simptomih med bolnicami z zvišano in brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles, bi to lahko imelo klinične posledice. Takšna ugotovitev bi lahko podprla smiselnost presejanja za AI bolezen ščitnice pri bolnicah z endometrijozo. Zgodnejša prepoznavna klinično pomembnih ščitničnih obolenj bi omogočila pravočasno in ustrezno zdravljenje, kar je pomembno, saj nezdravljene motnje v delovanju ščitnice, zlasti kadar so posledica AI procesov, lahko vplivajo na plodnost, potek nosečnosti, dolžino reproduktivnega obdobja ter kakovost življenja. Pri tem je pomembno poudariti, da prisotnost ščitničnih avtoprotiteles oziroma AI boleznih ščitnice brez motnje v delovanju ščitnice običajno ne povzroča tovrstnih zapletov, zato je treba jasno ločiti med AI procesom z in brez motnje v delovanju ščitnice. V naši raziskavi nismo potrdili statistično značilnih razlik, zato sklepamo, da na podlagi pridobljenih podatkov rutinsko presejanje za prisotnost ščitničnih protiteles pri bolnicah z endometrijozo ni utemeljeno.

Tekom raziskave smo ugotovili, da imamo kar nekaj možnosti za izboljšave, ki bi lahko celo spremenile rezultate raziskave. Najpomembnejša je zagotovo večje število bolnic, posebno bolnic z zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles. Naslednja izboljšava bi bila podaljšan čas spremljanja bolnic, saj nekatere še niso poskušale zanositi in torej ne morejo podati zanesljivega podatka o težavah z neplodnostjo. Z vključitvijo večjega števila bolnic v starostnem razponu od 30 do 50 let bi zajeli širše obdobje, v katerem je med še plodnimi ženskami

pojavnost avtoimunskih boleznih ščitnice najvišja.

ZAKLJUČEK

S prospektivno klinično raziskavo nismo potrdili, da bi imele bolnice z endometrijozo in zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih protiteles bolj razširjeno obliko endometrijoze in več simptomov kot bolnice brez zvišane serumske koncentracije ščitničnih protiteles. Ugotavljali smo primerljiv stadij r-AFS razširjenosti endometrijoze, primerljiv delež neplodnih bolnic in primerljiv delež bolečinske simptomatike (dismenoreja, disparevnija, pelvialgija, težave pri odvajanju blata in urina) pri obeh skupinah bolnic.

Naši rezultati ne podpirajo hipoteze o pogostejšem pojavljanju AI boleznih ščitnice pri bolnicah z endometrijozo, zato presejalno testiranje za ščitnična protitelesa v tej populaciji ni utemeljeno. Kljub temu pa rezultati nakazujejo, da bi bilo pri bolnicah z neopredeljenimi kroničnimi medeničnimi bolečinami in blago izraženo endometrijozo smiselno razmisliti o dodatni oceni delovanja ščitnice. Možnost prisotnosti pridružene klinične ali subklinične boleznih ščitnice ter povišanih protiteles, ki lahko vplivajo na plodnost in potek nosečnosti, kaže na potrebo po individualnem pristopu in spremljanju teh bolnic, zlasti v času načrtovanja nosečnosti in med njo.

Domnevo o povezavi med kronično medenično bolečino in subklinično ali klinično boleznijo ščitnice pri bolnicah brez razširjene endometrijoze bi bilo vredno nadalje raziskati v večjih raziskavah.

LITERATURA

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017; 6 (1): 34–41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360 (3): 268–79. doi: 10.1056/NEJMra0804690
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364 (9447): 1789–99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
4. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis?. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (11): 806–14. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.005
5. Hunt G, Allaire C, Yong P. Endometriosis: An update on diagnosis and medical management. *BCM J.* 2021; 63 (4): 158–63.
6. World Health Organization: Endometriosis [internet]. Switzerland: WHO; c2021 [citirano 2022 Aug 2]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
7. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32 (2): 315–24. doi: 10.1093/humrep/dew293
8. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (11): 666–82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z
9. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
10. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril.* 2011; 95 (8): 2634–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.056
11. Marcocci C, Chiovato L, Mariotti S, et al. Changes of circulating thyroid autoantibody levels during and after the therapy with methimazole in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1982; 5 (1): 13–9. doi: 10.1007/BF03350476
12. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: Their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res.* 2013; 2013: 182472. doi: 10.1155/2013/182472
13. Takasu N, Matsushita M. Changes of TSH-stimulation blocking antibody (TSBAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb-positive patients with hypothyroidism and in 98 TSBAb-positive Graves' patients with hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-receptor-antibody (TRAb)-positive patients. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 182176. doi: 10.1155/2012/182176
14. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, et al. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22 (10): 2693–7. doi: 10.1093/humrep/dem267
15. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: A survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17 (10): 2715–24. doi: 10.1093/humrep/17.10.2715
16. Yuk JS, Park EJ, Seo YS, et al. Graves disease is associated with endometriosis: A 3-year population-based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (10): e2975. doi: 10.1097/MD.0000000000002975
17. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002; 12 (11): 997–1001. doi: 10.1089/105072502320908330
18. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18 (2): 153–65. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.004
19. Peyneau M, Kavian N, Chouzenoux S, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (24): 11894–9. doi: 10.1073/pnas.1820469116
20. Kosugi S, Sugawa H, Mori T. TSH receptor and LH receptor, 1996. *Endocr J.* 1996; 43 (6): 595–604. doi: 10.1507/endocrj.43.595
21. Kobal B. *Izbrana poglavja iz ginekologije in perinatološke propedeutike.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 2012.
22. Tayyeb M, Gupta V. *Dyspareunia.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
23. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J.* 2010; 57 (12): 1017–22. doi: 10.1507/endocrj.k10e-216
24. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: A survey analysis. *Human reproduction.* 2002; 17 (10): 2715–24. doi: 10.1093/humrep/17.10.2715
25. Krassas GE, Markou KB. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function. *Hormones.* 2019; 18 (4): 365–81. doi: 10.1007/s42000-019-00156-y

26. Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol*. 2014; 33: 885–91. doi: 10.1007/s10067-014-2490-9
27. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335 (2): 99–107. doi: 10.1056/NEJM199607113350206
28. Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, et al. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J Clin Pathol*. 2008; 61 (4): 455–9. doi: 10.1136/jcp.2007.050971
29. Popławska-Kita A, Siewko K, Telejko B, et al. Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Prog Health Sci*. 2014; 4 (1): 18–23. doi: 10.1155/2015/706843
30. Ferrero S, Colombo B, Anserini P, et al. Thyroid disorders in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2005; 84 (Suppl 1): S191. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.478

Plačnik raziskave: UKCL, Zaloška 7, 1525 Ljubljana (Projekt za terciarno razvojno-raziskovalno delo UKC Ljubljana za leto 2021 številka 20210169)

Prispelo 25. 8. 2024

Matija Kiker^{1**}, Julija Klančič^{2**}, Mihael Rus³, Štefan Grosek⁴

Povezava med prevladujočo aerobno rastočo črevesno floro pri izjemno nedonošenih novorojenčkih, rojenih z 28 tedni gestacije ali manj, in težjimi zapleti nedonošenosti*

The Association Between Dominant Aerobic Gut Flora in Extremely Preterm Infants Born at 28 Weeks of Gestation or Less and Severe Complications of Prematurity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, vaginalna flora, kožna flora, črevesna disbioza, črevesna flora, okužba, zapleti nedonošenosti

IZHODIŠČA. Izjemno nedonošeni novorojenčki (< 28 tednov gestacije) imajo visoko tveganje za nastanek resnih zapletov in boleznih nedonošenosti. Za napovedovanje težjih okužb, boleznih in zapletov nedonošenosti je bila pogosto uporabljena tudi mikrobiološka analiza črevesne flore v blatu, kljub temu da je v strokovni literaturi malo dokazov, ki bi podpirali njeno diagnostično uporabnost. Namen raziskave je bil analizirati morebitno povezavo med prevladujočo aerobno črevesno floro in težjimi zapleti, okužbami in boleznimi nedonošenosti ter na podlagi tega potrditi oz. ovreči diagnostično uporabnost jemanja blata za mikrobiološko analizo pri izjemno nedonošenih novorojenčkih. Prav tako smo v raziskavi iskali povezave med črevesno floro in ostalimi florami na telesu novorojenčka. METODE. Izvedli smo retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili 55 otrok, rojenih med letoma 2017 in 2022, z gestacijsko starostjo manj kot 28 tednov, ki jim je bilo v prvih 30 dneh po rojstvu odvzeto blato. Statistične teste smo izvajali pri stopnji tveganja 5 % ($\alpha = 0,05$). REZULTATI. Povezave med prevladujočo aerobno črevesno floro in težjimi okužbami, boleznimi ter zapleti nedonošenosti v raziskavi nismo našli, prav tako ne med prevladujočo črevesno floro in ostalo floro na telesu novorojenčka, razen v dveh primerih. RAZPRAVA. Glede na rezultate raziskave lahko zaključimo, da mikrobiološko testiranje blata pri izjemno nedonošenih novorojenčkih, ki se uporablja za napovedovanje težjih okužb, boleznih in zapletov nedonošenosti, nima diagnostične vrednosti.

** Avtorja si delita mesto prvega avtorstva

¹ Matija Kiker, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matija.kiker@medrazgl.si

² Julija Klančič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Mihael Rus, dr. med., Enota za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., višji svetnik, Enota za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za medicinsko etiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2024.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, vaginal flora, skin flora, intestinal dysbiosis, gut flora, infection, complications of prematurity

BACKGROUND. Extremely preterm newborns (< 28 weeks gestation) are at high risk for serious diseases and severe complications of prematurity. Microbiological testing of the intestinal flora from the infants' stool was commonly used by clinicians to predict severe infections, diseases, and complications of prematurity, despite limited evidence on its diagnostic utility. This research aimed to confirm or refute the diagnostic utility of intestinal flora sampling in extremely preterm newborns, in addition, the research aimed to analyse potential associations between predominant aerobic intestinal flora patterns and other body microbiotas in relation to severe infections, diseases, or complications of prematurity. METHODS. A retrospective study was conducted, which included 55 children born between 2017 and 2022, with a gestational age of less than 28 weeks, who had stool samples taken within the first 30 days after birth. Statistical tests were performed using a maximum permissible type I error rate of 5% ($\alpha = 0.05$). RESULTS. The research indicated that there is no association between predominant aerobic intestinal flora and severe infections, diseases, or complications of prematurity, nor between predominant aerobic intestinal flora and other body microbiotas except in two cases. DISCUSSION. Based on the results, intestinal flora (stool) sampling for microbiological testing is not sensible for the detection of severe infections, diseases, or complications of prematurity, and is hence neither diagnostically useful nor reliable for confirming infections and predicting diseases and severe prematurity complications in extremely preterm newborns.

IZHODIŠČA

Nastanek in razvoj normalne neonatalne flore

Človeško floro oz. mikrobioto sestavljajo vsi mikroorganizmi, ki živijo na in v človeškem telesu. Razvija se od rojstva (oz. že od oploditve) do smrti in se pri tem nenehno spreminja, vendar vedno ostaja v homeostatskem ravnovesju z imunskim sistemom človeka. Vpliva tudi na presnovo in prehranjenost (1, 2). Na človeškem telesu poznamo več različnih flor (npr. kožna, črevesna, nožnična, očesna, ustna itd.). Največjo izmed vseh predstavlja gastro-intestinalna oz. črevesna flora, ki je pomembna za fiziološko delovanje črevesja (3).

Včasih je veljalo, da se razvoj črevesne flore začne šele po rojstvu, saj naj bi maternica predstavljala sterilno okolje za razvoj ploda, vendar so nekatere novejši raziskave potrdile prisotnost mikroorganizmov

v maternici in v mekoniju, zato lahko domnevamo, da se proces kolonizacije črevesja z mikroorganizmi začne že pri plodu v maternici (1). Mehanizem prenosa mikroorganizmov v črevo ploda je najverjetneje aktivno »požiranje« plodovnice. V zadnjem tromesečju nosečnosti plod namreč začne »požirati« večje količine plodovnice, zato se domneva, da je kolonizirana z enakimi mikroorganizmi kot posteljica. Gre za vertikalni prenos mikroorganizmov, tj. prenos organizmov z matere na otroka pred rojstvom (prek posteljice), med rojstvom (prek stika z nožnično ali kožno floro) ali po njem (prek stika s kožno floro); zato bi bilo smiselno sklepati, da prehitra prekinitve nosečnosti lahko vpliva na spremenjen razvoj črevesne flore novorojenčka in predstavlja dejavnik tveganja za pogostejši razvoj okužb, boleznin in zapletov (1).

Kljub temu da se črevesna flora najverjetneje začne razvijati že med nosečnostjo, se bolj stabilna črevesna flora začne pojavljati med porodom in se dokončno razvije šele po porodu. Novorojenček se namreč med porodom in po rojstvu kolonizira prek matere z vertikalnim prenosom organizmov (iz nožnične in kožne flore ter materinega mleka); in prek okolja s horizontalnim prenosom organizmov (zrak, predmeti, ostali ljudje). Horizontalni prenos poteka med posamezniki iste generacije, torej med osebami (in okolico), ki niso starši in njihovi otroci. Velja omeniti, da med porodom pride do prenosa nožnične flore na (in v) otroka le, če je porod vaginalen.

Po porodu razvoj črevesne flore novorojenčkov zaznamujeta predvsem dva večja dogodka: dojenje in začetek hranjenja z gosto hrano (4). Na razvoj črevesne flore novorojenčka pomembno vpliva tudi uporaba umetnega mleka oz. t. i. »mlečne formule«. Rezultati nekaterih raziskav namreč kažejo, da je uporaba lahko vzrok za nastanek manj stabilne in bolj raznolike črevesne flore (1, 5).

Črevesna flora nedonošenih novorojenčkov v prvih tednih po rojstvu je v primerjavi s črevesno floro donošenih novorojenčkov manj raznolika in manj stabilna ter je kolonizirana z več patogenimi mikroorganizmi. Eden izmed glavnih vzrokov za tako stanje je nezrelost črevesne stene nedonošenega novorojenčka, ki otežuje naseljevanje mikroorganizmov v črevesju (tako v maternici (*in utero*) kot postnatalno). Vzrok za manjšo raznolikost in stabilnost ter pogostejšo kolonizacijo s patogenimi mikroorganizmi pri nedonošenih novorojenčkih naj bi, poleg prekratkega znotrajmaterničnega razvoja (ta namreč vodi v slabše razvito črevesno steno), predstavljali tudi (1):

- prezgodnji razpok plodovih ovojev,
- okužbe matere,
- večja pojavnost porodov s carskim rezom,
- pogostejša raba antibiotikov,

- uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na delovanje črevesja,
- spremenjena motiliteta črevesja,
- obdobja kasnejšega začetka enteralnega hranjenja in
- kasnejši stik z materinim mlekom.

Manj raznolika in manj stabilna črevesna flora nedonošenih novorojenčkov pomembno prispeva k nezrelosti encimskega in imunskega sistema novorojenčka ter predstavlja tveganje za razvoj okužb, bolezni in zapletov nedonošenosti. Povzamemo lahko, da so nedonošeni novorojenčki skupina z večjim tveganjem za razvoj okužb, bolezni in zapletov nedonošenosti, nekatere izmed teh navajamo v nadaljevanju (1).

Normalna in patološka neonatalna flora v nazofarinksu in sluhovodu novorojenčka

Ostfeld in sodelavci so preučevali bakterijsko floro v nazofarinksu in sluhovodu, pri novorojenčkih, starih od treh do sedmih dni. Brisi izločkov, odvzetih iz nazofarinksa, so pokazali, da je bilo največ novorojenčkov (39 %) koloniziranih z bakterijami normalne flore odraslih (za to odvzemno mesto), sledila je skupina otrok s po Gramu pozitivnimi potencialno patogenimi mikroorganizmi (23 %), nato s po Gramu negativnimi bacili (16 %). Sterilno kulturo so dokazali pri 22 % otrok v preiskovanem vzorcu. Najpogostejše izolirane klice so bile *Staphylococcus epidermidis* (39 %), *Staphylococcus aureus* (11 %) in *Escherichia coli* (8 %) (6).

Pri brisih, odvzetih iz sluhovoda, je bilo prav tako največ novorojenčkov koloniziranih z bakterijami normalne flore odraslih (za to odvzemno mesto; 37 %), sledili so otroci s kolonizacijo s po Gramu negativnimi bacili (24 %), nazadnje pa tisti s potencialno patogenimi po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi (5 %). Sterilno kulturo so dokazali pri 34 % otrok v preiskovanem vzorcu. Najpogostejše izolirane

bakterije so bile *Staphylococcus epidermidis* (37 %), *Escherichia coli* (8 %) in *Klebsiella pneumoniae* (7,5 %) (6).

Nastanek in razvoj neonatalne flore s patogenimi mikroorganizmi

Zaradi odsotnosti oz. omejenega števila stikov z okolico je glavni mehanizem kolonizacije novorojenčka s patogenimi mikroorganizmi vertikalni prenos, ki poteka bodisi prek posteljnice *in utero* bodisi prek materine nožnične in kožne flore med porodom in po njem. Vertikalni prenos je najverjetneje prevladujoč mehanizem prenosa patogenih mikroorganizmov na novorojenčka (7).

Med vaginalnim porodom pride novorojenček v stik z materino nožnično in kožno floro. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* in *Streptococcus agalactiae* so pogosto prisotne bakterije pri aerobnem bakterijskem vaginitisu. Njihova pojavnost se pri nosečnicah giblje med 4–8 % (8). Med vaginalnim porodom se te bakterije prenesejo na otroka v do polovici primerov (9). Profilaktična uporaba antibiotikov nosečnice naj bi po ugotovitvah raziskave Grischke in sodelavcev značilno znižala kolonizacijo otroka z bakterijo *Streptococcus agalactiae* (s 50 % na 20 % primerov prenosa na novorojenčka) (10).

V raziskavi Rossa in Needhama je v roku 24 ur po porodu prišlo do ujemanja nožnične flore matere in flore kužnin iz popka novorojenčka v 24 % primerov, sluhovoda novorojenčka v 33 % primerov in ust novorojenčka v 38 % primerov (11). V raziskavi Hwanga in sodelavcev so se v 26 % primerov iz nožnične flore mater na novorojenčka prenesli patogeni mikroorganizmi, najpogosteje je to bila bakterija *Escherichia coli* (9).

MacGregor in Tunnessen sta v prospektivni raziskavi prišla do zaključka, da je sluhovod novorojenčka nahajališče potencialno patogenih mikroorganizmov, ki tja najverjetneje pridejo z vertikalnim prenosom.

V raziskavi so ugotovili 60-% ujemanje med mikroorganizmi iz sluhovoda in materino nožnično floro, po drugi strani pa se je flora nazofarinksa (otrok) le redko ujemala z materino nožnično floro (prav tako so bili v nazofarinksu redko prisotni patogeni mikroorganizmi) (8).

Izboljševanje črevesne flore novorojenčkov

Na izboljševanje črevesne flore lahko vplivamo na različne načine. Najenostavnejši način je uporaba antibiotikov tako pri nosečnicah kot tudi neposredno na novorojenčkih, kjer je ključnega pomena njihova preudarna raba. Antibiotiki (pre- in postnatalno) so namreč lahko vzrok za razvoj črevesne disbioze oz. jo lahko poslabšajo (12). Po rojstvu (najpogosteje pri nedonošenčkih) uporabljamo probiotike in druge pristope za izboljševanje njihove črevesne flore.

Probiotiki so definirani kot mikroorganizmi, ki ob zadostnem vnosu povzročajo blagodejne učinke na zdravje gostitelja (osebe, ki je probiotike prejela) (9). Probiotike se uporablja za izboljševanje črevesne flore nedonošenih novorojenčkov tako pre- kot postnatalno (13). Ker imajo nedonošeni novorojenčki v primerjavi z donošenimi slabše možnosti za razvoj zdrave črevesne flore, se jim v nekaterih centrih za intenzivno nego po Evropi pogosto predpisujejo probiotiki. Velja pa omeniti, da strokovnjaki v Evropi trenutno še niso soglasni glede uporabe probiotikov v centrih za intenzivno nego nedonošenih novorojenčkov (14, 15).

Redkeje uporabljen pristop, ki se izvaja le pri novorojenčkih z operativno dokončanim porodom (carskim rezom), je naknadna kolonizacija ust novorojenčkov z nožnično floro matere. Pri porodu s carskim rezom namreč ne pride do stika novorojenčka z nožnično floro matere, zato nekateri zdravniki po carskem rezu ročno vnesejo vsebino nožničnega brisa matere

v ustno votlino otroka, da bi s tem zagotovili prenos nožnične flore matere na otroka. Med tem postopkom se sterilna gaza vstavi v materino nožnico pred carskim rezom, nato pa se z njo obrišejo novorojenčkova usta, obraz in telo, s čimer se poskuša posnemati izpostavljenost pri vaginalnem porodu. Teoretično naj bi s tem preprostim posegom »obnovili« prvotne kolonizirajoče mikrobe (iz nožnične flore matere) pri otroku, rojenim s carskim rezom, in tako zmanjšali tveganje za kronične vnetne bolezni, ki se jih povezuje s carskim rezom (16).

Zelo pomembno je tudi hranjenje z materinim mlekom, ki ima po podatkih raziskav številne prednosti pred mlečno formulo. Ameriška pediatrična akademija (American Academy of Pediatrics, AAP), Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO), Mednarodni krizni sklad Združenih Narodov (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) ter Center za nadzor bolezni (Center for Disease Control, CDC) zato do šestega meseca starosti priporočajo izključno hranjenje z materinim mlekom, ki naj bi v primerjavi z mlečno formulo vsebovalo več beljakovin, ključnih za razvoj črevesja, imunskega sistema in živčevja (17).

Intestinalna disbioza in intoleranca na hranjenje

Intestinalna disbioza je definirana kot neravnovesje v črevesni flori, v povezavi z boleznijo (18). Pri novorojenčkih se disbioza lahko razvije kot posledica okolja, v katerem po porodu bivajo, materine flore, materine diete, načina poroda, vrste hranjenja (dojenje/mlečna formula/parenteralno hranjenje) in rabe antibiotikov. Prisotnost intestinalne disbioze pri novorojenčkih predstavlja dejavnik tveganja za razvoj avtoimunskih bolezni, atopije, debelosti, nekrotizirajočega enterokolitisa (angl. *necrotizing enterocolitis*, NEC), bakteriemije ter sepse (19, 20).

Pogost zaplet nedonošenih novorojenčkov je tudi intoleranca na hranjenje. Po izsledkih nekaterih raziskav naj bi na razvoj intolerance lahko vplivala patološka črevesna flora novorojenčka, natančneje povečan delež bakterij rodu *Klebsiella* (21). Pri intoleranci na hranjenje gre za to, da nerazvit prebavni sistem s težavo prebavlja dovolj hranil, potrebnih za nadaljnjo rast in razvoj. Zelo nedonošene novorojenčke se zato prehranjuje parenteralno z dodanimi hranili, elektroliti, vitamini ter oligoelementi, kasneje pa se hranjenje nadaljuje prek oro- ali nazogastrične sonde z maminim mlekom ali mlečno formulo. Pogost zaplet, še posebno ob uporabi oro- ali nazogastrične sonde, je gastroezofagealni refluks (GER) (22).

Težji zapleti oz. bolezni nedonošenosti

Nedonošeni novorojenčki, predvsem tisti, ki so zelo ali izjemno nedonošeni, so zaradi nezrelosti organskih sistemov in celotnega telesa podvrženi številnim boleznim in zapletom. Med pomembnejše zaplete (bolezni) nedonošenosti prištevamo: nekrotizirajoči enterokolitis (angl. *necrotizing enterocolitis*, NEC), sindrom sistemskega vnetnega odziva (angl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) in sepso (pri novorojenčkih jo delimo na zgodnjo, ki se razvije v prvih 72 urah po rojstvu, in kasno, ki se razvije po več kot 72 urah po rojstvu), bronhopulmunalno displazijo (BPD), retinopatijo nedonošenosti (angl. *retinopathy of prematurity*, ROP), okužbo novorojenčka s citomegalovirusom (CMV) ter pnevmotoraks (23–28).

Utemeljitev raziskave

V zadnjih 20 letih se je preživetje zelo nedonošenih novorojenčkov (< 28 tednov gestacije) močno povečalo; v nekaterih medicinskih ustanovah celo do 65 % za otroke gestacijske starosti 23 tednov. Pomemben diagnostični in terapevtski

vidik obravnave nedonošenih novorojenčkov je zagotovo mikrobiološko testiranje. Tukaj gre predvsem za mikrobiološka testiranja krvi (hemokulture), ki so osnova za diagnosticiranje sepse; pa tudi ostalih kužnin, med drugim blata (29). Mikrobiološko testiranje blata na prevladujočo črevesno floro je (bila) ustaljena praksa na Enoti za intenzivno terapijo in nego novorojencev (EINT) Kliničnega oddelka (KO) za perinatologijo (Porodnišnica Ljubljana), Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, kljub temu da ne obstaja veliko raziskav, ki bi potrjevale diagnostično veljavnost takega testiranja. Zato smo se raziskovalci odločili izvesti retrospektivno raziskavo, s katero smo na podlagi preteklih primerov, v katerih so se lečeči zdravniki odločili za mikrobiološko testiranje blata na prevladujočo aerobno črevesno floro, dokazali oz. ovrgli, obstoj povezave med mikrobiološkim testiranjem blata in razvojem kasnejših okužb, bolezni in zapletov nedonošenosti, pri novorojenčkih z izjemno nizko gestacijsko starostjo. Poleg tega je bil namen analizirati tudi povezavo med rezultati mikrobiološkega testiranja blata in morebitnih ostalih mikrobioloških testiranj kužnin iz ostalih odvzemnih mest (predvsem sluhovoda in nazofarinksa).

METODE

Med septembrom 2023 in julijem 2024 je bila na EINT, KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, izvedena retrospektivna raziskava, ki jo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. Zbiranje podatkov (pregled dokumentacije preiskovancev) je potekalo med marcem in majem 2024 na EINT, KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana.

Preiskovani vzorec

V vzorec so bili vključeni vsi novorojenčki, obravnavani na EINT, KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana med

letoma 2017 in 2022, ki so ustrezali vključenim in izključenim kriterijem. Med tema letoma je bilo na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana rojenih 33.109 otrok, 334 živorojenih je bilo izjemno nedonošenih (< 28 tednov gestacije), od tega jih je 55 ustrezalo vključenim kriterijem raziskave.

Vključitveni in izključitveni kriteriji

Vključitveni kriteriji so bili rojstvo med letoma 2017 in 2022, obravnava na EINT, KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, odvzem kužnine blata za mikrobiološko diagnostiko v prvih 30 dneh po rojstvu in gestacijska starost novorojenčka manj kot 28 tednov.

Izključitvena kriterija sta bila rojstvo izven Porodnišnice Ljubljana (zaradi nedostopnosti podatkov) in nedostopnost podatkov zaradi tehničnih napak.

Algoritem izbora preiskovanega vzorca je prikazan na sliki 1.

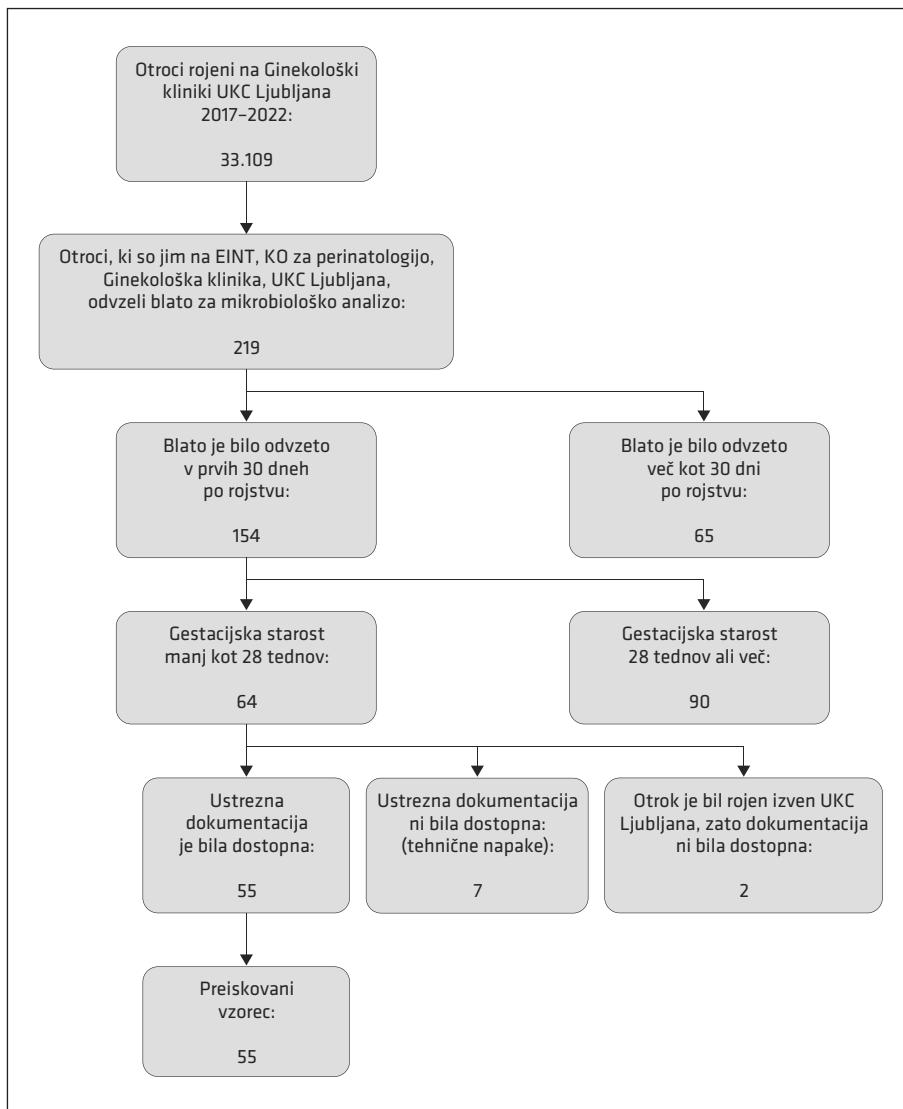
Statistična analiza podatkov

Za analizo pridobljenih opisnih spremenljivk smo uporabili test χ^2 za vse zvezne in ordinalne spremenljivke pa Mann-Whitneyjev U-test. Oba statistična testa smo izvajali pri stopnji tveganja 5 % oz. $\alpha = 0,05$.

REZULTATI

Splošni podatki

Večji del preiskovancev je bil moškega spola (65 %), preiskovank ženskega spola je bilo 35 %. Skoraj vsi novorojenčki, vključeni v raziskavo (93 %), so bili deležni neinvazivnega predihavanja, več kot polovica (62 %) pa tudi invazivnega. Povprečna gestacijska starost novorojenčkov je bila 25 tednov in štiri dni, povprečna teža je bila 763 g. Apgar 1 je v povprečju znašal 6, Apgar 5 pa 7 (Apgar je hitra ocena stanja novorojenčka takoj po porodu, ki sestoji iz ocene barve (kože), srčne frekvence, refleksov, mišičnega tonusa in dihanja, kjer posamezni parameter prispeva od 0 do 2



Slika 1. Algoritem izbora preiskovanega vzorca. Izdelano s programom Lucidchart. EINT – Enota za intenzivno nego in terapijo novorojencev, KO – klinični oodelek, UKC – Univerzitetni klinični center.

točki – torej otrok lahko dobi Apgar oceno med 0 in 10; Apgar ocena se izvede prvo minuto po porodu – Apgar 1; in peto minuto po porodu – Apgar 5) (34). Povprečna dolžina zdravljenja na EINT je bila 70 dni.

V preiskovanem vzorcu je imelo pozitivno prevladujočo aerobno črevesno floro 43 otrok (78 %), ostalih 12 (22 %) pa negativno prevladujočo aerobno črevesno floro.

Negativna (prevladujoča aerobna) črevesna flora pomeni, da iz blata novorojenčka ni bilo izoliranega nobenega patogenega aerobnega mikroorganizma; pozitivna (prevladujoča aerobna) črevesna flora pa pomeni, da je bil iz blata novorojenčka izoliran vsaj en patogen aeroben mikroorganizem. Preostali demografski podatki otrok so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Demografski podatki preiskovancev (otrok). SD – standardna deviacija.

Velikost vzorca	55 ^a (100 %)
Povprečje (SD)	
Gestacijska starost (teden)	25 4/7 (1,1)
Teža ob porodu (g)	763 (172)
Apgar 1 min (0–10 točk)	6 (2,32)
Apgar 5 min (0–10 točk)	7 (1,97)
Število dni na intenzivni negi	70 (29)
Število otrok (delež)	
Moški spol (da)	36 (65 %)
Ženski spol (da)	19 (35 %)
Zahirani (da)	11 (20 %)
Predihavani z masko (da)	20 (36 %)
Intubirani (da)	11 (20 %)
Dodatek kisika takoj po rojstvu (da)	29 (53 %)
Neinvazivno predihavanje (da)	51 (93 %)
Invazivno predihavanje (da)	34 (62 %)
Ostala respiratorna podpora (da)	15 (27 %)
Raba vazopresorjev (da)	2 (4 %)

^a V vzorcu so bili s štirje pari dvojčkov (osem otrok, štiri matere), kjer sta bila oba otroka vključena v preiskovani vzorec.

Tabela 2. Demografski podatki mater. SD – standardna deviacija, IQR – interkvartilni razmik (angl. *interquartile range*).

Velikost vzorca:	51 ^a (100 %)	
	Povprečje (SD)	Mediana (IQR)
Starost (leta)	31 (5,99)	/
Število predhodnih porodov	/	0 (1)
Število nosečnic (delež)		
Gestacijski diabetes (da)	4 (8 %)	
Preeklampsija (da)	7 (14 %)	
Primarna hipertenzija (da)	4 (8 %)	
Glukokortikoidi (da)	38 (75 %)	
Magnezijev sulfat (da)	42 (82 %)	
Horioamnionitis (da)	11 (22 %)	
Antibiotiki pred porodom (da)	39 (76 %)	

^a V vzorcu so bili štirje pari dvojčkov (osem otrok, štiri matere), kjer sta bila oba otroka vključena v preiskovani vzorec, torej je bilo v vzorcu le 51 mater, ne 55 (kot je preiskovancev).

Povprečna starost mater otrok iz preskovanega vzorca je znašala v povprečju 31 let. Za večino mater je bil porod otroka, obravnavanega v raziskavi, prvi. Prenatalno je glukokortikoide prejelo 75 %, magnezijev sulfat med porodom 82 %, antibiotike med porodom pa 76 % nosečnic. Preostali demografski podatki o nosečnosti mater rojenih nedonošenčkov so prikazani v tabeli 2.

Analiza povezave med pozitivno in negativno prevladujočo aerobno črevesno floro novorojenčkov in različnimi prenatalnimi in postnatalnimi stanji, zapleti in boleznimi novorojenčkov/nosečnic

Povezava med stanji/boleznimi oz. obravnavo nosečnic ter prevladujočo aerobno črevesno floro njihovih otrok

V tabeli 3 so prikazani podatki o številu primerov, kjer je mati imela gestacijski diabetes, preeklampsijo, primarno hipertenzijo, horioamnionitis (angl. *chorioamnionitis*, CHA) oz. je prejela antibiotike (pred porodom), glukokortikoide (pred porodom) in/ali magnezijev sulfat (med porodom), in o številu otrok z določeno prevladujočo aerobno črevesno floro v teh primerih.

Razvidno je, da so vse p-vrednosti testa χ^2 večje od največje dovoljene napake prve vrste 5 %. Iz tega sledi, da statistično značilno ni mogoče dokazati povezave med gestacijskim diabetesom, preeklampsijo, primarno hipertenzijo, CHA, prejemanjem glukokortikoidov, antibiotikov ali magnezijevega sulfata ter verjetnostjo, ali bo otrok te matere imel pozitivno oz. negativno prevladujočo aerobno črevesno floro.

Povezava med lastnostmi/obravnavo otrok ter njihovo prevladujočo aerobno črevesno floro

V tabeli 4 so prikazani podatki o številu novorojenčkov z določenimi lastnostmi (spol, zahiran otrok (angl. *small for gestational age*, SGA), otrok, prevelik za gesta-

cijsko starost (angl. *large for gestational age*, LGA; takih otrok v vzorcu sicer ni bilo). Prikazani so tudi podatki o številu otrok z določeno obravnavo po rojstvu (dodatek kisika takoj po rojstvu, uporaba invazivnega ter neinvazivnega predihavanja, ostala respiratorna podpora, raba vazopresorjev, prejemanje antibiotikov ob odvzemu blata, prejemanje probiotikov ob odvzemu blata) in tem, kakšna je bila njihova prevladujoča aerobna črevesna flora v teh primerih. Razvidno je, da so vse p-vrednosti testa χ^2 večje od največje dovoljene napake prve vrste 5 %.

Iz tega sledi, da statistično značilno ni mogoče dokazati povezave med spolom otroka, SGA, dodatkom kisika takoj po rojstvu, invazivnim ali neinvazivnim predihavanjem, potrebo po ostali respiratorni podpori, uporabo vazopresorjev, antibiotikov (v času odvzema blata) ali/in probiotikov (ob odvzemu blata) ter tem, ali bo otrok matere imel izolirano pozitivno oz. negativno prevladujočo aerobno črevesno floro.

Povezava med boleznimi novorojenčkov ter prevladujočo aerobno črevesno floro

V tabeli 5 so prikazani podatki o številu novorojenčkov z določeno boleznijo (postavljeno diagnozo na bolezen/okvaro/stanje: pnevmotoraks, NEC, zgodnja/kasna sepsa, SIRS, CMV, pljučnica, BPD, ROP) in tem, kakšna je bila njihova prevladujoča aerobna črevesna flora. Razvidno je, da so vse p-vrednosti testa χ^2 večje od največje dovoljene napake prve vrste 5 %.

Iz tega sledi, da statistično značilno nismo dokazali povezave med tem, da ima otrok pozitivno oz. negativno aerobno prevladujočo črevesno floro, in pojavom pnevmotoraksa, NEC, zgodnje/kasne sepse, SIRS, CMV, pljučnice, BPD ali ROP. To govori proti diagnostični uporabnosti mikrobiološkega izvida blata (izolaciji črevesne flore) za napovedovanje pojava katere koli od naštetih bolezni.

Tabela 3. Analiza deležev pozitivne in negativne prevladujoče aerobne črevesne flore novorojenčkov pri različnih stanjih/boleznih stanjih/nosečnic pred porodom. CHA – horioamnionitis (angl. *chorioamnionitis*).

Velikost vzorca		55 ^a						
	Gestacijski diabetes (ne)	Preeklampsija (ne)	Primarna hipertenzija (ne)	CHA (ne)	Glukokortikoidi (ne)	Antibiotiki prenatalno (ne)	Magnezijev sulfat (ne)	
Število primerov	51	48	51	44	13	12	11	
	Gestacijski diabetes (da)	Preeklampsija (da)	Primarna hipertenzija (da)	CHA (da)	Glukokortikoidi (da)	Antibiotiki prenatalno (da)	Magnezijev sulfat (da)	
Število primerov	4 (100 %)	7 (100 %)	4 (100 %)	11 (100 %)	42 (100 %)	43 (100 %)	44 (100 %)	
Število nosečnic z otroki s pozitivno prevladujočo črevesno floro (delež)	4 (100 %)	5 (71 %)	2 (50 %)	10 (91 %)	33 (79 %)	33 (77 %)	36 (82 %)	
Število nosečnic z otroki z negativno prevladujočo črevesno floro (delež)	0 (0 %)	2 (29 %)	2 (50 %)	1 (9 %)	9 (21 %)	10 (23 %)	8 (18 %)	
p-vrednost testa χ^2 ($\alpha = 0,05$)	0,27	0,64	0,16	0,25	0,90	0,63	0,07	

^a Ker ni nujno, da imata oba dvojkta določene nosečnice enako prevladujočo aerobno črevesno floro, se je smatralo, da je nosečnic 55 (ne 51).

Tabela 4. Analiza deležev pozitivne in negativne prevladujoče aerobne črevesne flore pri različnih postnatalnih stanjih nedonošenih otrok, z rezultati testa χ^2 -kvadrat. SGA – zahiran otrok (angl. *small for gestational age*), LGA – otrok prevelik za gestacijsko starost (angl. *large for gestational age*).

Velikost vzorca		55											
Moški spol (ne)	Ženski spol (ne)	SGA (ne)	LGA (ne)	Dodatek kisika takoj po rojstvu (ne)	Neinvazivno predihavanje (ne)	Invazivno predihavanje (ne)	Ostala respiratorna podpora (ne)	Raba vazopresorjev (ne)	Antibiotiki ob odvzemu blata (ne)	Probiotiki ob odvzemu blata (ne)	Število primerov		
19	36	11	0	26	4	21	40	53	20	9			
Moški spol (da)	Ženski spol (da)	SGA (da)	LGA (da)	Dodatek kisika takoj po rojstvu (da)	Neinvazivno predihavanje (da)	Invazivno predihavanje (da)	Ostala respiratorna podpora (da)	Raba vazopresorjev (da)	Antibiotiki ob odvzemu blata (da)	Probiotiki ob odvzemu blata (da)	Število primerov		
36 (100 %)	19 (100 %)	11 (100 %)	0 (100 %)	29 (100 %)	51 (100 %)	34 (100 %)	15 (100 %)	2 (100 %)	35 (100 %)	46 (100 %)			
Število otrok s pozitivno prevladujočo aerobno črevesno floro (delež)	30 (83 %)	13 (68 %)	8 (73 %)	20 (69 %)	39 (76,5 %)	24 (71 %)	13 (87 %)	1 (50 %)	25 (71 %)	36 (78 %)			
Število otrok z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro (delež)	6 (17 %)	6 (32 %)	3 (27 %)	9 (31 %)	12 (23,5 %)	10 (29 %)	2 (13 %)	1 (50 %)	10 (29 %)	10 (22 %)			
p-vrednost testa χ^2 ($\alpha = 0,05$)	0,20	0,20	0,62	0,08	0,27	0,08	0,35	0,33	0,11	0,97			

Vpliv prevladujoče aerobne črevesne flore na izbrane spremenljivke

V tabeli 6 so prikazani podatki o povprečnih vrednostih in medianah (kjer je varianca visoka) v skupinah otrok s pozitivno in z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro: števila dni po rojstvu, ko je bilo odvzeto blato; števila dni na intenzivni negi, gestacijski starosti otrok, telesni masi otrok, vrednosti C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP) otrok (tri dni pred/po odvzemu blata), vrednosti levkocitov otrok (tri dni pred/po odvzemu blata), Apgar 1 in Apgar 5. Razvidno je, da je pri vseh izbranih parametrih p-vrednost Mann-Whitneyjevega U-testa večja od največje dovoljene napake prve vrste 5%. Iz tega sledi, da:

- V preiskovanem vzorcu ni statistično značilnih razlik v času odvzema kužnine (blata) med skupinama otrok s pozitivno in negativno prevladujočo aerobno črevesno floro.
- Rezultat mikrobiološke analize (pozitivna/negativna prevladujoča aerobna črevesna flora) statistično značilno ne napoveduje krajše oz. daljše oskrbe na intenzivni negi.
- V gestacijski starosti otrok med skupinama otrok s pozitivno in negativno prevladujočo aerobno črevesno floro ni statistično značilnih razlik.
- Telesna masa ob rojstvu in prevladujoča aerobna črevesna flora statistično značilno nista povezani (tj. večja masa ne napoveduje določene prevladujoče aerobne črevesne flore in obratno).

Presenetljivo je dejstvo, da v preiskovanem vzorcu med skupinama s pozitivno oz. negativno prevladujočo aerobno črevesno floro ni bilo statistično značilnih razlik pri obravnavanih kazalcih prisotnosti vnetja (CRP in levkociti). Ob prisotnosti okužbe bi namreč vedno pričakovali povišane kazalce vnetja.

Med skupinama z izolirano pozitivno oz. negativno prevladujočo aerobno črevesno

floro prav tako ni bilo statistično značilnih razlik v Apgar ocenah (Apgar 1 in Apgar 5).

Analiza med rezultati mikrobiološke analize blata novorojenčkov in mikrobiološke analize kužnin drugih odvzemnih mest novorojenčka

Odvzem kužnin iz drugega odvzemnega mesta do vključno sedmega dne po porodu

V skupno 9 primerih se je izolirana klica ujemala bodisi v blatu, ki je bilo odvzeto ob sumu na kasno okužbo (kar pomeni obdobje 8.–30. dne po porodu – v nadaljevanju se »sum na kasno okužbo« vedno navezuje na to obdobje), in nazofarinksu takoj po porodu (kar pomeni obdobje 0.–7. dne po porodu – v nadaljevanju se »takoj po porodu« vedno navezuje na to obdobje) bodisi v blatu ob sumu na kasno okužbo in sluhovodu takoj po porodu. Enake klice so bile izolirane iz vseh treh odvzemnih mest (blato ob sumu na kasno okužbo, sluhovod in nazofarinks takoj po porodu) le v 3 primerih (oz. v 6% primerov izmed vseh, ki so jim odvzeli tako bris sluhovoda kot bris nazofarinksa takoj po porodu – 49 novorojenčkov). Iz tega sledi, da je bilo v vzorcu 6 otrok (oz. 12% primerov izmed vseh, ki so jim odvzeli tako bris sluhovoda kot bris nazofarinksa takoj po porodu – 49 otrok), pri katerih se je izolirana klica ujemala bodisi v blatu ob sumu na kasno okužbo in nazofarinksu takoj po porodu, bodisi v blatu ob sumu na kasno okužbo in sluhovodu takoj po porodu. V vzorcu teh šestih otrok se je v 3 primerih ujemala klica v vseh 3 kužninah, v dveh primerih samo v blatu in nazofarinksu ter v 1 primeru samo v blatu in sluhovodu. Te otroke obravnavamo v nadaljevanju (naslednje poglavje, tabela 8).

Rezultati mikrobiološke analize blata ob sumu na kasno okužbo ter kužnine iz nazofarinksa takoj po porodu se v 70% niso ujemali, rezultati mikrobiološke analize blata ob sumu na kasno okužbo ter kužnine iz sluhovoda takoj po porodu pa v 73%. To je prikazano v tabeli 7.

Tabela 6. Analiza podatkov med skupinama otrok s pozitivno in z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro, z rezultati Mann-Whitneyjevega U-testa. SD – standardna deviacija, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), Apgar – ocena otrokovega stanja po petih kriterijih (Apgar1 – ocena prvo minuto po rojstvu, Apgar 5 – ocena peto minuto po rojstvu), IQR – interkvartilni razmik (angl. *interquartile range*).

Velikost vzorca	55	Odvzem blata (zaporedni dan po rojstvu)	Čas v intenzivni negi (število dni)	Gestacijska starost (tedni)	Telesna masa ob rojstvu (g)	CRP na dan odvzema blata +/- 3 dni (mg/L)	Levkociti na dan odvzema blata +/- 3 dni ($\times 10^9$ celic/L)	Apgar1 (0-10 točk)	Apgar 5 (0-10 točk)
Povprečna vrednost skupine otrok s pozitivno prevladujočo aerobno črevesno floro (SD)	15. (6)	72 (31)	25 4/7 (1,0)	767 (176)	22,3 (30,7)	22,6 (11,1)	6,0 (2,3)	6,7 (2,0)	
Povprečna vrednost skupine otrok z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro (SD)	15. (8)	69 (22)	25 4/7 (0,9)	746 (161)	26,7 (28,3)	23,8 (14,3)	5,3 (2,5)	6,3 (2,1)	
Mediana skupine otrok s pozitivno prevladujočo aerobno črevesno floro (IQR)	15. (7)	/	/	/	8,0 (12,5)	20,5 (16,3)	/	/	
Mediana skupine otrok z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro (IQR)	16. (10)	/	/	/	16,5 (21,8)	20,4 (10,7)	/	/	
p-vrednost Mann-Whitneyjevega U-testa ($\alpha = 0,05$)	/	0,37	0,75	0,87	0,46	0,48	0,43	0,69	

Tabela 7. Povezava med mikrobiološko analizo blata (prevladujočo aerobno črevesno floro) ob surmu na kasno okužbo (8.–30. dan po porodu) ter izolati iz kužnin nazofarinksa ter sluhovoda takoj po porodu (0.–7. dan po porodu).

Velikost vzorca	55	Drugo odvzemno mesto (0.–7. dan po porodu)	
		Nazofarinks	Sluhovod
Število odvzetih kužnin		51 (100 %)	52 (100 %)
Število primerov, kjer sta bili otroku odvzeti kužnini iz obeh odvzemnih mest		49 (100 %)	
Število otrok z enako izolirano klico v blatu in na drugem odvzemnem mestu (delež)		5 (10 %)	4 (8 %)
Število otrok z enako izolirano klico v blatu in obeh preostalih odvzemnih mestih (delež)			3 (6 %)
Število otrok z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro in negativnim mikrobiološkim rezultatom iz drugega odvzemnega mesta (delež)		10 (20 %)	10 (19 %)
Število otrok z negativno prevladujočo aerobno črevesno floro in negativnim mikrobiološkim rezultatom iz obeh preostalih odvzemnih mest (delež)			6 (12 %)
Rezultata mikrobioloških testiranj iz odvzemnega mesta in blata se ne ujemata (delež)		36 (70 %)	38 (73 %)
Rezultati mikrobioloških testiranj iz vseh treh odvzemnih mest (blato, nazofarinks, sluhovod) se ne ujemajo (delež)			42 (82 %)
<p>Klice, ki so bile izolirane iz blata in še iz drugega odvzemnega mesta, takoj po porodu – pred odvzemom blata (0.–7. dan po porodu)</p>			
		2x <i>Escherichia coli</i> 1x <i>Streptococcus agalactiae</i> 2x <i>Enterococcus faecalis</i>	1x <i>Escherichia coli</i> 1x <i>Streptococcus agalactiae</i> 1x <i>Enterococcus faecalis</i> 1x <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<p>Klice, ki so bile izolirane iz blata in hkrati iz obeh preostalih odvzemnih mest, takoj po porodu – pred odvzemom blata (0.–7. dan po porodu)</p>			
		1x <i>Escherichia coli</i> 1x <i>Streptococcus agalactiae</i> 1x <i>Enterococcus faecalis</i>	

Odvzem kužnine iz drugega odvzemnega mesta istočasno kot blato ob sumu na kasno okužbo

V tabeli 8 obravnavamo skupino šestih otrok, opredeljenih pod prejšnjim poglavjem. Prikazani so podatki o ujemanju klic, izoliranih iz blata ob sumu na kasno okužbo, ter klicami iz kužnin nazofarinksa oz. sluhovoda, odvzetih takoj po porodu, z odvzetimi kužninami iz različnih odvzemnih mest ob sumu na kasno okužbo.

Samo pri dveh od 49 otrok (v 4 %; prvi dve vrstici tabele 8) je obstajala povezava med črevesno floro, odvzeto ob sumu na kasno okužbo, klicami iz kužnin nazofarinksa oz. sluhovoda, odvzetimi takoj po porodu, in kužninami, odvzetimi iz različnih odvzemnih mest ob sumu na kasno okužbo. Natančneje, v kužnini iz aspirata sapnika je bila prisotna bakterija *Streptococcus agalactiae*, v drugem primeru pa sta bili izolirani *Klebsiella pneumoniae* in *Enterococcus faecalis*. V preostalih 96 % primerov (torej v večini – 47 novorojenčkov od 49) take povezave nismo zaznali.

RAZPRAVA

V raziskavi smo se osredotočili na tri vprašanja, in sicer:

- Ali obstajajo povezave med prevladujočo aerobno črevesno floro odvzeto med zdravljenjem (ob sumu na kasno okužbo) in težjimi zapleti in boleznimi nedonošenosti?
- Ali obstajajo povezave med floro v sluhovodu ali nazofarinksu odvzeto takoj po porodu in prevladujočo aerobno črevesno floro odvzeto med zdravljenjem (ob sumu na kasno okužbo)?
- Ali obstajajo povezave med floro v sluhovodu ali nazofarinksu takoj po porodu, prevladujočo aerobno črevesno floro odvzeto med zdravljenjem (ob sumu na kasno okužbo), ter kužninami, odvzetimi med zdravljenjem (ob sumu na kasno okužbo)?

Glede na tri vprašanja smo postavili tri hipoteze; odgovore nanje navajamo v nadaljevanju.

Povezava med prevladujočo aerobno črevesno floro, odvzeto med zdravljenjem, in težjimi zapleti in boleznimi nedonošenosti

Rezultati, prikazani v tabeli 5, ne potrjujejo naše prve hipoteze o tem, da obstaja povezava med prevladujočo aerobno črevesno floro in težjimi zapleti in boleznimi nedonošenosti izjemno nedonošenih novorojenčkov (< 28 tednov gestacije).

Raziskovalci so v raziskavah, na področju prevladujoče aerobne črevesne flore v povezavi z boleznimi in težjimi zapleti nedonošenosti, v primerjavi z našimi rezultati našli različne, včasih tudi nasprotujoče si ugotovitve.

Pammi in sodelavci so v sistematičnem pregledu in metaanalizi 14 raziskav preučevali prisotnost intestinalne disbioze v skupini novorojenčkov, pri katerih se je kasneje razvil NEC (30). Izsledki njihove metaanalize nakazujejo, da bi spreminjanje črevesne flore lahko pripomoglo k preprečevanju NEC. Duan in sodelavci so prav tako ugotovili, da je delež kužnin, pozitivnih na bakterije rodov *Bacteroides* in *Klebsiella*, višji v skupini novorojenčkov z NEC kot v kontrolni skupini, medtem ko so bili deleži pozitivnih na *Escherichia coli* in bakterije rodov *Bifidobacterium* in *Lactobacillus* nižji (31). Ta rezultat je pokazal, da se je število črevesnih probiotičnih bakterij (rodova *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*) po pojavu NEC zmanjšalo, medtem ko se je število patogenov (rod *Klebsiella*) povečalo. Po njihovih navedbah bi bil to lahko pomemben patološki dejavnik v patogenezi NEC.

Ma in sodelavci so v raziskavi dokazali statistično značilno večjo raznolikost prevladujoče aerobne črevesne flore v kontrolni skupini kot pa v skupini novorojenčkov s kasno sepsa in pljučnico. Med skupinama otrok s kasno sepsa in pljučnico niso zaznali

pomembnih razlik v prevladujoči aerobni črevesni flori (32).

V nasprotju z omenjenimi tremi raziskavami so Wandro in sodelavci ugotovili, da sta mikrobiom (črevesna flora) in metabolom blata pri nedonošenih otrocih drugačna pri vsakem posamezniku in nista pogojena z zdravstvenimi izidi (boleznimi), vključno z NEC in kasno sepso (33). To se sklada z ugotovitvami naše raziskave.

Povezava med prevladujočo aerobno črevesno floro, odvzeto med zdravljenjem, in med aerobno floro v sluhovodu in nazofarinksu, odvzeto takoj po porodu

Rezultati (tabela 7) ne potrjujejo hipoteze, da obstaja povezava med prevladujočo aerobno črevesno floro, odvzeto ob sumu na kasno okužbo, in med aerobno floro v sluhovodu in nazofarinksu, odvzeto takoj po porodu.

Pri tem raziskovalnem vprašanju nas je zanimalo, ali so bakterije, ki so bile izolirane iz blata ob sumu na kasno okužbo, enake tistim v sluhovodu in nazofarinksu v prvih sedmih dneh po porodu. Bakterije iz sluhovoda in nazofarinksa so tiste klice, ki so na otroka najverjetneje prišle iz nožnične flore med nosečnostjo in porodom – z vertikalnim prenosom. Z drugimi besedami, zanimalo nas je, ali (prevladujoča aerobna) črevesna flora nakazuje na vertikalni prenos mikroorganizmov. Pričakovali smo, da bodo enake klice kot v sluhovodu in nazofarinksu otroka prisotne tudi v (aerobni) črevesni flori (blatu), vendar te povezave nismo zaznali. Iz tega sledi, da nismo uspeli dokazati, da (prevladujoča aerobna) črevesna flora nakazuje na vertikalni prenos telesne flore z mame na otroka.

Grischke in sodelavci ugotavljajo, da pride do prenosa klic z matere na otroka v do 50 % primerov. V raziskavi MacGregorja in Tunnessena pa se je večji del flore sluhovoda ujemal z nožnično floro. Z obzirom na

rezultate raziskave MacGregorja in Tunnessena, smo v primeru, da bi se enake klice nahajale tako v sluhovodu kot tudi v nazofarinksu, pričakovali, da bodo enake bakterije prisotne tudi v črevesju (črevesni flori). Te povezave nismo zaznali (8).

Preiskovancem so iz blata in kužnin iz vseh ostalih odvzemnih mest izolirali po Gramu pozitivne in negativne aerobne klice, ki se pojavljajo kot del normalne flore, prenesene bodisi z vertikalnim prenosom bodisi s horizontalnim. Klice so bile normalno občutljive na testirane antibiotike. V nobenem od primerov nismo izolirali po Gramu pozitivne ali negativne klice, ki bi bila odporna na razširjen spekter β -laktamskih antibiotikov (angl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL); na vankomicin odpornih enterokokov (angl. *vancomycin resistant enterococci*, VRE) ali na meticilin odpornih stafilokokov (angl. *meticilin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). To govori v prid temu, da se v enoti, ki skrbi za najmanjše nedonošene novorojenčke (EINT), držijo načela preudarne rabe antibiotikov, ko je to potrebno, in toliko časa, kot je to potrebno (angl. »*antibiotic stewardship*«).

Povezava med prevladujočo aerobno rastočo črevesno floro, aerobno rastočo floro v sluhovodu in nazofarinksu ter izolati iz kužnin, odvzetih ob sumu na kasno okužbo

Rezultati (tabela 8) ne potrjujejo hipoteze, da obstaja povezava med prevladujočo aerobno rastočo črevesno floro, aerobno rastočo floro v sluhovodu in nazofarinksu (tako po porodu) ter izolati iz kužnin, odvzetih ob sumu na kasno okužbo, saj v večini (96 %) primerov nismo zaznali povezave, ki jo predvideva hipoteza.

Vrednotenje raziskave

Prednost raziskave je velik nabor podatkov, ki smo jih zbrali za posameznega novorojenčka. To nam je omogočalo celosten pre-

gled novorojenčkovega mikrobiološkega in zdravstvenega stanja.

Slabost raziskave je majhen vzorec preiskovancev (le 55 preiskovancev, zajetih v 7-letnem obdobju od 2017 do 2022), ki otežuje posploševanje ugotovitev na populacijo ter zmanjšuje moč raziskave. Omeniti velja tudi dejstvo, da v določenih primerih pri vseh otrocih nismo imeli vseh podatkov, saj določen mikrobiološki test pri otroku ni bil izveden. To je še dodatno zmanjšalo vzorec na določenih preiskovanih področjih (npr. vsem otrokom ni bil odvzet aspirat sapnika). Poleg tega sta bili skupini v preiskovanem vzorcu neenakomerno veliki (prevladujoča aerobna pozitivna in negativna črevesna flora), kar je zmanjšalo možnost za doseganje statistično značilnega rezultata.

Zaradi majhnega vzorca sta posploševanje in sklepanje o trdnih zaključkih težja. Kljub temu naša raziskava vsekakor služi kot dobro izhodišče za nadaljnje raziskovanje na tem področju. Če se v nadaljnjih raziskavah izkaže, da odvzem blata ni smiselno, se to lahko uvede v klinični praksi (prenehanje jemanja blata) ter zdravstveni sistem razbremeni nepotrebnih diagnostičnih testiranj.

Zaključki

To je prva raziskava v slovenskem prostoru, ki se osredotoča na analizo prevladujo-

če črevesne flore (blata) zelo nedonošenih otrok (< 28 tednov gestacije).

Naše glavno zanimanje pred začetkom raziskave je bilo, ali je nedonošenim otrokom sploh smiselno jemati blato za mikrobiološko diagnostiko. V raziskavi se je izkazalo, da jemanje blata ni smiselno, saj nikjer nismo zaznali značilnih razlik med skupinama otrok s pozitivno in negativno prevladujočo aerobno črevesno floro. Prav tako so rezultati pokazali, da razen s floro nazofarinksa ne obstaja povezava z nobeno izmed flor na najpogostejših odvzemnih mestih (kri, sluhovod, aspirat sapnika), kar nakazuje, da (prevladujoča aerobna) črevesna flora ni dober pokazatelj vertikalnega prenosa klic.

Iz tega lahko zaključimo, da glede na rezultate te raziskave odvzem blata za mikrobiološko diagnostiko ni smiselen, saj ni diagnostično poveden (za napovedovanje bolezni in obolevnosti) in zanesljiv za potrjevanje okužbe.

ZAHVALA

Raziskovalci se iskreno zahvaljujemo doc. dr. Mateji Pirš za dostopnost do mikrobioloških izvidov, njeno pomoč in svetovanje ob izvedbi raziskave. Prav tako se študenta raziskovalca iskreno zahvaljujeta mentorjema za njuno pomoč in neprecenljive nasvete ob izvedbi te raziskave.

LITERATURA

1. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: A brief review. *Front Pediatr.* 2015; 3: 60. doi: 10.3389/fped.2015.00060
2. Fricke WF. The more the merrier? Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics. *J Pediatr.* 2014; 165 (1): 8–10. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.022
3. Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, et al. A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Front Syst Biol.* 2022; 2: 951403. doi: 10.3389/fsysb.2022.951403
4. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017; 66 (4): 515–22. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010
5. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 94. doi: 10.3389/fcimb.2012.00094
6. Ostfeld E, Segal J, Segal A, et al. Bacterial colonization of the nose and external ear canal in newborn infants. *Isr J Med Sci.* 1983; 19 (12): 1046–9.
7. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018; 24 (1): 133–45.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
8. MacGregor RR, Tunnessen WW. The incidence of pathogenic organisms in the normal flora of the neonate's external ear and nasopharynx. *Clin Pediatr (Phila).* 1973; 12 (12): 697–700. doi: 10.1177/000992287301201214
9. Hwang J, Kim S, Kim H, et al. Predictive factors for perinatal bacterial transmission from colonized mothers to delivered very-low-birth-weight infants: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 16835. doi: 10.1038/s41598-024-67674-7
10. Grischke EM, Kaufmann M, Rabe T, et al. B-streptococci in obstetrics—risks and consequences of maternal colonization and neonatal contamination. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1992; 52 (6): 335–9. doi: 10.1055/s-2007-1023762
11. Ross JM, Needham JR. Genital flora during pregnancy and colonization of the newborn. *J R Soc Med.* 1980; 73 (2): 105–10.
12. Morreale C, Giaroni C, Baj A, et al. Effects of perinatal antibiotic exposure and neonatal gut microbiota. *Antibiotics (Basel).* 2023; 12 (2): 258. doi: 10.3390/antibiotics12020258
13. Butel MJ, Suau A, Campeotto F, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: A prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44 (5): 577–82. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180406b20
14. Blanchetière A, Dolladille C, Goyer I, et al. State of the art of probiotic use in neonatal intensive care units in french-speaking European countries. *Children.* 2023; 10 (12): 1889. doi: 10.3390/children10121889
15. Chang CM, Tsai MH, Liao WC, et al. Effects of probiotics on gut microbiomes of extremely preterm infants in the neonatal intensive care unit: A prospective cohort study. *Nutrients.* 2022; 14 (15): 3239. doi: 10.3390/nu14153239
16. Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Mueller NT. Can maternal-child microbial seeding interventions improve the health of infants delivered by Cesarean section? *Cell Host Microbe.* 2022; 30 (5): 607–11. doi: 10.1016/j.chom.2022.02.014
17. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015; 8 (Suppl 1): 1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
18. Singh VP, Proctor SD, Willing BP. Koch's postulates, microbial dysbiosis and inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (7): 594–9. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.018
19. Underwood MA, Mukhopadhyay S, Lakshminrusimha S, et al. Neonatal intestinal dysbiosis. *J Perinatol.* 2020; 40 (11): 1597–608. doi: 10.1038/s41372-020-00829-2
20. Pierra A, van Saene HK, Jones MD, et al. Clinical impact of abnormal gut flora in infants receiving parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1998; 227 (4): 547–52. doi: 10.1097/00000658-199804000-00016
21. Yuan Z, Yan J, Wen H, et al. Feeding intolerance alters the gut microbiota of preterm infants. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210609. doi: 10.1371/journal.pone.0210609
22. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm birth: Causes, consequences, and prevention: Mortality and acute complications in preterm infants.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. doi: 10.17226/11622
23. Lopes RB, Moreira MEL, Hermeto F. Necrotizing enterocolitis. *Perinatology: evidence-based best practices in perinatal medicine.* StatPearls [internet]. 2023 [citirano 2025 Jan 7]; 1215–28. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/>

24. Velkavrh M, Paro Panjan D. Neonatalna sepsa. *Med Razgl.* 2013; 52 (1): 71–7.
25. J Pomerantz W, L Weiss S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [internet]. 2024 [citirano 2025 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
26. NHLBI: Newborn breathing conditions – bronchopulmonary dysplasia (BPD) [internet]. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; c2022 [citirano 2025 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/bronchopulmonary-dysplasia>
27. Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: How best to manage? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105 (3): 334–9. doi: 10.1136/archdis-child-2019-317650
28. Jovandarić MZ, Milenković SJ, Dotlić J, et al. Neonatal pneumothorax outcome in preterm and term newborns. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58 (7): 965. doi: 10.3390/medicina58070965
29. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG.* 2003; 110 Suppl 20: 8–16. doi: 10.1016/s1470-0328(03)00012-0
30. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
31. Duan M, Han Z, Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: A single-center study. *J Int Med Res.* 2020; 48 (9): 300060520957804. doi: 10.1177/0300060520957804
32. Ma Y, Peng X, Zhang J, et al. Gut microbiota in preterm infants with late-onset sepsis and pneumonia: A pilot case-control study. *BMC Microbiol.* 2024; 24 (1): 272. doi: 10.1186/s12866-024-03419-w
33. Wandro S, Osborne S, Enriquez C, et al. The microbiome and metabolome of preterm infant stool are personalized and not driven by health outcomes, including necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis. *mSphere.* 2018; 3 (3): e00104-18. doi: 10.1128/mSphere.00104-18
34. Watterberg KL, Benitz WE, Cummings JJ, et al. The Apgar score. *Pediatrics.* 2015; 136 (4): 819–22. doi: 10.1542/peds.2015-2651

Prispelo 8. 1. 2025

Katarina Miklavčič^{1*}, Erik Mrevlje^{2*}, Leon Redek^{3*}, Gorazd Požlep⁴, Alenka Spindler Vesel⁵, Jasmina Markovič Božič⁶

Fibromialgija

Fibromyalgia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fibromialgija, kronična bolečina, nociplastična bolečina

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo številne pridružene težave. Uvrščamo jo med nociplastično vrsto bolečine. Ocenjuje se, da ima fibromialgijo 2–8 % svetovnega prebivalstva. Ženske obolevajo trikrat pogosteje kot moški. Pojavi se lahko v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa med 20. in 55. letom starosti. Jasnega vzročnega dejavnika ne poznamo, znani pa so nekateri dejavniki tveganja, med katerimi ima najpomembnejšo vlogo kronični stres. V zadnjih letih so patogenezo fibromialgije povezali z vnetnimi, imunskimi, nevrološkimi, endokrinimi, genetskimi in s psihosocialnimi dejavniki. Zunanji dejavniki tveganja so prekomerni telesni napor, okužbe, poškodbe vratne hrbtenice ali prsnega koša, dolgotrajen nočni hrup, opustitev kortikosteroidov in nekatere psihične motnje. Bolečina je najpogostejši simptom fibromialgije in je kronična, izrazita, različnih kakovosti (pekoča, ostra, krčevita) in razpršena na različne dele telesa. Od ostalih simptomov so značilni še utrujenost, nespečnost, jutranja okorelost, glavoboli, motnje spomina in koncentracije, težave s sečili in prebavili, alergijski pojavi in preobčutljivost ter anksioznost. Znano je, da pri fibromialgiji nastane čezmerna vzdraženost perifernega in centralnega živčevja. Zaradi znižanega bolečinskega praga se pojavita hiperalgezija in alodinija. Pri diagnostiki nam je v pomoč vprašalnik za paciente, ki je narejen na osnovi diagnostičnih meril Ameriškega združenja za revmatologijo iz leta 2016. Fibromialgija je potrjena, če je bolečina prisotna vsaj tri mesece v vsaj štirih od petih telesnih regij. V zadnjih letih so za diagnostiko fibromialgije razvili več pristopov, vključno z analizo genetskih, epigenetskih in seroloških bioloških označevalcev. Specifične terapije ni, zdravljenje je usmerjeno k lajšanju bolečine. Potreben je celostni pristop, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Katarina Miklavčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Erik Mrevlje, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; erik.mrevlje@gmail.com

³ Leon Redek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁶ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: fibromyalgia, chronic pain, nociplastic pain

Fibromyalgia is a chronic musculoskeletal pain syndrome characterised by widespread pain and a number of associated problems. It is classified as nociplastic pain. It is estimated that between two and eight percent of the world's population is affected by fibromyalgia. Women are affected three times as often as men. The disease can occur at any age but is most common between the ages of 20 and 55. A clear causal factor is not known, however, some risk factors are known, of which chronic stress plays the most important role. In recent years, the pathogenesis of fibromyalgia has been linked to inflammatory, immunological, neurological, endocrine, genetic, and psychosocial factors. External risk factors include excessive physical exertion, infection, injury to the cervical spine or thorax, prolonged nocturnal noise, discontinuation of corticosteroids and certain mental disorders. Pain is the most common symptom. It is chronic, sharp, of different qualities (burning, sharp, aching) and spreads to different parts of the body. Other symptoms include fatigue, insomnia, morning stiffness, headaches, memory and concentration problems, problems with the urinary tract and digestive system, allergic manifestations, hypersensitivity and anxiety. Fibromyalgia is known to cause excessive excitability of the peripheral and central nervous system. Hyperalgesia and allodynia occur due to the reduced pain threshold. A patient questionnaire based on the diagnostic criteria of the American Association of Rheumatology (ACR 2016) helps us with the diagnosis. Fibromyalgia is confirmed if the pain has been present for at least three months in at least four out of five body regions. In recent years, several approaches have been developed for the diagnosis of fibromyalgia, including the analysis of genetic, epigenetic, and serological biomarkers. There is no specific therapy. The treatment aims to relieve the pain. A personalised, holistic approach is required that includes pharmacological and non-pharmacological treatments.

UVOD

Fibromialgija je bila prvič opisana v 19. stoletju, o povezavi te bolezni s spremembami v osrednjem živčnem sistemu (OŽS) pa so začeli pisati v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja.

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo številne pridružene težave. Uvrščamo jo med nociplastično vrsto bolečine. Bolečina je najpogostejši simptom in je kronična, izrazita, različnih kakovosti (pekoča, ostra, krčevita) in razpršena na različne dele telesa. Spremljajoči simptomi so: togost mišic in sklepov, glavoboli, nespečnost, utrujenost, motnje razpoloženja, kognitivne motnje, anksioznost, depresija, alergije in pre-

občutljivost ter težave pri izvajanju običajnih dnevnih dejavnosti. Fibromialgijo povezujejo z določenimi stanji, kot so okužbe, sladkorna bolezen, revmatične bolezni ter psihiatrične ali nevrološke motnje (1, 2). Pri diagnostiki nam je v pomoč vprašalnik za paciente, ki je narejen na osnovi diagnostičnih meril Ameriškega združenja za revmatologijo iz leta 2016 (3). Napotitev k specialistom (revmatologu, nevrologu, endokrinologu, gastroenterologu, fiziatru, psihiatru, algologu) je potrebna, če je diagnostika zapletena ali gre za sekundarno fibromialgijo ob spremljajoči drugi bolezni (ob vnetni revmatski, sistemski vezivnotkivni in endokrinološki bolezni, okužbi, raku itd.) in ob zelo izraženih znakih depresije (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Ocenjuje se, da ima fibromialgijo 2-8 % svetovnega prebivalstva. Ženske obolevajo pogostejše kot moški, razmerje obolenosti ženske : moški je ocenjeno na 3 : 1 (2, 4), a se v literaturi pojavljajo različna razmerja, tudi do 9 : 1 v prid ženskam (5). Bolezen se lahko pojavi v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa med 20. in 55. letom starosti (3).

PATOFIZIOLOGIJA

Fibromialgija je kompleksna entiteta, ki se kaže z bolečino, utrujenostjo, motnjami spanja in številnimi drugimi simptomi, katerih točen patofiziološki vzrok še ni povsem pojasnjen. Patofiziološki mehanizmi fibromialgije ostajajo predmet številnih raziskav, razumevanje tega stanja pa predstavlja velik izziv. Fibromialgija je verjetno povezana z motnjami procesiranja bolečine v možganih, kar vodi v preobčutljivost na bolečino. V ospredju je moten monoaminergični prenos, kar vodi do povečanih ravni ekscitatornih živčnih prenašalcev, kot sta glutamat in snov P, ter zmanjšane ravni serotonina in norepinefrina v hrbtenjači. Opisujejo tudi motnjo uravnavanja dopamina in spremenjeno aktivnost endogenih opioidov.

Poleg OŽS, ki igra ključno vlogo pri procesiranju bolečine, so lahko za razvoj in poslabšanje simptomov odgovorne tudi spremembe na ravni perifernega živčnega sistema. Periferne nenormalnosti lahko prispevajo k povečanemu prenosu noci-cepcije v hrbtenjačo, kar vodi v centralno senzitivizacijo. Lahko se razvijejo simptomi, kot so kognitivne težave, kronična utrujenost, motnje spanja, razdražljivo črevo, intersticijski cistitis in motnje razpoloženja. Dodatni dejavniki, ki lahko prispevajo k razvoju fibromialgije in njenim kompleksnim simptomom, so nevroendokrini dejavniki, genetska predispozicija, oksidativni stres ter okoljske in psihosocialne spremembe. Razumevanje patofizioloških mehanizmov je ključno za razvoj učinkovitih terapevtskih

pristopov in boljše obvladovanje bolezni pri bolnikih s fibromialgijo (1, 4).

Fibromialgija naj bi bila pogostejša pri ženskah zaradi nihanja hormonov med menstrualnim ciklom, nosečnostjo ter menopavzo, višje pojavnosti anksioznosti in depresije ter spremenjenega vedenja v odzivu na bolečino (1, 4).

Okrepitev bolečine pri fibromialgiji

Periferni impulzi dosežejo OŽS prek mieliniziranih vlaken A δ in nemieliniziranih vlaken C. Vlakna A δ se v največji gostoti nahajajo v koži, najdemo pa jih tudi v tetivah in mišicah. Hitro reagirajo na termične in mehanske dražljaje z ostro, dobro lokalizirano, kratkotrajno bolečino. Vlakna C se nahajajo v perifernih živcih, mišicah in sklepih ter dražljaj prevajajo počasi in povzročijo topo, slabo lokalizirano, razpršeno bolečino. Raziskave o fibromialgiji nakazujejo vpletenost obeh vrst vlaken v periferno nevrogeno vnetje. Vlakna C namreč spodbujajo sproščanje provnetnih snovi, na katera se odzovejo vlakna A, kar imenujemo periferna senzitivizacija, ki prispeva k povečani reaktivnosti živčnih celic in ojačanemu odzivu na dražljaje (1, 7, 8).

Periferna in centralna senzitivizacija

Fibromialgijo uvrščamo med nociplastične bolečinske sindrome. To pomeni, da bolečina nastane zaradi spremenjene noci-ceptivne funkcije, kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino (9).

Čezmerna vzdražnost perifernega (periferna senzitivizacija) in centralnega (centralna senzitivizacija) živčevja se kaže ta v razširjenem prejetanju bolečinskih signalov in spremenjenem doživljanju bolečine. To se klinično kaže z alodinijo (bolečino povzroči običajno neboleč dražljaj) in hiperalgezijo (povečana občutljivost na bolečinski dražljaj) (9). Čeprav je centralna senzitivizacija ključna, je pomembno razumevanje začetnega vzroka, tj. vztrajnega

nociceptivnega priliva, vključno s periferno senzitivizacijo. Senzitivizacija vključuje centralne, periferne in psihosocialne sestavine, kognitivno-čustvena senzitivizacija pa lahko povečuje dojetje bolečine (1).

Nekatere klinične raziskave potrjujejo izboljšanje bolečine s terapijami, usmerjenimi v živčne prenašalce (1). Peroralna nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid antiinflammatory drugs*, NSAID) se pogosto uporabljajo pri zdravljenju bolečin pri fibromialgiji, čeprav so raziskave pokazale, da nimajo pričakovanega odziva (10).

Raziskave, ki temeljijo na funkcionalnem magnetnoresonančnem slikanju (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), razkrivajo spremembe v OŽS, vključno z večjo nevronske aktivacije v področjih obdelave bolečine in motenimi povezavami med različnimi predeli možganov. Izmerili so povišane ravni glutamata, pri čemer so opazili, da pregabalin zmanjšuje glutamatergično aktivnost v insuli ter funkcionalno povezanost med privzetim možganskim omrežjem (angl. *default mode network*, DMN) in insulo pri bolnikih s fibromialgijo. Velja poudariti, da je odziv na pregabalin odvisen od izhodiščnih parametrov (npr. od povezanosti med insulo in DMN). Torej ne gre za enovit odziv vseh bolnikov s fibromialgijo na pregabalin, kar je potrjeno v klinični praksi in kliničnih raziskavah učinkovitosti pregabalina za bolnike s fibromialgijo (11). Odzivi na antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA) so različni (12).

Periferne spremembe živcev vključujejo zmanjšano število epidermalnih živčnih vlaken in spremenjen prag za bolečino (1). Substanca P igra vlogo pri indukciji hipeiralgezije (13). Obstajajo nasprotujoče si ugotovitve glede ravni živčnega rastnega faktorja (1, 14).

Vnetje in imunost

Raziskave kažejo, da so za patofiziologijo fibromialgije odgovorni nevrogeni vnetni procesi v perifernih tkivih, hrbtnjači in

možganih. Sproščanje biološko aktivnih snovi, kot so kemokini in citokini, vodi v aktivacijo imunskega sistema, kar povzroča periferne in centralne simptome fibromialgije, vključno z oteklino, dizestezijo, s kognitivnimi spremembami in z utrujenostjo. Fiziološki mehanizmi, povezani s stresom in čustvi, igrajo ključno vlogo pri nevrogenem vnetju (1).

Pri nekaterih raziskavah je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki s fibromialgijo ter hujšo bolečino povišane ravni imunoglobulinov G proti satelitskim glia celicam. To nakazuje, da je vsaj v določeni meri v nastanek fibromialgije vključena tvorba protitelov, ki spreminjajo delovanje živčevja (15).

Raziskave so potrdile vpletenost vnetja s povečanimi vrednostmi cirkulirajočih vnetnih citokinov. V cerebrospinalni tekočini so izmerili zvišano koncentracijo interleukina-8 (IL-8), kar bi lahko bila posledica aktivacije celic glie. Raziskave so pokazale povečanje vrednosti interleukina-6 (IL-6), IL-8, interleukina-1 (IL-1) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), vendar brez jasne povezave s stopnjo simptomov. Imunske celice, kot so mastociti, monociti in nevtrofilci, se zdijo pomembni posredniki vnetnih procesov pri fibromialgiji. Maščobno tkivo lahko predstavlja dodaten vir citokinov in ima lahko vlogo pri nastanku bolečine (1, 16).

Genetski dejavniki

Genetski dejavniki lahko prispevajo k nastanku fibromialgije. Obstaja 50 % povezava med genetskimi variantami in razvojem kronične bolečine. Identificiranih je približno 100 genov, povezanih z bolečino, vključno s tistimi, ki kodirajo napetostno odvisne natrijeve kanalčke, beljakovine GABA-ergičnih poti, mu-opioidne receptorje, katehol-O-metiltransferazo in GTP ciklohidrolazo 1. Potrditev povezav je omejena zaradi majhnih vzorcev raziskav. Kljub temu raziskave na ravni genoma nakazujejo povečano tveganje za fibromialgijo pri

sorodnikov prve stopnje, kar podpira genetsko hipotezo.

Poleg genetske predispozicije so pomembni tudi okoljski dejavniki, kot so travma dojenčka in stres, saj vplivajo na razvoj fibromialgije preko epigenetskih sprememb (1, 17).

Endokrini dejavniki

Stres pomembno vpliva na simptome fibromialgije. To je posledica motenj v cirkadianem izločanju kortizola v osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Bolniki s fibromialgijo imajo lahko prisotno sekundarno adrenalno insuficienco. Raziskave s kortikoliberinom kažejo, da je višja raven stresa povezana s senzoričnimi in afektivnimi simptomi bolečine. Kortizol v slini močno povezuje s simptomi bolečine zgodaj zjutraj, kar poudarja spremembe v delovanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza pri ženskah s fibromialgijo. O povezavi te osi s fibromialgijo so si rezultati raziskav nasprotujoči (1, 18).

Os somatotropin/inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *growth hormone/insulin-like growth factor 1*, GH/IGF-1) kaže nižje ravni IGF-1 in zmanjšano izločanje somatotropina pri posameznikih s fibromialgijo, še posebej ponoči (19).

Omejena vloga estrogena v povezavi s fibromialgijo vključuje povišane koncentracije na G-protein vezanega estrogenskega receptorja (GPER), potencialnega diagnostičnega biološkega označevalca, ki pa ima še vedno nejasen patofiziološki mehanizem (1, 20).

Psihopatološki dejavniki in slab spanec

Pri fibromialgiji so pogoste sočasne psihiatrične bolezni, zlasti anksioznost in depresija. V posameznih populacijah lahko dosežejo 60 %. Prisotnost depresije je povezana s slabšim potekom bolezni, kar vodi v večjo resnost in trajanje bolečine ter povečano hiperalgezijo/alodinijo. Raziskave,

ki preučujejo povezavo med simptomi depresije in obdelavo bolečine, kažejo na povezavo z afektivnimi vidiki bolečine. Nekateri antidepresivi, kot so zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, so učinkoviti pri zdravljenju fibromialgije, kar podpira patogenetsko prekrivanje z depresivnimi motnjami. Stres je negativni napovedni dejavnik, ki modulira občutljivost za bolečino in sproži hiperalgezijo ali alodinijo preko sprememb v cirkadianem izločanju kortizola, ki sodeluje pri uravnavanju sproščanja provnetnih citokinov. Motnje spanja, ki so eden pomembnejših simptomov fibromialgije, kažejo na njihovo obojestransko povezavo z mišično-skeletno bolečino. Bolniki s fibromialgijo težje zaspajo, se pogosteje prebujajo in večkrat spijo preko dneva. Zaradi pomanjkanja spanja so posamezniki bolj dovzetni za okužbe, imajo povišan krvni tlak v mirovanju in povečano aktivnost avtonomnega živčnega sistema. Nespečnost lahko vodi k nastanku bolečine. Motnje spanja so lahko vzročni dejavnik pri fibromialgiji in vplivajo na nociceptivno občutljivost ter prispevajo k vnetnim procesom. Motnje v delovanju talamusa so vpletene v zmanjšanje frekvence vretenčnih valov med NREM (angl. *non rapid eye movement*) spanjem, kar vpliva na obnovitveno funkcijo spanja in povzroča simptome fibromialgije. Na bolečino, ki je povezana z motnjami spanja, vpliva več dejavnikov, npr. psihološki dejavniki in splošne zdravstvene značilnosti posameznikov (1, 21, 22).

DIAGNOSTIKA

Diagnozo fibromialgije postavimo takrat, ko bolnikovih simptomov ne uspemo povsem pojasniti s katero koli drugo boleznijo ali okvaro. Nanjo pomislimo pri bolniku, ki navaja razširjeno bolečinsko simptomatiko, ki traja že vsaj tri mesece, s kliničnim pregledom pa ne najdemo s tem povezanih odstopanj, prav tako pa odstopanj ne najdemo z laboratorijskimi preiskavami.

Diagnozo je mogoče potrditi na podlagi točkovnika Ameriškega revmatološkega združenja iz leta 2016, ki je sestavljen iz dveh delov: indeks razširjene bolečinske simptomatike (angl. *widespread pain index*, WPI) in lestvica resnosti simptomov (angl. *symptom severity scale*, SSS) (tabela 1) (1–4).

Serološki označevalci

Narejenih je bilo več raziskav za določitev specifičnih seroloških označevalcev. Ugotovitev, skupaj z genetskim testiranjem, so si pogosto nasprotujoče in do danes še ni potrjen noben dovolj zanesljiv test, saj nobeden od označevalcev ni dovolj specifičen za klinično uporabo (tabela 2) (1).

ZDRAVLJENJE

Značilnost fibromialgije je huda bolečina v globokih tkivih, ki ni natančno lokalizirana in je slabo odzivna na analgetično terapijo. Ker patofiziologija bolezni ni natančno znana, tudi ni jasnih prijemališč za farmakološko zdravljenje. Zdravljenje je zato v prvi vrsti usmerjeno v lajšanje glavnih simptomov (bolečina, nespčnost, utrujenost, kognitivne motnje). Bolnike je treba seznaniti z naravo bolezni. K zdravljenju pristopimo z osebnim in celostnim pristopom, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja (1, 2, 4).

Farmakološko zdravljenje

Antidepresivi in antiepileptiki

Priporoča se uvedba tricikličnih antidepresivov (TCA) (amitriptilin) pred spanjem. Odmerek je sprva 10 mg in se postopoma zvišuje do 25 mg zvečer, višji odmerki niso pokazali zelenih učinkov. TCA izboljšajo spanje, zmanjšajo bolečine, imajo pa tudi številne neželene učinke, kot so omotičnost, suha usta, zaprtje, zmedenost, vznemirjenost in drugo (23). Izbor ostalih zdravil je odvisen predvsem od prevladujoče simptomatike. Pri utrujenosti se priporočajo zaviralci presinaptičnega privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), na

začetku 30 mg dnevno, kasneje lahko odmerek povečamo do 60 mg dnevno. Pri prevladujoči neprespanosti se priporoča uvedba antiepileptika (pregabalin) v odmerku 25–50 mg pred spanjem, ki ga lahko zvišamo vse do 300 ali 450 mg dnevno. Po novejših smernicah lahko zdravimo s tramadolom v kombinaciji s paracetamolom (4, 23).

Naltrekson

Naltrekson je zdravilo za zdravljenje zasvojenosti z alkoholom, pri čemer se običajni dnevni odmerki gibljejo med 50 in 100 mg. Deluje kot antagonist toličnih receptorjev 4 (angl. *toll-like receptor 4*, TLR4) mikroglije. Ob vzbujenju mikroglija izloča vnetne dejavnike, ki lahko povzročijo slabost, večjo občutljivost na bolečino, motnje spanja, spremembe kognicije, motnje razpoloženja in splošno nelagodje. Pri nizkih odmerkih naltrekson kaže analgetično in sistemsko protivnetno delovanje. Domneva se, da nizki odmerki naltreksona delujejo na vsaj dva načina: izboljšajo endogeno delovanje endorfinov in z zaviranjem vzbujenja mikroglije delujejo nevroprotektivno in protivnetno (24).

Po nekaterih raziskavah naltrekson kaže določeno učinkovitost pri zdravljenju fibromialgije, niso pa še točno določeni odmerki, pogostost in trajanje zdravljenja. Verjetno bi bil dnevni odmerek naltreksona 4,5 mg najprimernejši za zdravljenje fibromialgije (24). Rezultati zadnje randomizirane dvojno slepe raziskave na 99 bolnicah pa zaključujejo, da naltrekson pri 12-tedenskem zdravljenju z nizkimi odmerki ne daje boljših rezultatov od placeba, lahko pa bi izboljšal težave s spominom, ki so povezane s fibromialgijo (25).

Antioksidanti in dieta

Pri ljudeh s fibromialgijo nastane več škodljivih prostih radikalov kot pri zdravih posameznikih, kar ob nezadostni antioksidantni sposobnosti vodi v oksidativni stres (26). OŽS vsebuje visoke ravni lipidov, zato

Tabela 1. Diagnostična merila za fibromialgijo (4). WPI – indeks razširjene bolečinske simptomatike (angl. *widespread pain index*), SSS – lestvica resnosti simptomov (angl. *symptom severity scale*).

Pogoji za doseganje diagnostičnih meril	Podrobnejši opis točkovnika
1. WPI ≥ 7 in SSS ≥ 5 ali WPI 4-6 in SSS ≥ 9	<p>WPI: bolnik obkroži število predelov, kjer je občutil bolečino v zadnjem tednu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leva zgornja regija (regija 1): čeljust, ramenski obroč, nadlaht, podlaht, • desna zgornja regija (regija 2): čeljust, ramenski obroč, nadlaht, podlaht, • leva spodnja regija (regija 3): kolk, stegno, golen, • desna spodnja regija (regija 4): kolk, stegno, golen in • aksialna regija (regija 5): vrat, torakalna hrbtenica, ledvena hrbtenica, prsni koš, trebuh. <p>Možen rezultat je od 0 do 19.</p> <p>SSS: bolnik za vsakega od naštetih treh simptomov označi stopnjo resnosti od 0 do 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrujenost, • občutek nenaspanosti in • kognitivne motnje (motnje spomina). <p>Možen rezultat je od 0 do 9.</p> <p>Vsota točk SSS je vsota jakosti treh simptomov (utrujenost, občutek nenaspanosti, kognitivne motnje) (0-9) ter vsota prisotnosti naslednjih simptomov v zadnjih šestih mesecih (0-3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • glavobol, • bolečina ali krči v spodnjem udu in • depresija. <p>Končna vsota SSS je 0-12.</p>
2. Prisotnost bolečinske simptomatike v vsaj štirih od petih regij.	Štirje zgoraj naštetih kvadranti in hrbtenica. Iz ocene je izvzeta bolečina v čeljustih, prsnem košu ali trebuhu.
3. Bolečinska simptomatika je prisotna vsaj tri mesece.	
4. Postavitev diagnoze ne glede na že obstoječe bolezni in ni izključujoča za druge bolezni.	Diagnozo fibromialgije lahko postavimo ne glede na že obstoječe bolnikove bolezni, hkrati pa postavitev diagnoze fibromialgije ne izključuje možne prisotnosti druge patologije.

Tabela 2. Krvni biološki označevalci za diagnozo fibromialgije (1). SS-A/Ro – s Sjögrenovim sindromom povezan antigen A oz. Ro (angl. *Sjögren's-syndrome-related antigen A*), SS-B/La – s Sjögrenovim sindromom povezan antigen B oz. La (angl. *Sjögren's-syndrome-related antigen B*), ANA – protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. *antinuclear antibodies*), RF – revmatoidni faktor, SP-1 – protein slinavke 1 (angl. *salivary gland protein 1*), CA6 – karbonska anhidraza VI (angl. *carbonic anhydrase VI*), PSP – sekretorni protein parotidne žleze (angl. *parotid secretory protein*), BDNF – možganski nevrotrofični faktor (angl. *brain-derived neurotrophic factor*).

Klasična protitelesa (anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-ANA, anti-RF)	Glutamat
Specifična protitelesa (anti-SP-1, anti-CA6, anti-PSP)	Vnetni citokini
Nevropeptidi	Proteomska analiza
BDNF	Metabolična analiza

je še posebej dovzeten za poškodbe, ki jih povzročajo prosti radikali. Zdravljenje z antioksidanti, vitamini, antidepresivi in s strukturnimi analogi γ -aminomaslene kisline omili simptome fibromialgije (27). Podobne učinke so pokazala nekatera eterična olja, rastlinski izvlečki, monoterpeni, seskviterpeni in alkaloidi (1).

Melatonin

Pri živalih s fibromialgijo melatonin izboljša vedenjske motnje, zmanjša oksidativni stres, infiltracijo mastocitov in aktivacijo mikroglije (28). Kombinacija amitriptilina in melatonina je pokazala še boljše rezultate. Enako je do izboljšanja prišlo tudi ob kombinaciji melatonina (3 ali 5 mg/dan) s fluoksetinom (20 mg/dan) (1).

Koencim Q10

Pri ženskah s fibromialgijo je zdravljenje s koencimom Q10 vplivalo na klinične simptome, krvne mononuklearne celice in kazalnike mitohondrijskega ter oksidativnega stresa. Največji vpliv je bil opažen pri zmanjšanju glavobola. Ena od raziskav je pokazala, da je posebej učinkovit za bolečino pri pacientih, ki so zdravljeni s pregabalinom (29).

Vitamina D in E

Dokazano je, da ženske s fibromialgijo vnašajo manj vitaminov v primerjavi z zdravimi ženskami. Ugotovljena je bila predvsem povezava med fibromialgijo in pomanjkanjem vitamina D. Vitamin E pa se zdi najbolj povezan s kakovostjo življenja in z zmanjšanim občutkom za bolečino (23, 30). Manjše raziskave so nakazale tudi na možnost obstoja povezave med pomanjkanjem vitamina B1 in B12 ter fibromialgijo (23, 31, 32).

Palmitoiletanolamid

Palmitoiletanolamid je pomemben protivnetni, analgetični in nevroprotektivni posrednik v centralnem in perifernem živčevju. Zaradi svojih protivnetnih in protibolečin-

skih učinkov predstavlja možnost za zdravljenje preko zmanjšanja aktivacije mastocitov (1).

Nefarmakološko zdravljenje

Življenjski slog

Bolniki lahko sami veliko pripomorejo k izboljšanju simptomov fibromialgije z urejanjem življenjskega sloga. Priporoča se izvajanje sprostitvenih tehnik, kot so joga, pilates, qigong, taj čí, in ustaljena spalna rutina. Telesna vadba je izmed vseh nefarmakoloških ukrepov najbolj priporočljiva, saj izboljša tako telesno funkcionalnost kot tudi bolečinsko simptomatiko. Priporočajo se aerobne dejavnosti (hitra hoja, plavanje, vodna aerobika, kolesarjenje) in vaje za moč. Začeti je treba s 15-minutno vadbo vsak drugi ali tretji dan, intenzivnost se nato stopnjuje počasi.

Med ostalimi nefarmakološkimi ukrepi so se uveljavile še kognitivno-vedenjska terapija, vodna terapija, meditativne vaje in akupunktura (1, 2, 4).

Suho iglanje in akupunktura

Glede na trenutno literaturo velja, da suho iglanje zmanjšuje bolečine kot oblika dopolnilne terapije. Na splošno je suho iglanje dokazano učinkovito pri lajšanju bolečine, izboljšanju telesne sposobnosti in kakovosti življenja do šest tednov po zdravljenju. Prav tako velja, da je akupunktura učinkovita in varen način zdravljenja v kombinaciji z drugimi načini (zdravila, dieta ali telesna vadba). Akupunktura kot dopolnilno zdravljenje dokazano zmanjša uporabo analgetikov, pri njeni učinkovitosti pa še vedno obstajajo dokazi o pomembni vlogi placeba (33, 34).

ZAKLJUČKI

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo glavobol, togost sklepov, utrujenost, motnje spanja in koncentracije ter anksioznost.

Uvrščamo jo med nociplastične bolečinske sindrome, ker bolečina nastane zaradi spremenjene nociceptivne funkcije, kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino.

Patogeneza fibromialgije ni dobro poznana, diagnoza pa temelji le na kliničnih znakih. Oksidativni stres, disfunkcija mitohondrijev in pomanjkanje vitaminov predstavlja morebitne zanimive teme in

možnosti za nadaljnje raziskave. Čeprav so pri fibromialgiji povišani določeni biološki označevalci, pa specifičnih seroloških označevalcev in kliničnih testov za diagnostiko te bolezni še nimamo. Specifične terapije ni, zdravljenje je usmerjeno predvsem k lažšanju bolečine. Potreben je osebni celostni pristop, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja. Raziskave o fibromialgiji so pomembne zaradi vpliva na kakovost življenja bolnikov.

LITERATURA

1. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3891. doi: 10.3390/ijms22083891
2. Fibromialgija – Društvo za fibromialgijo [internet]. [citirano 2024 Mar 21]. Dosegljivo na: <https://društvo-fm.si/fibromialgija/>
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46 (3): 319–29. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
4. Košnik M, Štajer D, Jug B. INTERNA medicina, 6. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko Zdravniško Društvo, Založba Buča; 2022
5. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, et al. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203755. doi: 10.1371/journal.pone.0203755
6. Mezhev V, Guymer E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern Med J.* 2021; 51 (12): 1990–8. doi: 10.1111/imj.15430
7. Serra J, Collado A, Solà R, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 196–208. doi: 10.1002/ana.24065
8. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain J Neurol.* 2013; 136 (Pt 6): 1857–67. doi: 10.1093/brain/awt053
9. International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [citirano 2024 Mar 21]. International Association for the Study of Pain | IASP. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/>
10. Dery S, Wiffen PJ, Häuser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD012332. doi: 10.1002/14651858.CD012332.pub2
11. Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, et al. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: A Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 12148. doi: 10.1038/s41598-022-16146-x
12. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain.* 2005; 6 (5): 323–32. doi: 10.1016/j.jpain.2005.01.357
13. Lin CC, Chen WN, Chen CJ, et al. An antinociceptive role for substance P in acid-induced chronic muscle pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109 (2): E76–83. doi: 10.1073/pnas.1108903108

14. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999; 26 (7): 1564–9.
15. Krock E, Morado-Urbina CE, Menezes J, et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain*. 2023; 164 (8): 1828–40. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002881
16. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol*. 2016; 290: 22–5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.011
17. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019; 15: 1744806918819944. doi: 10.1177/1744806918819944
18. Gruber LM, Nanda S, Nippoldt T, et al. Secondary adrenal insufficiency and growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *J Pain Res*. 2021; 14: 1323–9. doi: 10.2147/JPR.S302291
19. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, et al. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997; 24 (7): 1384–9.
20. Koca T, Koçyiğit B, Seyithanoğlu M, et al. The importance of G-protein coupled estrogen receptor in patients with fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2019; 34 (4): 419–25. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7236
21. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, et al. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (7): 961. doi: 10.1002/art.23828
22. The frequency of psychiatric disorder co-morbidities in patients with fibromyalgia: A cross-sectional study in Iran - Sadr - 2023 - Nursing Open - Wiley Online Library [internet]. [citirano 2024 Mar 21]. dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nop2.1731>
23. García Rodríguez DF, Abud Mendoza C. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin*. 2020; 16 (3): 191–4. doi: 10.1016/j.reuma.2020.02.003
24. Yang J, Shin KM, Do A, et al. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in patients with fibromyalgia: A systematic review. *J Pain Res*. 2023; 16: 1017–23. doi: 10.2147/JPR.S395457
25. Due Bruun K, Christensen R, Amris K, et al. Naltrexone 6 mg once daily versus placebo in women with fibromyalgia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024; 6 (1): e31–9. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00278-3
26. Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: An oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005; 25 (3): 188–90. doi: 10.1007/s00296-003-0427-8
27. Miranda-Díaz AG, Quetzalcóatl Rodríguez-Lara S, Miranda-Díaz AG, et al. The role of oxidants/antioxidants, mitochondrial dysfunction, and autophagy in fibromyalgia. *Discussions of unusual topics in fibromyalgia*, Intech. 2017. doi: 10.5772/intechopen.70695.
28. Fusco R, Siracusa R, D'Amico R, et al. Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: An evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation. *Antioxidants*. 2019; 8 (12): 628. doi: 10.3390/antiox8120628
29. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res*. 2019; 53 (8): 901–9. doi: 10.1080/10715762.2019.1645955
30. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, et al. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176631. doi: 10.1371/journal.pone.0176631
31. Costantini A, Pala MI, Tundo S, et al. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013: bcr2013009019. doi: 10.1136/bcr-2013-009019
32. Regland B, Forsmark S, Halouate L, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124648. doi: 10.1371/journal.pone.0124648
33. Valera-Calero JA, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ, et al. Efficacy of dry needling and acupuncture in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (16): 9904. doi: 10.3390/ijerph19169904
34. Castro Sánchez AM, García López H, Fernández Sánchez M, et al. Improvement in clinical outcomes after dry needling versus myofascial release on pain pressure thresholds, quality of life, fatigue, pain intensity, quality of sleep, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia syndrome. *Disabil Rehabil*. 2019; 41 (19): 2235–46. doi: 10.1080/09638288.2018.1461259

Boštjan Šeruga¹

Kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav v onkologiji

Critical Appraisal of Results of Randomized Clinical Trials in Oncology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kritično vrednotenje, klinična raziskava, sistemsko zdravljenje, rak

Kljub temu da so registrirana za širšo uporabo, vsa sistemska zdravljenja za bolnike z rakom niso enako pomembna. Pomembno je, da se pri interpretaciji izsledkov kliničnih raziskav ne osredotočimo samo na en vidik raziskave (npr. statistično značilnost izsledkov), ampak da pogledamo širše. Treba se je vprašati o izbiri primarnega izida v klinični raziskavi, o velikosti prikazane relativne in absolutne dobrobiti novega zdravljenja in o njegovi prenosljivosti. Ob vsem tem se je treba dodatno vprašati, kaj izsledki klinične raziskave pomenijo za bolnike, ki jih bomo z novim sistemskim zdravljenjem zdravili v vsakodnevni klinični praksi. Vrednotenje klinične pomembnosti dobrobiti novih sistemskih zdravljenj v onkologiji zahteva določeno mero kritičnosti, ki jo moramo zavestno gojiti in usvojiti.

ABSTRACT

KEY WORDS: critical appraisal, clinical trial, systemic therapy, cancer

Despite being registered for wider use, not all systemic treatments are equally important for cancer patients. It is important not to focus only on one aspect of the results of a clinical trial (e.g. statistically significant results), but to look more broadly. When assessing results of a clinical trial one should inquire about the choice of the primary endpoint, about the size of the relative and absolute benefit of new systemic treatment and about its tolerability. Another important question is whether results of a clinical trial can be generalized to patients treated in a daily clinical practice. Appraisal of a clinical relevance of new systemic therapies requires a certain degree of criticality, which must be consciously cultivated and adopted.

¹ Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

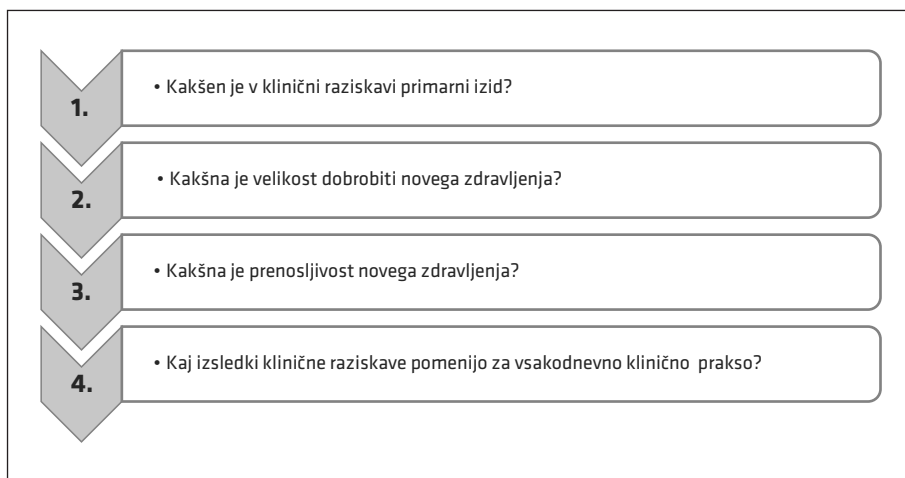
Odločitve glede zdravljenja bolnikov z rakom v vsakodnevni klinični praksi temeljijo na z dokazi podprti medicini. V onkologiji ti dokazi običajno temeljijo na izsledkih randomiziranih kliničnih raziskav faze III (klinične raziskave), ki preizkušajo nova protirakava zdravila ali njihove kombinacije (sistemsko zdravljenje). V onkologiji želimo bolnikom predvsem podaljšati življenje in/ali izboljšati kakovost njihovega življenja. Kljub temu v številnih onkoloških kliničnih raziskavah, na osnovi katerih so nova sistemska zdravljenja registrirana za širšo uporabo (t. i. registracijske klinične raziskave), klinično pomembne dobrobiti novih sistemskih zdravljenj niso jasno prikazane. V onkologiji je to še posebej problematično, saj lahko z zdravljenjem povzročamo hude neželene učinke in posledično bolnikom prej škodimo kot koristimo. Za optimalno izbiro sistemskega zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi je zato potrebna kritična presoja oziroma interpretacija izsledkov kliničnih raziskav. Kritično branje izsledkov kliničnih raziskav člankov je večšina, ki ni samoumevna in jo je med študijem in specialističnim izobraževanjem treba usvojiti in kasneje

tudi negovati. V tem preglednem članku so predstavljena ključna vprašanja, ki si jih med kritično interpretacijo izsledkov kliničnih raziskav v onkologiji moramo zastaviti (slika 1).

KAKŠEN JE BIL V KLINIČNI RAZISKAVI PRIMARNI IZID?

V randomiziranih kliničnih raziskavah, kjer so bolniki naključno razporejeni v primerjane skupine, želimo ugotoviti, ali je novo sistemsko zdravljenje boljše od že uveljavljenega standardnega zdravljenja. Merilo, po katerem ocenjujemo uspešnost novega zdravljenja, imenujemo izid.

V onkologiji imajo klinične raziskave enega ali dva primarna izida in več sekundarnih izidov. Klinični izidi so lahko bolj ali manj pomembni. Praviloma bi moral biti primarni izid, na osnovi katerega je narejen statistični načrt raziskave in s pomočjo katerega dokazujemo korist novega zdravljenja, izbran tako, da je za bolnika pomemben. V onkologiji je za bolnika najpomembnejše, da mu z zdravljenjem podaljšamo življenje in/ali ohranimo oz. izboljšamo kakovost življenja. Za razumevanje dobrobiti novih protirakavih zdravljenj je zato pomembno vsaj osnovno razumevanje



Slika 1. Ključna vprašanja za kritično vrednotenje izsledkov randomiziranih kliničnih raziskav.

statistične analize preživetja (angl. *survival analysis*) in krivulj preživetja (1).

Pričakovali bi, da je v večini onkoloških kliničnih raziskav primarni izid celokupno preživetje (angl. *overall survival*, OS), pri katerem kot dogodek upoštevamo le smrt bolnika. V nasprotju s pričakovanji pa je pogosto namesto OS primarni izid t. i. vmesni ali nadomestni izid. Pri napredovalem raku je to preživetje brez napredovanja bolezni (angl. *progression-free survival*, PFS) in pri zgodnjem raku preživetje brez ponovitve bolezni. Iz analize 296 kliničnih raziskav, ki so bile opravljene v zadnjih petih desetletjih, je razvidno, da se je delež kliničnih raziskav, v katerih je bil primarni izid OS, postopoma znižal s 60 na 30 %. V nasprotju s tem pa se je v tem času delež kliničnih raziskav, ki jih financira farmacevtska industrija, zvišal z 20 na 90 % (2). Medtem ko je sodelovanje med onkološko akademsko sredino in farmacevtsko industrijo nujno potrebno za razvoj novih zdravil in napredek v onkologiji, pa farmacevtska industrija zasleduje tudi svoje komercialne cilje. Dejstvo je, da je razliko med preskušanim in standardnim zdravljenjem (ki ni nujno pomembna za bolnike) lažje dokazati s pomočjo PFS kot OS in tako klinično raziskavo tudi prej zaključiti. Dokazana dobrobit v PFS in v drugih podobnih izidih se žal pogosto ne odrazi v daljšem preživetju ali boljši kakovosti življenja bolnikov z rakom (3, 4).

PFS je sestavljen izid, pri katerem je v analizi preživetja kot dogodek poleg smrti upoštevano tudi povečanje oziroma progres tumorskega bremena. Če z novim sistemskim zdravljenjem tumorsko breme zmanjšamo večjemu deležu bolnikov kot s primerjanim, standardnim zdravljenjem, govorimo o izboljšanju PFS. Velikokrat ni jasno, kaj dokazana dobrobit v PFS brez sočasne dokazane dobrobiti v OS in/ali kakovosti življenja za bolnika dejansko pomeni. Samo zmanjšanje tumorskega bremena z novim zdravilom bolniku namreč ne

zagotavlja, da bo živel dlje in/ali bolje (5). Kljub začetnemu zmanjšanju tumorskega bremena se narava bolezni namreč kasneje lahko spremeni in rak napreduje hitreje, kot bi sicer, ali pa bolnik med zdravljenjem utрпи hude in potencialno smrtno neželene učinke. Poleg tega se v samo interpretaciji PFS lahko prikraadejo tudi različne oblike pristranskosti (npr. ocenjevanje tumorskega bremena bolezni v primerjanih skupinah ob različnih časovnih intervalih ali z različnimi metodami) in posledično je prikazana razlika v PFS v korist novega zdravljenja precenjena. Ne tako redek in pogosto podcenjen vzrok za pretirano prikazano dobrobit novega zdravljenja v PFS je informativno krnjenje. Do njega pride, kadar bolniki v primerjanih skupinah v klinični raziskavi niso okrnjeni naključno (6). Delež bolnikov, ki sodelovanje v klinični raziskavi zaključijo predčasno zaradi neželenih učinkov in ne zaradi napredovanja bolezni, je lahko večji v skupini bolnikov, ki prejema novo in bolj toksično zdravljenje, kot pa v skupini bolnikov, ki prejema standardno zdravljenje.

V klinični raziskavi BOLERO-2, ki je pri bolnicah z metastatskim rakom dojke primerjala kombinacijo everolimusa in ekzemestana (eksperimentalna skupina) s placebom in ekzemestanom (kontrolna skupina), je znašal delež bolnic, ki je zaradi neželenih učinkov prekinil zdravljenje, v eksperimentalni skupini 26,8 % in v kontrolni skupini 6,1 %. V tej raziskavi je statistično značilna dobrobit everolimusa in ekzemestana v srednjem PFS znašala impresivnih 6,5 meseca, kar pa se kasneje ni odrazilo v statistično značilnem izboljšanju OS ali v izboljšani kakovosti življenja bolnic (7, 8). Kljub temu je danes ta kombinacija zdravil registrirana za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Po prekinitvi sistema zdravljenja zaradi neželenih učinkov rak dojke običajno nezadržno napreduje in zato bolnice hitro potrebujejo zamenjavo sistema zdravljenja. Morda bi bilo pravilneje, da

v analizi preživetja bolnice s hudimi neželenimi učinki ne bi bile okrnjene, ampak bi prekinitev njihovega zdravljenja v analizi preživetja upoštevali kot dogodek (napredovanje rakave bolezni). Naknadna neodvisna analiza izsledkov klinične raziskave BOLERO-2 je pokazala, da se v tem primeru prej prikazana razlika 6,5 meseca v srednjem PFS zmanjša na samo 1,1 meseca (9). Tako tudi lažje razložimo, zakaj se prvotno prikazana razlika v PFS ni odrazila tudi v izboljšanju OS. Naš primer nazorno kaže, kako težavna je v analizi preživetja lahko interpretacija dobroti novih protirakavih zdravil v izidih, ki niso OS.

DOBROBIT NOVEGA ZDRAVLJENJA

Poleg izbire primarnega izida je za vrednotenje izsledkov klinične raziskave pomembno tudi razumevanje velikosti dobroti novega zdravila in same statistične vrednosti p . V sporočilu za javnost na svetovnem spletu farmacevtsko podjetje na primer pompozno oznanja, da novo protirakavo zdravilo zmanjša tveganje za napredovanje bolezni in smrt (tj. PFS) za 30%. Spletna novica temelji na prikazanem razmerju tveganj, v klinični raziskavi, ki v danem primeru znaša 0,70, in predstavlja relativno mero koristi (10). Če izsledke omenjene raziskave preučimo iz drugega zornega kota, ugotovimo, da je dobrobit novega zdravila v srednjem PFS, ki v tem primeru predstavlja absolutno korist, le 1,8 meseca oziroma je dobrobit v PFS po enem letu od pričetka zdravljenja 6%. Vidimo lahko, da na prvi pogled sicer številčno impresivna relativna korist ne odraža nujno klinično pomembne dobroti novega zdravila.

V kliničnih raziskavah je poleg samih izidov zdravljenja pogosto narobe razumljena in interpretirana tudi statistična značilnost ali vrednosti p . V kliničnih raziskavah v onkologiji, ki običajno vključujejo več sto ali več tisoč bolnikov, so tudi zelo majhne razlike v določenem izidu lahko statistično značilne (tj. p -vrednost je manjša

od arbitrarno določene vrednosti 0,05). V teh t. i. pozitivnih kliničnih raziskavah se postavi vprašanje glede klinične pomembnosti prikazane dobroti, sploh če primarni izid ni OS. Ali je statistično značilna dobrobit novega zdravila v srednjem PFS, ki znaša 2 meseca, dejansko pomembna za bolnike? Vrednost p je verjetnost, da do opaženega odstopanja od ničelne domneve na podatkih pride le po naključju in ne zaradi dejanskih razlik med primerjanima skupinama (11). P -vrednost 0,03 pomeni, da je verjetnost, da je dobljen rezultat naključen, enaka 3%. Ne odraža pa niti velikosti niti pomembnosti dokazane dobroti novega zdravljenja v klinični raziskavi (12). Statistično značilna vrednost p zato ne more biti edini in najpomembnejši kriterij za registracijo novih sistemskih zdraviljenj v t. i. pozitivnih kliničnih raziskavah.

PRENOSLJIVOST NOVEGA ZDRAVLJENJA

V kliničnih raziskavah so neželeni učinki novih protirakavih zdravil lahko neustrezno oziroma nezadostno vrednoteni in predstavljeni. Medtem ko nekaterih zelo redkih, vendar potencialno resnih neželenih učinkov v kliničnih raziskavah zaradi relativno majhnega števila bolnikov in/ali kratkega časa njihovega spremljanja preprosto ne moremo zaznati, lahko nekatere druge podcenimo. Kar se slednjih tiče, so še posebej problematični neželeni učinki, ki jih bolniki občutijo oziroma doživljajo, mi pa jih ne moremo objektivno oceniti ali izmeriti (t. i. simptomatski neželeni učinki) (13). Za razliko od kožnega izpuščaja ali motenj srčnega ritma, ki ju lahko objektivno ovrednotimo, v primeru dispneje (težkega dihanja) ali utrudljivosti nimamo jasnih objektivnih meril za njuno vrednotenje. V raziskavah je bilo jasno pokazano, da med zdravniki pogosto pride do nestrinjanja v ocenjevanju simptomatskih neželenih učinkov, kar ima lahko za bolnika pomembne posledice (14). Če zaradi podcenjenega neželenega

ga učinka zdravljenje ni pravočasno ustrezno prilagojeno ali celo prekinjeno, lahko nastanejo resni zapleti, ki zahtevajo hospitalizacijo ali vodijo celo v smrt. V primeru pravočasnega in pravilnega ukrepanja bi lahko takšne dogodke preprečili. V onkologiji se zato tako v kliničnih raziskavah kot tudi v vsakodnevni klinični praksi vse pogosteje upošteva tudi bolnikova samoocena zdravstvenega stanja. Na voljo so orodja v obliki vprašalnikov, s pomočjo katerih lahko natančneje izluščimo, kaj bolnik med zdravljenjem raka doživlja, in tako tudi pravočasno ukrepamo (15).

Prenosljivost novih protirakavih zdravil je zato treba spremljati tudi po registraciji v vsakodnevni klinični praksi in o opaženih neželenih učinkih, tudi nenadanih, poročati pristojnim organom. Tako dobljeni postmarketinški podatki o prenosljivosti protirakavih zdravil v vsakodnevni klinični praksi in podatki, ki jih sproti dobimo iz še potekajočih kliničnih raziskav, so osnova za posodobitev povzetka temeljnih značilnosti zdravil (angl. *summary of product characteristics*, SmPC). V analizi posodobljenih temeljnih značilnosti 12 registriranih tarčnih protirakavih zdravil o 39 % hudih neželenih učinkih, ki so v posodobljenih SmPC-jih bili navedeni, nikoli ni bilo poročano v ustreznih registracijskih kliničnih raziskavah, mnogi tudi niso bili navedeni v SmPC-ju ob registraciji tarčnih zdravil (16). To pomeni, da v kliničnih raziskavah niso bili zaznani ali pa so bili podcenjeni. Poleg izsledkov registracijskih kliničnih raziskav je za onkologa tudi pomembno, da se občasno seznanjajo s posodobljenimi SmPC-ji protirakavih zdravil.

Pomanjkljivo poročanje o neželenih učinkih novih zdravil ima lahko posledice tako za bolnike kot tudi za odločevalce v zdravstveni politiki. Medtem ko bolniki ne morejo točno vedeti, kakšne neželene učinke, povezane z zdravljenjem, lahko pričakujejo, odločevalci ne morejo ustrezno vrednotiti razmerja med dobrobitjo in poten-

cialno toksičnostjo novih zdravljenj. Prav tako ne morejo točno oceniti dodatnih stroškov, ki nastanejo zaradi obravnave toksičnih zapletov v že tako obremenjenem zdravstvenem sistemu.

KAJ IZSLEDKI KLINIČNE RAZISKAVE POMENIJO ZA VSAKODNEVNO KLINIČNO PRAKSO?

V analizi protokolov onkoloških kliničnih raziskav, ki so vključevale bolnike med letoma 1987 in 2012, je bilo ugotovljeno, da vključitveni kriteriji za sodelovanje v kliničnih raziskavah postajajo vse strožji (17). To pomeni, da izsledke kliničnih raziskav vse težje posplošimo na bolnike v vsakodnevni klinični praksi. Bolniki z rakom v vsakodnevni klinični praksi so namreč pogosto starejši, imajo več pridruženih bolezni in jemljejo več drugih zdravil kot tisti, ki sodelujejo v kliničnih raziskavah. V tem primeru govorimo o t. i. vrzeli v učinkovitosti novih zdravil med vsakodnevno klinično prakso in kliničnimi raziskavami (angl. *efficacy-effectiveness gap*).

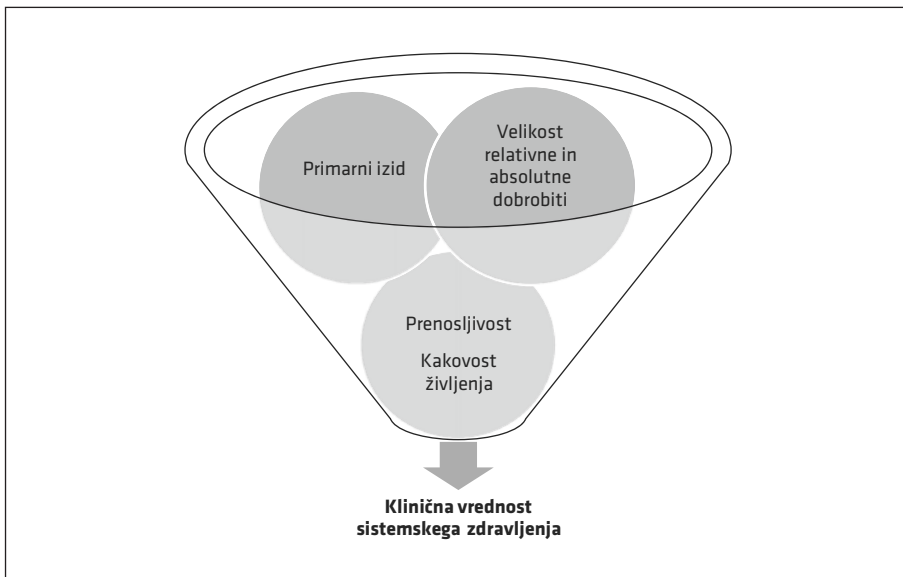
Izsledki raziskave, opravljene v kanadskem akademskem centru za zdravljenje raka, so pokazali, da so bolniki z napredovalim rakom prostate med zdravljenjem s kemoterapijo v vsakodnevni klinični praksi utrpeli več toksičnih zapletov in imeli slabše preživetje kot bolniki, ki so kemoterapijo v tem istem centru prejeli v okviru predhodnih kliničnih raziskav (18). Podobno izsledki obsežne ameriške raziskave kažejo, da je srednje preživetje bolnikov z napredovalim rakom, zdravljenih z novimi zdravili, v vsakodnevni klinični praksi bilo v povprečju za 6,3 meseca krajše od preživetja bolnikov v ustreznih registracijskih kliničnih raziskavah. V tej raziskavi je bilo tudi ugotovljeno, da so bili odmerki zdravil v vsakodnevni klinični praksi pogosteje znižani kot v kliničnih raziskavah, kar kaže na njihovo večjo toksičnost izven kliničnih raziskav (19).

V onkologiji so poleg kliničnih raziskav zato potrebne tudi raziskave v vsakodnevni klinični praksi, v katerih vrednotimo nova sistemska zdravljenja. V populacijskih raziskavah naj bi bili v središču registri raka, ki so povezani z različnimi administrativnimi podatkovnimi bazami. Projekt Epidemiološka strategija in medicinska ekonomika že od leta 2008 vključuje bolnice z metastatskim rakom dojk v 18 francoskih onkoloških centrih. V ta projekt je bilo do leta 2017 vključenih že več kot 20.000 bolnic in omogoča pomemben vpogled v oskrbo bolnic z napredovalim rakom dojk v vsakodnevem življenju in v njihov izhod bolezni. Zanimivo je, da se kljub več odobrenim novim sistemskim zdravljenjem, vključno s kombinacijo everolimusa in ekzemestana, omenjeno zgoraj, srednje OS bolnic s hormonsko odvisnim rakom v zadnjih dveh desetletjih praktično ni spremenilo in ostaja okrog 44 mesecev. V nasprotju s tem pa se je srednje OS bolnic z receptorjem človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) pozitivnim rakom v tem obdobju

izrazito izboljšalo (20). To ne preseneča, saj je bilo v številnih kliničnih raziskavah, ki so preskušale nova sistemska zdravljenja pri HER2-pozitivnem raku, OS izboljšano. V slednjem primeru gre torej za zdravljenja, ki imajo pomembno klinično korist in bi morala biti široko dostopna bolnicam.

ZAKLJUČEK

V kliničnih raziskavah torej prikazana razlika v primarnem izidu v korist novega sistemskega zdravljenja ne pomeni, da je prikazana dobrobit pomembna tudi za bolnike. Pomemben korak naprej predstavlja razvoj koncepta klinične vrednosti (angl. *clinical value*) sistemskega zdravljenja. Ocena klinične vrednosti sistemskega zdravljenja temelji na izbiri primarnega izida, v katerem je dobrobit prikazana, na velikosti prikazanih relativne in absolutne dobrobiti, prenosljivosti zdravljenja ter na kakovosti življenja (slika 2). Na osnovi teh postavk je Evropsko združenje za internistično onkologijo (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) oblikovalo ločena točkovnika za vrednotenje klinične vrednosti



Slika 2. Ocena klinične vrednosti sistemskega zdravljenja.

novih sistemskih zdravljenj pri zgodnjem in napredovalem raku (angl. *European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS*) (21). Sistemska zdravljenja, ki pri napredovalem raku izboljšajo OS in so dobro prenosljiva, imajo večjo klinično vrednost kot tista, ki izboljšajo zgolj PFS in so po možnosti dodatno še težje prenosljiva. Na lestvici od 1 do 5 točk ocena večja ali enaka 4 točkam pomeni, da ima sistemsko zdravljenje pomembno klinično vrednost za bolnike z napredovalim rakom in bi zato bolnikom moralo biti široko dostopno. Na primer, prej omenjena kombinacija everolimusa in ekzemestana, ki je registrirana za zdravljenje bolnic z napredovalim rakom dojke, je na

tej lestvici vrednotena z 2 točkama, kar pomeni, da na splošno nima pomembnejše klinične vrednosti (22). To pa seveda ne pomeni, da redke posamezne bolnice z rakom dojke ne morejo imeti klinično pomembne koristi od tovrstnega zdravljenja. Pomembno je, da imajo v primeru omejenih finančnih virov prednost pri financiranju nova sistemska zdravljenja z jasno dokazano klinično vrednostjo. Vsekakor je pomembno, da smo pri vrednotenju klinične pomembnosti prikazanih dobrobiti novih sistemskih zdravljenj kritični. Le tako lahko zagotovimo bolnikom z rakom optimalen izhod bolezni in hkrati prispevamo tudi h gospodarnemu ravnanju z javnimi sredstvi.

LITERATURA

1. Stare J. Krivulje preživetja. *Med Razgl* 2001; 40: 173–81.
2. Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WJ, et al. Evolution of the randomized clinical trial in the era of precision oncology. *JAMA Oncol*. 2021; 7 (5): 728–34. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379
3. Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (8): 1389–98. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829
4. Hwang TJ, Gyawali B. Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer clinical trials. *Int J Cancer*. 2019; 144 (7): 1746–51. doi: 10.1002/ijc.31957
5. Booth CM, Eisenhauer EA, Gyawali B, et al. progression-free survival should not be used as a primary end point for registration of anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2023 ;41 (32): 4968–72. doi: 10.1200/JCO.23.01423
6. Campigotto F, Weller E. Impact of informative censoring on the Kaplan-Meier estimate of progression-free survival in phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (27): 3068–74. doi: 10.1200/JCO.2014.55.6340
7. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. everolimus in postmenopausal hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 520–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653
8. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014; 25 (12): 2357–62. doi: 10.1093/annonc/mdu456
9. Templeton AJ, Ace O, Amir E, et al. Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (6): 721–4. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.016
10. Letnar G. Razmerje tveganj in razmerje obetov [delo diplomskega seminarja]. Ljubljana: Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, 2019.
11. Pohar Perme M. Statistika v kliničnem raziskovanju. In: Matos E, Šeruga B, eds. *Klinično raziskovanje v onkologiji*. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana; 2024. 99–104.
12. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose. *The American Statistician*. 2016; 70 (2): 129–33.
13. Šeruga B, Templeton AJ, Vera Badillo FB, et al. Under-reporting of harm in clinical trials. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (5): e209–19. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00152-2
14. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. *Qual Life Res*. 2012; 21 (7): 1159–64. doi: 10.1007/s11136-011-0031-4
15. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (9): dju244. doi: 10.1093/jnci/dju244
16. Šeruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (2): 174–85. doi: 10.1200/JCO.2010.31.9624
17. Srikanthan A, Vera-Badillo F, Ethier J, et al. Evolution in the eligibility criteria of randomized controlled trials for systemic cancer therapies. *Cancer Treat Rev*. 2016; 43: 67–73. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.006
18. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: Outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol*. 2013; 24 (12): 2972–7. doi: 10.1093/annonc/mdt397
19. Green AK, Curry M, Trivedi N, et al. Assessment of outcomes associated with the use of newly approved oncology drugs in medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (2): e210030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0030
20. Grinda T, A, Jacot W, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESMO cohort. *ESMO Open*. 2021; 6 (3): 100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28 (10): 2340–66. doi: 10.1093/annonc/mdx310
22. European Society of Medical Oncology: ESMO-MCBS scorecards. Lugano: ESMO [citirano 2024 September]. Dosegljivo na: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>

Miha Tavčar¹, Tea Jedlovčnik², Marija Kaliterna³, Tadeja Pintar⁴

Multidisciplinarna in stopenjska obravnava bolnikov z morbidno debelostjo

Multidisciplinary and Staged Management of Patients with Morbid Obesity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: morbidna debelost, obravnava bolnikov z morbidno debelostjo, metabolično bariatrična kirurgija, preoblikovanje telesa po masivnem hujšanju, plastična in rekonstrukcijska kirurgija, zapleti zdravljenja

Debelost je kronična, napredujoča presnovna bolezen, ki je globalni javnozdravstveni problem. Z debelostjo so povezane številne pridružene bolezni in posledični zapleti. Obvladovanje bremena debelosti je zahtevno in nujno vključuje bolnika, ustrezno zdravstveno infrastrukturo, napredna znanja in vse družbene deležnike. Obravnava debelosti je multidisciplinarna in stopenjska; vključuje manj invazivne in glede na klinične okoliščine nujne invazivne metode zdravljenja ob upoštevanju bolnikovih značilnosti in pridruženih bolezni. Multidisciplinarnost temelji na specialistih: družinski zdravnik, endokrinolog, pulmolog, kirurg, anesteziolog, psihiater, psiholog, strokovnjak za kognitivno-vedenjsko terapijo, dietetik in kineziolog, fiziater, specialist za ustno zdravje. Takšna obravnava pomembno zmanjšuje celokupno incidenco kratkotrajnih in dolgotrajnih zapletov, izboljša zdravljenje in sledenje debelosti pridruženih bolezni in omogoča boljšo kontrolo izgube prekomerne telesne teže. Bolnikom, ki glede na obstoječa priporočila izpolnjujejo pogoje za kirurško zdravljenje debelosti, je treba predstaviti in ponuditi možnost zdravljenja s posegi metabolično bariatrične kirurgije. Ob ustreznih intervencijah, s katerimi dosežemo zmanjšanje prekomerne telesne mase in izboljšanje z debelostjo povezanih bolezni, je za uspeh zdravljenja potrebno nujno dolgotrajno sledenje pri specialistih po priporočilih shemah za sledenje bolnikov po posegih metabolično bariatrične kirurgije. Tveganje za prehranske in presnovne zaplete je povezano z vrsto posega metabolično bariatrične kirurgije, ob tem je potrebna ustrezna in pravilna izbira nadomestne prehranske formule ter prehransko sledenje pred kirurškim posegom in po njem. Po masivni izgubi telesne teže ima 96 % bolnikov funkcionalne in estetske težave z odvečno kožo, kar negativno vpliva na fizično in psihosocialno zdravje ter pomembno ovira vsakodnevne dejavnosti, zato je poseg rekonstrukcije z vidika splošnega telesnega zdravja nujen.

¹ Miha Tavčar, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; miha.tavcar.hh@gmail.com

² Tea Jedlovčnik, dr. med., Kirurški sektor, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

³ Marija Kaliterna, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Tadeja Pintar, dr. med., Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000, Ljubljana; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: morbid obesity, management of patients with morbid obesity, metabolic bariatric surgery, body reshaping after massive weight loss, plastic and reconstructive surgery, treatment complications

Obesity is a chronic, progressive metabolic disease that is a global public health problem. Obesity is associated with several comorbidities and consequent complications. Managing the burden of obesity is challenging and necessarily involves the patient, appropriate health infrastructure, advanced knowledge, and all societal stakeholders. The management of obesity is multidisciplinary and stepwise; it involves minimally invasive and, depending on the clinical circumstances, necessary invasive treatment methods, taking into account the patient's characteristics and comorbidities. Multidisciplinarity is based on specialists: family doctors, endocrinologists, pulmonologists, surgeons, anaesthesiologists, psychiatrists, psychologists, cognitive behavioral therapists, dieticians and kinesiologists, physiotherapists, oral health specialists. Such treatment significantly reduces the incidence of short- and long-term complications, improves the treatment and follow-up of obesity-associated diseases, and ensures better control of excess weight loss. Patients who are eligible for surgical treatment of obesity according to current guidelines should be introduced to and offered the option of metabolic bariatric surgery. In addition to appropriate interventions to reduce excess weight and improve obesity-related diseases, long-term follow-ups with specialists following recommended follow-up schemes after metabolic bariatric surgery is essential for the success of treatment. The risk of nutritional and metabolic complications is related to the metabolic bariatric surgery procedure type. It requires an appropriate and correct choice of replacement formula and nutritional follow-up before and after surgery. After massive weight loss, 96 % of patients have functional and aesthetic problems with excess skin, which adversely affects physical and psychosocial health and significantly interferes with daily activities, making reconstructive surgery necessary from the perspective of overall physical health.

UVOD

Debelost je kronična presnovna bolezen, ki je globalno najpomembnejši javnozdravstveni problem zaradi obolenja vseh starostnih skupin in direktnega prenosa bremena debelosti kot epigenetskega in genetskega dejavnika (1). Je preprečljiva, nenalezljiva bolezen, ki je vzročno povezana z drugimi nenalezljivimi boleznimi, kot so sladkorna bolezen tipa 2 (SB2), ishemična in hemoragična možganska kap (IMK in HMK), ishemična bolezen srca (IBS), srčno popuščanje, presnovno povzročena bolezen jeter (angl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD), reproduktivne motnje, obstruktivna spalna apneja (angl. *obstructive sleeping apnea*,

OSA), centralna hipoventilacija in različni, z debelostjo povezani raki (1). V klinični praksi so za načrtovanje zdravstvenih ukrepov pomembni deleži teh bolezni, ki jih je mogoče pripisati visokemu indeksu telesne mase (ITM) v odrasli in adolescentni dobi (2). Z vidika naraščanja debelosti v otroški in adolescentni dobi je pomembno poznati medsebojno povezanost med pojavnostjo zgodnje hiperglikemije, visokega krvnega tlaka in nizkega deleža lipoproteina visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL) v krvi; navedeni klinični dejavniki so povezani z naraščanjem ITM (3).

Po napovedih strokovnjakov naj bi bilo do leta 2035 na svetovni ravni s prekomerno visokim indeksom telesne mase obolelih

skoraj 3,3 milijarde odraslih, medtem ko jih je bilo leta 2020 prizadetih 2,2 milijardi, kar predstavlja porast z 42 % odraslih leta 2020 na več kot 54 % do leta 2035 (3). Pri otrocih in adolescentih, starih od 5 do 19 let, naj bi se ta delež povečal z 22 % na več kot 39 % do leta 2035 (3).

Izračunan je letni prirast debelosti za obdobje 2020–2035, ki za odraslo populacijo znaša 0,7 % ter za otroško in adolescentno populacijo 2,5 % (3).

Nenalezljive bolezni zaradi visokega ITM v letu 2019 prikazuje tabela 1. Za izražanje celokupnega bremena bolezni v populaciji uporabljamo merilo nezmožnosti prilagojena leta življenja (angl. *disability-adjusted life years*, DALYs). Združuje število izgubljenih let zaradi prezgodnje smrti v primerjavi s pričakovano življenjsko dobo (angl. *Years of Life Lost*, YLL) s številom let, preživetih z boleznijo, uteženo s stopnjo nezmožnosti ali invalidnosti (angl. *Years Lived with Disability*, YLD). DALYs izračunamo kot seštevek YLL in YLD. V primeru raziskav o vplivu debelosti na populacijo uporabljamo DALYs za številčno izražanje vpliva debelosti pridruženih bolezni na populacijo. Poda nam informacijo o vplivu debelosti na prezgodnjo smrtnost in zmanjšano kakovost življenja, s tem pa tudi okvirno oceno socialnega in ekonomskega bremena bolezni (3).






Dejavnike okolja, ki so povezani z naraščajočim trendom debelosti v odrasli, adolescentni in otroški dobi prikazuje tabela 2.

Debelost je pomemben dejavnik tveganja za razvoj številnih debelosti pridruženih bolezni (4). Bolniki z debelostjo imajo večje tveganje za pojav: SB2, dislipidemije, inzulinske rezistence, metabolnega sindroma, povišanega krvnega tlaka, koronarne srčne bolezni, možganske kapi, globoke venske tromboze, žolčnih kamnov, spalne apneje, hipoventilacijskega sindroma, astme, presnovno povzročene bolezni jeter, steatohepatitisa, gastroezofagealne refluksne bolezni, hernije, osteoartritisa, anksioznosti, depresije, neplodnosti, urinske inkontinence, nefrotskega sindroma, policistične bolezni jajčnikov, nosečnostne sladkorne bolezni, preeklampsije, malformacij ploda, okužb kožnih pregibov, in nekaterih vrst raka (4). Izrazito debele osebe imajo večje tveganje za težji potek večine ostalih pridruženih bolezni in stanj (4–11). Z izgubo prekomerne telesne mase, izražene z odstotkom izgube prekomerne telesne mase (angl. *excess weight loss*, %EWL) in odstotkom izgube celokupne telesne mase (angl. *total body weight loss*, %TBWL) dosežemo izboljšanje in/ali ozdravitev debelosti pridruženih bolezni, zaradi česar so potrebni ukrepi vseh ravni zdravstvene obravnave morbidno debelih oseb ter preventivne dejavnosti

Tabela 1. Nenalezljive bolezni pri odraslih zaradi visokega indeksa telesne mase (ITM) v letu 2019 (3). DALYs – nezmožnosti prilagojena leta življenja (angl. *disability-adjusted life years*).

	DALYs zaradi nenalezljivih bolezni zaradi visokega ITM v 2019	Smrti zaradi nenalezljivih bolezni zaradi visokega ITM v 2019
Vse nenalezljive bolezni	65,550	2.605
Od tega sladkorna bolezen	13,561	175
Od tega koronarna (ishemična) srčna bolezen	12,620	681
Od tega možganska kap	8,662	342
Od tega raki (neoplazme)	9,245	463

Tabela 2. Dejavniki okolja, ki so povezani z naraščajočim trendom debelosti v odrasli, adolescentni in otroški dobi. (3). GHG – emisija toplogrednih plinov (angl. *greenhouse gas emission*).

	Dejavniki okolja	Mesto SLO v primerjavi z drugimi državami
	GHG CO ₂ ekvivalent 2015 [tona/prebivalca]	6,2
	delež letnega porasta emisije GHG 2000–2015 [%]	-0,9
	delež populacije v urbanem okolju leta 2020 [%]	55,1
	delež letnega porasta urbanizacije 1995–2020 [%]	0,34
	delež odrasle populacije, ki je nezadostno telesno aktivna v letu 2016 [%]	32,2
	delež otrok in adolescentov (11–19 let), ki so bili nezadostno telesno aktivni v letu 2016 [%]	80,0
	poraba, vnos živalskih beljakovin v letu 2021 (g/osebo/dan) [%]	55,8
	poraba sladkorja in sladil v 2021 [kg/osebo/leto]	48,5

za omejevanje trendov naraščajoče debelosti. Zdravljenje debelosti zahteva stopenjsko ter multidisciplinarno obravnavo bolezni, ki je kronične narave, kar zahteva tudi vseživljenjsko spremljanje bolnika (12).

Za obravnavo debelosti poleg standardnih smernic upoštevamo še priporočila strokovnih združenj s področja kirurgije: Internacionalna federacija za kirurgijo debelosti in metabolnih motenj (The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, IFSO), Ameriško združenje za presnovo in bariatrično kirurgijo (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, ASMBS), Evropsko združenje za preučevanje debelosti (European Association for the Study of Obesity, EASO), Ameriško gastroenterološko združenje (American Gastroenterological Association, AGA) ter izpeljana priporočila iz temeljnih tekstov (13). Za obravnavo debelosti pri otrocih in adolescentih veljajo smernice in področna priporočila Ameriške akademije za

pediatrijo (American Academy of Pediatrics, APP), ki temeljijo na istem dokumentu (14).

NEKIRURŠKA OBRAVNAVA Družinski zdravnik in debelost

Pričetek vsake obravnave bolnika z debelostjo je nekirurški in poteka v ambulantni družinskega zdravnika (12). Za začetek obravnave je potrebna natančna anamneza, ki vključuje tudi prehransko anamnezo, vrsto in pogostost telesne aktivnosti, aktivno iskanje motenj hranjenja, depresije, endokrinih motenj, jemanja zdravil, ki bi lahko povzročala debelost, razmišljanje o genetskih dejavnikih tveganja, iskanje prisotnosti zapletov debelosti, pogovor o bolnikovih pričakovanjih in motivaciji za izgubo prekomerne telesne teže ter dosežanj nenadzorovanih in nadzorovanih poskusih znižanja telesne teže. Sledi temeljit telesni pregled, ki med drugim vsebuje tudi merjenje ITM, iskanje znakov z debelostjo povezanih bolezni in stanj ter pozor-

nost na črnkasto zaroženevanje (lat. *acantosis nigricans*) kot znak inzulinске rezistence (15).

Glede na ITM osebe razvrstimo v različne skupine: osebe s primerno telesno težo (ITM 18,5–24,9 kg/m²), osebe s prekomerno telesno težo (angl. *overweight*; ITM 25,0–29,9 kg/m²), osebe debelosti razreda I (ITM 30,0–34,9 kg/m²), osebe debelosti razreda II (ITM 35,0–39,9 kg/m²) in osebe debelosti razreda III (ITM več kot 40 kg/m²); vsaka s pripadajočimi dejavniki tveganja za zaplete debelosti. Incidenca zapletov narašča sorazmerno z ITM, predvsem srčno-žilne bolezni in s tem povečana smrtnost (12). Drugo merilo je obseg pasu, merjen v centimetrih (cm), ki se po dogovoru meri vodoravno med sprednjim zgornjim trnom črevnice (lat. *spina iliaca anterior superior*) in spodnjim robom zadnjega rebra. Predstavlja merilo za visceralno maščobo, ki je povezana z zapleti debelosti. Centralna debelost je opredeljena z obsegom pasu več ali enako 94 cm pri moških in več ali enako 80 cm pri ženskah, ki niso noseče, ter se razlikuje med nekaterimi etničnimi skupinami (npr. nižje vrednosti pri Azijcih) (15).

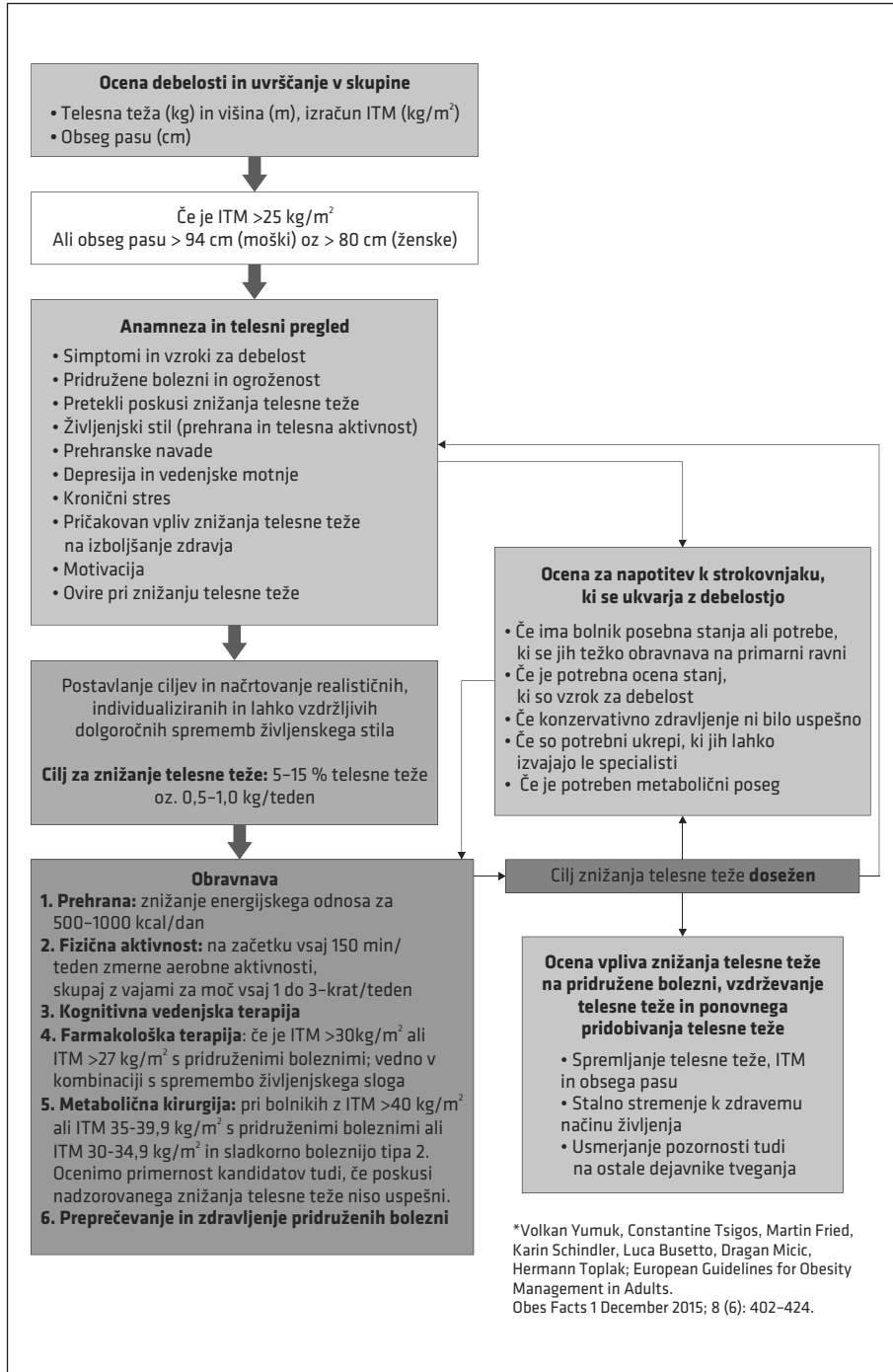
Z vsakim bolnikom je na začetku potreben natančen posvet o debelosti, vplivih debelosti in zapletih, ki jih debelost kot kronična bolezen prinaša. Vsaka obravnava se nadaljuje s svetovanjem o zdravem načinu življenja, ki vključuje primerno raven telesne aktivnosti in zdrave navade prehranjevanja (12).

Načeloma lahko bolniku pri izbiri ustrezne telesne aktivnosti pomaga že družinski zdravnik. Bolnik mora razumeti, da je uvedba telesne aktivnosti nujna v kombinaciji s spremembo prehranjevalnih navad in energijskega vnosa, to pa je temelj vsakega pristopa za zdravljenje debelosti. Telesna aktivnost pomembno ohranja mišično maso, ki jo bolnik sicer pri intenzivnem zmanjšanem energijskem vnosu izgublja. Najbolj se izkaže kombinacija aerobnega treninga in treninga z utežmi, saj na ta način bolnik izgublja telesno težo in ohranja mišično

maso, vendar je pri odmerjanju telesne aktivnosti treba vadbo individualno prilagoditi. Za večino bolnikov zadostuje 150 minut treninga na teden, seveda pa lahko to glede na izhodišče in motivacijo bolnika prilagodimo. Telesna aktivnost je tudi eden ključnih dejavnikov, ki dolgoročno pomagata pri ohranjanju znižane telesne teže (15).

Drugo načelo zdravljenja je sprememba prehranjevalnih navad oziroma življenjskega sloga, ki predstavlja izjemno pomemben dolgoročni ukrep, s katerim so tudi povezani dolgoročni rezultati zdravljenja in nekateri zapleti. Ukrepanje temelji na zmanjševanju energijskega vnosa, prilagoditvi sestave in pogostosti obrokov, opuščanju škodljivih navad, kot so nočni prigrizki, čustveno prenajedanje in ostali pogosti visokokalorični prigrizki oziroma vnosi. Zaradi zmanjševanja dejavnikov tveganja za zaplete debelosti je trenutno zadostno utemeljena mediteranska zelena dieta, ki jo je treba prilagoditi na energijske potrebe in telesno vadbo. S tega vidika temeljno svetovanje pogosto temelji na izogibanju sladkim pijačam, izdelkom z veliko dodanega sladkorja in alkoholu. Temeljne ukrepe in svetovanje poda družinski zdravnik, specifične nasvete in prilagoditve uvaja dietetik ali nutricionist s specialnimi znanji metabolične bariatricne kirurgije. Med osnovno svetovanje prištevamo zmanjšanje kaloričnega vnosa, velikosti obrokov, odsvetujemo prigrizke med obroki, opustitev nočnih prigrizkov in hranjenja, boljši nadzor nad izgubo kontrole nad prehranjevanjem in prenajedanjem (15).

Bolnike se lahko na tej točki napoti tudi v Center za krepitev zdravja. V velikem deležu primerov je razlog neuspeha začetne obravnave in nesodelovanja bolnika v neizkušeni zdravnik pri vedenjskem svetovanju, zato se po svetu v začetno obravnavo debelosti čedalje več in čedalje bolj zgodaj vključuje interdisciplinarna ekipa strokovnjakov, ki je za to primerno usposobljena (12).



Slika 1. Osnovna predlagana stopenjska obravnava odraslih bolnikov z debelostjo, povzeta po shemi Evropskih smernic za obravnavo debelosti pri odraslih. Ta se sicer malenkost razlikuje med različnimi etničnimi skupinami, saj so antropometrične vrednosti pri različnih etničnih skupinah različne in s tem tudi stopnja ogroženosti za zaplete debelosti (15). ITM – indeks telesne mase.

Obravnava bolnikov z debelostjo je glede na evropske smernice za odrasle stopnjska in se oblikuje s pomočjo ugotovitev v anamnezi, telesnem pregledu ter sprotnem spremljanju uspešnosti ukrepov (slika 1). Temelj obravnave so realistična pričakovanja, nujni so poudarki na znižanju ter ohranjanju telesne teže in preprečevanju ponovnega pridobivanja teže. Cilj zdravljenja namreč ni zgolj znižanje telesne teže, ampak tudi obvladovanje in preprečevanje zapletov debelosti ter izboljšanje kakovosti življenja. Bolnikom mora biti pri obravnavi jasno, da je debelost kronična bolezen in kot taka zahteva ukrepe, ki niso začasni, temveč vseživljenjski (15).

Zelo pomembno je stalno ocenjevanje uspešnosti zdravljenja, saj temu prilagajamo tudi ukrepe. Spremljanje vključuje pogovor z bolnikom in merjenje telesne teže, mase, izračun ITM, obsega pasu ter razmerja med telesno višino in telesno težo. Antropometričnim meritvam lahko priključimo tudi analizo telesne sestave. Poleg naštetih ukrepov izvajamo tudi motivacijske prijeme oziroma ukrepe, ki so potrebni za zdrav način življenja, znižanje telesne teže in dolgoročno vzdrževanje znižane telesne teže (15).

Drugi specialisti v multidisciplinarnem timu

V multidisciplinarno obravnavo so nujno vključeni kardiolog, psiholog, psihiater, endokrinolog, pulmolog, fizioter, dietetik, specialist za oralno zdravje in specialiti posameznih področij glede na pridružene bolezni (15).

Endokrinolog

Opravimo obvezne laboratorijske preiskave in oralni glukozno tolerančni test (OGGT). V nabor krvnih preiskav spadajo: določanje bazalne vrednosti inzulina, hemogram, diferencialna krvna slika, lipidni profil, določanje koncentracije sečne kisline, jetrni testi, določanje količine dušičnih

retentov, pregled sedimenta seča, iskanje Cushingove in hipotalamične bolezni, določanje koncentracije progesterona, testosterona in ščitničnih hormonov; določanje protrombinskega časa (izračun mednarodnega normaliziranega razmerja (angl. *international normalized ratio*, INR)), določanje količine železa, vitamina B12, vitamina D in folne kisline. Z njimi iščemo oziroma izključimo endokrine vzroke debelosti in prisotne zaplete debelosti. Poleg tega je treba izključiti prisotnost ščitnične bolezni, diagnostika ostalih endokrinoloških motenj pa se izključuje glede na klinično sliko. Nujna je diagnostika gonadalne disfunkcije, in sicer pri moških pomanjkanje testosterona ter pri ženskah prisotnost policistične bolezni jajčnikov. Glede na rezultate opravljenih preiskav endokrinolog predpiše nadomestno zdravljenje s hormoni (15).

Endokrinologova obravnava je izjemno pomemben del obravnave oseb z debelostjo, saj je redno presnovno sledenje temelj pooperacijskega sledenja bolnikov, pri katerih izvedemo poseg metabolično bariatrične kirurgije (MBK) (15).

Pulmolog

Debelost zaradi mehanskih in vnetnih dejavnikov pomembno vpliva na pljučno funkcijo. Predoperativna priprava bolnika temelji na ugotavljanju pljučne funkcije in izključevanju debelosti pridruženih motenj dihanja (15).

Incidenca OSA narašča, skupaj s komorbidnostmi, zlasti s presnovnim sindromom. Debelost je pomembna komponenta OSA in jo pogosto spremljajo SB2, hiperholesterolemija in arterijska hipertenzija. Z motnjami spanja je povezana incidenca depresije, poleg tega pa spalne motnje sprožijo hormonsko neravnovesje. Pomembna komponenta neravnovesja je zmanjšanje ravni melatonina, kar dodatno deregulira cirkadiani ritem s posledičnim pridobivanjem teže in poslabšanjem presnovnega sindroma s pojavom inzulinske in leptinske

rezistence (slika 2). Bolniki z OSA, prekomerno dnevno zaspanostjo, anksioznostjo in slabo koncentracijo zaradi pomanjkanja spanja so pogostejši povzročitelji prometnih nesreč (15).

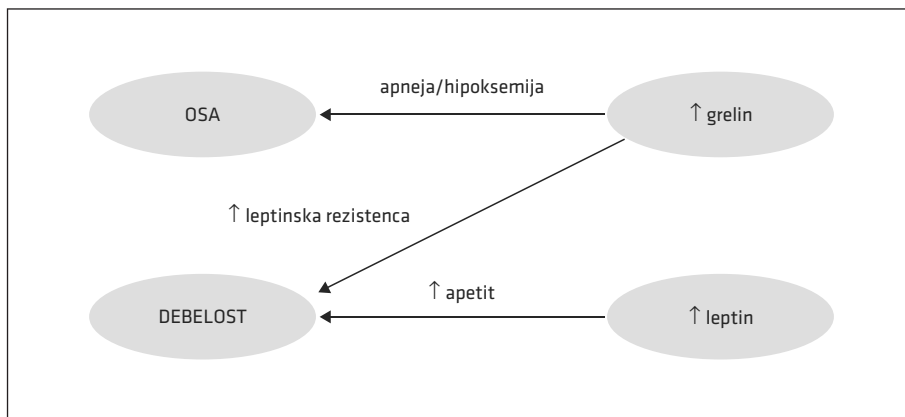
Sindrom obstruktivne apneje v spanju (angl. *obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) je posledica ponavljajočih se epizod apneje in hipopneje zaradi popolnega ali delnega kolapsa zgornjih dihalnih poti, ki je posledica kopičenja maščobnih tkiv. Posledica zožitve zgornjih dihalnih poti je izrazito zvišanje intratorakalnega tlaka in povečana aktivacija simpatičnega živčevja. Padec oksigenacije je odvisen od dolžine apnoične epizode. OSA je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne in cerebrovaskularne zaplete debelosti. Zaradi posledic hipoksije pri OSA se poveča obseg oksidativnega stresa s posledično endotelno disfunkcijo in aterosklerozo. Vnetni pokazatelji C-reaktivna beljakovina (angl. *C reactive protein*, CRP), tumorski nekrozni faktor α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in interleukin-6 (IL-6) so pri bolnikih z OSA povečani, izraziteje pri višjih vrednostih indeksa apnea-hipoapnea (angl. *apnea-hypopnea index*, AHI) (15). Indeks apnea-hipoapnea (AHI) je standardni kazalnik za OSA. Izraža povprečno število epi-

zod apneje (popolna prekinitev dihanja za vsaj 10 sekund) in hipoapneje (delna prekinitev dihanja s 50-odstotnim zmanjšanjem pretoka zraka, ki traja vsaj 10 sekund in povzroči padec kisika v krvi ali prebujanje) na uro spanja (15). Uporabljamo ga v diagnostiki in razvrščanju resnosti OSA, prav tako pa z njim spremljamo učinkovitost zdravljenja OSA (15).

Ob potrjeni diagnozi OSA pulmolog predpiše terapijo s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Izguba prekomerne telesne teže s posegi MBK ima ugodne učinke na zdravljenje OSA, zaradi česar je nujna predoperativna priprava bolnika, aplikacija CPAP neposredno po zaključenem kirurškem posegu in natančno pooperacijsko sledenje, vključno z regulacijo CPAP-maske (15).

Dietetik, nutricionist in prehrana bolnika

Temelj predoperativne priprave bolnika je prehransko svetovanje, ki bolniku omogoča tudi ustrezne samostojne ukrepe. Poleg prehranskega dnevnika je obravnava pri dietetiku namenjena izobraževanju bolnika glede nujnosti prehranskih ukrepov v posameznih obdobjih obravnave. Poleg tega



Slika 2. Shematski prikaz povezave med debelostjo, leptinom, grelinom in obstruktivno spalnno apnejo (angl. *obstructive sleep apnea*, OSA).

mora bolnik poznati temeljne prehranske in presnovne zaplete, ki so povezani s prehransko formulo in odzivom na kirurški poseg, k čemur prištevamo tudi vzroke za bruhanje, slabost in spremembo preference do nekaterih vrst živil, kar do neke mere lahko pripišemo normalnemu odzivu na kirurški poseg ob sproženju prilagoditvenih mehanizmov. Poleg tega mora bolnik poznati in razumeti dejavnike prehranskih tveganj, ki so povezani z vrsto posega MBK, in potreben obseg nadomeščanja v obliki polivitaminsko-mineralne formule (16).

Predoperativna dieta je namenjena zmanjšanju vnetnega odziva in volumskemu zmanjšanju jeter (t. i. dieta za zmanjšanje volumna jeter) z namenom lažjega dostopa do želodca, zmanjšanja incidence krvavitev in popuščenja anastomoz. Dieta je redukcijska (dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov (angl. *low carbohydrate diet*, LCD), dieta z zelo nizkim vnosom kalorij (angl. *very low-calorie diet*, VLCD)), hipokalorična, vsebuje 800 kcal in 70 g beljakovin (1,2 g/kg puste telesne mase), z znižanim vnosom maščob in ogljikovih hidratov, po principu mediteranske zelene proteinsko obogatene diete. Najpogosteje se svetuje štiri tedne pred operacijo. Bolnikom z debelosti pridruženimi boleznimi je treba dieto prilagoditi. Treba je uvesti nadomestno vitaminsko-mineralno formulo, ki jo bolnik jemlje najmanj tri leta po posegu MBK (16).

Ob predpisovanju diete je treba opozoriti, da neustrezna dieta lahko povzroči večjo izgubo mišične mase in ima nekatere neželene učinke, kot so žolčni kamni, izpadanje las, dehidracijo z elektrolitskimi motnjami, mišičnimi krči in zaprtje, zato jo bolniki lahko težje prenašajo (16).

Bolnik mora ob odpustu iz bolnišnice ponovno prejeti ustrezno prehransko svetovanje ter primere diet za posamezna obdobja po kirurškem posegu. Kontrolni pregledi pri dietetiku sledijo 1., 3. in 12. mesec po operaciji oz. vedno, ko bolnik ne zmore

oblikovati ustreznega jedilnika za čas po posegu (16).

Obravnavati pri dietetiku in nutricionistu je nujen del obravnave bolnikov, pri katerih v pooperativnem sledenju zaznamo precejšnjo pričakovano izgubo prekomerne telesne mase ali pridobivanje teže (16).

Psiholog in specialist za kognitivno-vedensko terapijo

Med temeljnimi obravnavami pred posegom MBK je diagnostika vedenjskih, prehranskih in morebitnih psihiatričnih obolenj (npr. depresija, anksioznost). Pomen obravnave je kognitivno-vedenska intervencija in ocena sposobnosti ter motivacije bolnika za nujno spremembo življenjskega sloga. Na podlagi ocene bolniku prilagodimo načrt zdravljenja in se prilagodimo njegovim specifičnim potrebam (15).

Naloga psihologa je predvsem presoditi, ali bolnika pri spremembi življenjskega sloga in znižanju telesne teže ovira katero od psiholoških stanj, in nuditi pomoč pri obvladovanju tega stanja. S kognitivno-vedensko terapijo bolnik lažje razume, kako sprememba življenjskega sloga pomaga pri izboljšanju njegove kakovosti življenja in obvladovanju debelosti pridruženih bolezni ter mu pomaga spremeniti vedenje v smeri znižanja telesne teže ter njenem ohranjanju (15).

Fiziater, kineziolog

Pred kirurškim posegom je priporočena vadba, namenjena fizični in presnovni pripravi na hitro izgubo telesne teže, ki jo sprožimo s posegom MBK. Dokazane so koristi konstantne vadbe zmerne intenzitete (angl. *moderate intensity continous training*, MICT) in visoko intenzivnega intervalnega treninga (angl. *high intensity interval training*, HIIT), vendar je treba vadbo individualno prilagoditi glede na pridružene bolezni in tveganje za poškodbe, ki je sorazmerno veliko. Izjemno pomembna je prilagoditev intenzivnosti vadbe (15).

Bolezni ustne votline in debelost

Periodontitis se pri osebah z debelostjo pojavlja neodvisno od presnovnega sindroma (angl. *metabolic syndrome*, MetS). Pri višjih ITM je povezava med MetS in parodontitisom nepovezana zaradi prevladujočega vpliva spremenljivk, povezanih z debelostjo, ki zmanjšujejo učinek drugih sistemskih dejavnikov. Z debelostjo je povezanih tudi več bolezni ustne votline, vključno s parodontitisom, izgubo zob, kserostomijo, zobno erozijo in zobnim kariesom. Periodontitis je vnetna bolezen, ki zajema obzobna tkiva in alveolarno kost, ki jo povzročata disbioza ustne mikrobiote in imunski odziv gostitelja. Periodontitis vpliva na ustno funkcijo in estetiko, kar vpliva na posameznikovo kakovost življenja in počutje. Bolezni obzobnih tkiv so povezane z motnjami hranjenja, poleg tega pa se lahko prehodno poslabšajo zaradi svetovanega prehranskega režima pred posegom MBK in po njem. Ocena stanja obzobnih tkiv in ustrezni ukrepi preprečujejo poslabšanje vnetja, izgubo zob ter lahko preprečijo novo nastale neustrezne prehranske vzorce, ki bi lahko bili posledica napredovale parodontalne bolezni (17).

V splošnem diagnoza peridontalne bolezni temelji na klasifikaciji parodontalnih in periimplantarnih bolezni in stanj, kjer stopnja I periodontitisa pomeni prisotnost interdentalne izgube pripetja, izgubo dlesnina prirastišča (angl. *clinical attachment loss*, CAL) 1–2 mm na mestu največje izgube, globino parodontalnega žepa, globino sondiranja (angl. *probing depth*, PD) 3–4 mm, radiografsko izgubo kosti, ki prizadene vratno tretjino korenin, in brez izgube zoba zaradi periodontitisa. Stopnja II pomeni izgubo interdentalnega CAL 3–4 mm, PD 4–5 mm, radiografsko izgubo kosti, ki prizadene vratno tretjino korenin, in brez izgube zoba zaradi periodontitisa. Stopnja III je opredeljena s prisotnostjo izgube interdentalnega CAL ≥ 5 mm, PD > 5 mm, radiografsko izgubo kosti, s prizadetostjo

srednje tretjine korenin, in ≤ 4 izgubljeni zobje zaradi parodontitisa. Stopnja IV je opredeljena s prisotnostjo izgube interdentalnega CAL ≥ 5 mm, PD > 5 mm, radiografsko izgubo kosti, ki prizadene srednjo tretjino ali več korenin, in > 4 izgubljeni zobje zaradi parodontitisa in hkrati odsotnost 10 ali več okluzijskih parov zob (17).

Medikamentozno zdravljenje

Zdravljenje z zdravili je trenutno indicirano za bolnike z ITM več ali enako 30 kg/m^2 ali več ali enako 27 kg/m^2 , če ima bolnik debelosti pridružene bolezni (15). Poteka vedno v kombinaciji s spremembo življenjskega sloga (12). Z medikamentoznim zdravljenjem prehodno dosežemo sprejemljivo znižanje telesne teže, vendar je opustitev jemanja zdravila povezana s ponovnim pridobivanjem teže (15).

Bolniku v predoperativnem obdobju predpišemo zdravljenje z zdravili za omejevanje teže (angl. *incretin-based obesity management medication*, OMMs) z namenom znižanja dejavnikov za zaplete srčno-žilnih bolezni in s tem povezane medoperativne in kratkotrajne pooperativne zaplete (15).

Bolniku predpišemo po posegu MBK, kadar v pooperacijskem sledenju ugotovimo nezadosten odziv na poseg MBK z namenom doseganja terapevtskega cilja, to je izboljšanja z debelostjo pridruženih bolezni in zmanjšanja dejavnikov tveganja za zaplete debelosti (13, 16).

Bolniku z nezadostno izgubo teže po posegu MBK lahko svetujemo drug poseg MBK ali endoskopski poseg, vendar trenutno ni na razpolago orodij, ki bi napovedovala učinek drugega kirurškega ali endoskopskega posega (13, 16).

Bolniku, ki prične pridobivati težo več let po obdobju dobrega rezultata zdravljenja, s posegi MBK predpišemo OMMs. Izbira in odmerki OMMs temeljita predvsem na novejših glukagonu podobnemu peptidu 1 receptorskih agonistih (angl. *glukagon-like peptide-1 receptor agonist*, GLP-1RA), za kate-

re literatura navaja zadostne rezultate, trenutno predvsem s semaglutidom, vendar je rezultat zdravljenja povezan z individualnimi lastnostmi bolnika. Boljše rezultate beležijo s tirzepatidom, s katerim dosega jo tudi do 20-% izgubo teže. Opuščanje zdravila ima za posledico pridobivanje teže (13, 15, 16).

Uvajanje OMMs pri teh bolnikih obravnavamo kot obliko adjuvantnega zdravljenja debelosti po posegu MBK, ki bo glede na obstoječe dokaze verjetno moralo biti vseživljenjsko (13).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Kirurški način hujšanja je edini način, ki omogoča dolgotrajno zmanjšanje telesne mase in izboljšanje pridruženih boleznih (15, 19). S posegi MBK spremenimo anatomske značilnosti prebavne cevi, s posledičnimi prilagoditvenimi mehanizmi pa dosežemo izboljšanje presnovnih in drugih pridruženih boleznih (SB2, dislipidemije, OSA, sindroma policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) idr.) in zmanjšanje prekomerne telesne mase. Posegi so priporočeni za bolnike z ITM 35 kg/m^2 , ITM 35 kg/m^2 ob prisotnih debelosti pridruženih boleznih ter za bolnike s SB2 in neurejeno hiperglikemijo z ITM več ali enako 30 kg/m^2 (9, 19). Pri osebah z ITM nad 60 kg/m^2 se lahko odločimo za stopenjske posege MBK, s katerimi zmanjšamo tveganje za zaplete. Pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete pridruženih boleznih pred posegom MBK lahko predpišemo OMMs; dokazani so pozitivni učinki predoperativnega zmanjševanja prekomerne telesne mase na incidenco intraoperativnih zapletov, ponovnih sprejemov v bolnišnico v zgodnjem pooperativnem obdobju in srčno-žilnih zapletov v pooperativnem obdobju (19). Vztrajanje na predoperativni izgubi prekomerne telesne mase je ob današnjem poznavanju debelosti kot kronične bolezni diskriminatorno.

Posegi MBK so učinkoviti zgolj, kadar bolnika zdravimo s kombinacijo kirurškega posega in korenite spremembe življenjskega sloga, za kar je potrebna multidisciplinarna obravnava bolnika (12).

V obravnavo se vključijo osebni zdravnik, kirurg, anesteziolog, kardiolog, endokrinolog, pulmolog, psiholog ali psihiater, dietetik, socialni delavec ter medicinske sestre na oddelku. Indikacije za kirurško zdravljenje debelosti se z boljšim poznavanjem debelosti in njej pridruženih boleznih spreminjajo (20). Strokovna združenja (IFSO, ASMBS, EASO, AGA in APP) so nova priporočila objavila v letu 2022 in 2023 (13, 14).

Predoperativna priprava

Posege MBK se izvaja izključno laparoskopsko. Na izbiro kirurške tehnike vplivajo dejavniki, kot so starost, telesna teža, ocena splošnega zdravstvenega stanja, prisotnost pridruženih boleznih in ostali dejavniki tveganja, sposobnosti razumevanja posega in pomembnosti pooperativnega sledenja in nadomeščanja z ustreznimi formulami in nekateri socioekonomski dejavniki (19). Kirurg mora za izvajanje posegov imeti potrebne tehnične izkušnje, poznavanje in izvajanje endoskopskih posebnosti, endoskopskih intervencij pri zapletih posegov MBK in hkrati znanja s področij presnove, prehrane in telesne vadbe (20).

Kirurške tehnike

Kirurški posegi so v osnovi omejitveni (primarno zmanjšajo volumen želodca), malabsorpcijski (povzročijo iatrogeno malabsorpcijo) ter kombinirani omejitveno-malabsorpcijski (potekata oba mehanizma hkrati). Najpogostejši omejitveni so vzdolžna resekcija želodca (VRŽ), najpogostejši primarni malabsorpcijski poseg je rokavasto ilealni obvod (angl. *sleeve-duodeno-ileal-by-pass*, SADI), kombinacije sleeve+ (angl. *sleeve-ileal-by-pass*, SASI) najinvasivnejši pa je bilio-pankreatični obvod (angl. *bileopancreatic*

diversion, BDP). Postopek sleeve+ pomeni standardno vzdolžno resekcijo želodca, kombinirano z dodatnimi posegi, kot so ilealna interpozicija in nekatere druge, redkejše tehnike, ki nimajo zadostnega dokaza za rutinsko izvedbo v klinični praksi. BPD-DS je kirurška tehnika, ki se redko uporablja in temelji na duodenalnem preklopu, VRŽ (duodeno-jejunoanastomoza in jejuno-ileoanastomoza, skupni krak, ki je dolg več kot 50 cm) ali rezervoar oblikujemo po tehniki Roux, ki pa je primarno večji. Gre za primarno malabsorpcijsko tehniko, ki je namenjena zdravljenju hujših presnovnih zapletov debelosti in ima značilnosti malabsorpcije s kliničnimi posledicami: hipalbuminemija, steatoreja in hipovitaminoze. Najpogosteje izvajana kombinirana posega sta *Roux-en-Y* želodčni obvod in obvod z eno anastomozo (angl. *one anastomosis gastric bypass*, OAGB), ki sta kombinacija omejitve in malabsorpcije. Omogočata ozdravitev in/ali pomembno izboljšanje debelosti pridruženih bolezni, kar je odziv prebavne cevi na kirurški preustroj oziroma sproženje prilagoditvenih mehanizmov, zato govorimo o presnovni kirurgiji. Glavna procesa, ki potekata v ozadju, sta intestinalna prilagoditev in enteroplastičnost (19, 21). Ob upoštevanju priporočil za standardno izključitev sta tehniki varni.

Pooperativno spremljanje in zdravljenje z nadomestnimi formulami

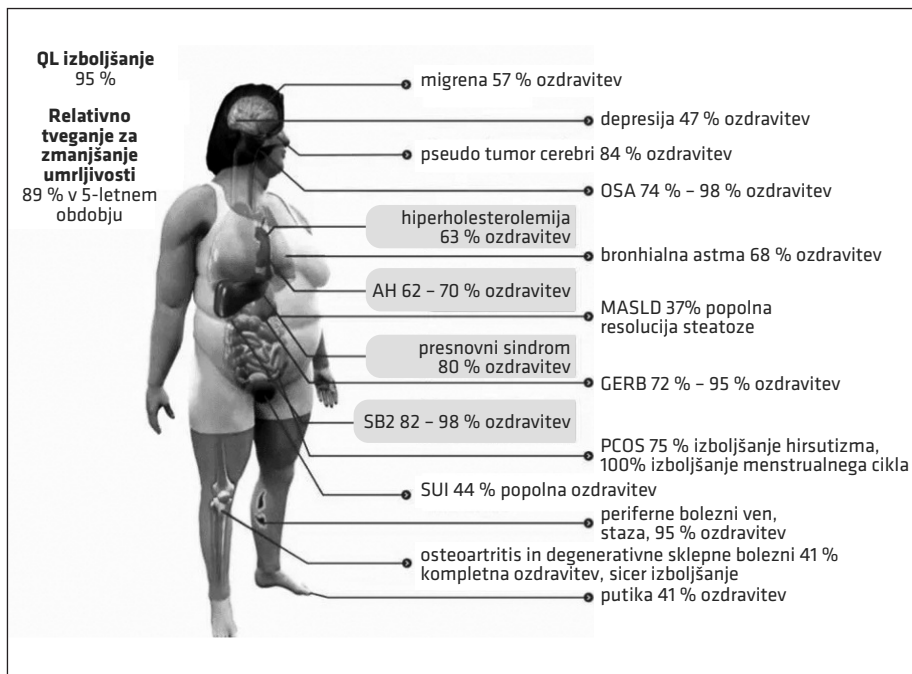
Kirurška tehnika določa tudi pooperativne ukrepe v zdravljenju z nadomestnimi formulami, laboratorijsko sledenje in specialistično obravnavo (15). Pomembno je dolgoročno spremljanje, ki vpliva na ohranjanje zmanjšane telesne mase (12). Uspeh zdravljenja je odvisen od obsega sproženih prilagoditvenih mehanizmov in bolnikovega sodelovanja. Po koncu začetnih kontrolnih pregledov pri kirurgu lahko dolgoročno spremljanje prevzame družinski zdravnik, metabolni in kirurški zapleti pa potrebujejo

specializirano in multidisciplinarno obravnavo. Bolnikovo sodelovanje na obravnavo pomembno izboljšamo z vključevanjem socialnega okolja v bolnikovo obravnavo ter nekaterimi družinskimi in partnerskimi ukrepi (20). Najpogostejša razloga metaboličnih zapletov sta iatrogena malabsorpcija in hormonske spremembe. Po obvodu najpogosteje beležimo postgastrektomijski sindrom in sideropenično anemijo, pojavljajo pa se tudi hipoproteinemija, pomanjkanje vitamina B12 ter pomanjkanje nekaterih drugih mikrohranil. Temelj preprečevanja zapletov sta redno spremljanje in ustrezno nadomeščanje vitaminov, mineralov ter drugih hranil z nadomestnimi formulami (20).

Seveda sta po posegu možna tudi nezadostna izguba ali pa ponovno pridobivanje telesne teže. Vzroki so lahko tako bolnikovi ali vezani na kirurški poseg. S strani bolnika gre največkrat za neupoštevanje prehranskih priporočil, napačno izbiro obrokov, vedenjske ali metabolične motnje (20).

Pozni tehnični zapleti kirurških tehnik MBK, ki vplivajo na rezultate zdravljenja, so razširitev anastomoze in rezervoarja, oblikovanje fistule in drugi. Treba je opraviti RTG-pasažo zgornje prebavne cevi in endoskopijo. Z endoskopskimi tehnikami danes lahko zožimo anastomozo in zmanjšamo rezervoar, zdravimo zaplete, vezane na refluks želodčne vsebine v distalni požiralnik, ahalazijo, obravnavamo fistule in izvajamo druge specifične endoskopske tehnike in posege. Učinkovitost posegov lahko dopolnimo z OMMs. V primeru drugih, specifičnih okoliščin je bolnik kandidat za revizijske posege MBK (20).

Bariatrični poseg dokazano izboljša splošno kakovost življenja bolnika, njegovo samozavest, zadovoljstvo s svojim telesom in s samim seboj, pri moških izboljša tudi erektilno disfunkcijo, pri ženskah plodnost, pri obeh spolih pa splošno spolno funkcijo in zadovoljstvo s spolnostjo (22–28). To so pomembni dejavniki, saj je eden od ciljev kirurškega zdravljenja debelosti,



Slika 3. Učinki metabolično bariatrične kirurgije (MBK) na debelosti pridružene bolezni (29). QL – kakovost življenja (angl. *quality of life*), OSA – obstruktivna spalna apnea (angl. *obstructive sleep apnea*), AH – arterijska hipertenzija, MASLD – s presnovno motnjo povezana maščobna jetrna bolezen (angl. *metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*), PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), SUI – stresna urinska inkontinenca (angl. *stress urinary incontinence*)

poleg znižanja telesne teže, obvladovanja pridruženih bolezni ter preprečevanja zapletov tudi dolgoročno izboljšanje kakovosti življenja (slika 3) (28).

PREOBLIKOVANJE TELESIA PO MASIVNEM HUIŠANJU

Približno 96 % bolnikov, ki s pomočjo nekirurških ali kirurških načinov hujšanja izgubi velik delež prekomerne telesne mase, ima funkcionalne in estetske težave z odvečno kožo, ki se nabira na različnih delih telesa (30). Bolniki trpijo s trdovratnimi in ponavljajočimi se medgubnimi kroničnimi vnetji, koža jih ovira tako pri dnevni (hoja, odvajanje vode in blata) kot tudi športnih aktivnostih in predstavlja veliko funkcionalno težavo, ki vpliva na kakovost življenja, bolnikovo samopodobo in nezadovoljstvo

s svojim telesom (31, 32). Med funkcionalne motnje prištevamo tudi težave spolne funkcije zaradi ptoze *mons pubis* pri ženskah in moških, kožni predpasnik pri obeh spolih pa funkcionalno onemogoča različne spolne prakse (31). Odvečna koža se največkrat nabira okrog trebuha, lateralnega in medialnega dela stegen, na zadnjici, hrbtu, dojkah, nadlahteh, prav tako nastopi povešenost obraznih tkiv in posledično postaran videz (32). Odvečna koža je ovira za normalno delo v nekaterih izpostavljenih poklicih (30).

Predoperativna priprava

Pred posegom je nujen pogovor z bolnikom o načinu hujšanja, saj je ta lahko samostojen ali kirurški, razlika pa je zelo pomembna tudi z vidika telesne sestave in pričakovanih

zapletov v zvezi z načrtovanimi kirurškimi posegi (33). Obvezno dokumentiramo predoperativni ITM in preverimo anamnezo hujšanja, kdaj je nastopila stagnacija teže in koliko časa traja (34). Pomembni so podatki o pooperativnih metaboličnih ali kirurških zapletih in na kakšen način so bili razrešeni (33). Pri nas veljavni pogoji za preoblikovanje telesa po masivnem hujšanju so izguba (prekomerne) teže za 60 kg ali več in/ali ITM pod 25–26 kg/m², stabilna telesna teža vsaj 12 mesecev, posledice hujšanja morajo predstavljati velik funkcionalni in ne le estetski problem na več predelih telesa (34). V nekaterih centrih po svetu se za preoblikovanje telesa odločijo tudi pri višji vrednosti ITM, kar utemeljujejo s tem, da bolnike pomembno omejuje ogromna količina odvečne kože in zato ne morejo doseči ustreznega znižanja prekomerne telesne teže (35). Meja 26 kg/m² se pripo-roča na podlagi raziskav, v katerih so raziskovalci zaznali, da imajo ti bolniki po preoblikovanju telesa najboljši izid zdravljenja (36). Prenizek ITM (pod 20 kg/m²) je znak podhranjenosti, ki jo je pred posegom treba zdraviti (33).

Bolnikom je treba svetovati, da prenehajo s kajenjem vsaj šest tednov pred posegom zaradi znanega negativnega vpliva kajenja na prekrvljenost in celjenje ran (33). Za potrebe načrtovanja posega predoperativno ocenimo količino maščevja, vertikalno in horizontalno razporeditev viseče kože, njeno kakovost, prisotnost intertriginoznih vnetij, izmerimo delež visceralnega maščevja in povešenost *mons pubis* (32). Pregledamo laboratorijske izvide, v biokemičnih izvidih smo pozorni na raven serumskih beljakovin, albumina in njegovih podenot, in ocenimo tveganje za zaplete (33). Pred posegom je bolnik deležen multidisciplinarne obravnave, nujne so korekcije v primeru odstopanja od normalne ravni ionov ter mikroelementov, prav tako je nujna korekcija anemije. Obvezen je anamnestični podatek o nadomeščanju mineralov,

vitaminov in elementov v sledovih, ki so določeni z vrsto kirurškega posega (37). Pri bolniku je pred posegom potrebno prehransko presejanje, kamor prištevamo tudi redno sledenje s strani endokrinologa po smernicah, ki so določene za posamezno vrsto posega MBK, in morebitne korekcije pomanjkanja hranil, da se izognemo zapletom po operaciji (14).

Rekonstrukcijski posegi

Najpogostejši funkcionalni rekonstrukcijski posegi so obodne abdominoplastike oz. krožne pasaste lipektomije (34). Zaporedje posegov je odvisno od stanja kože, razporeditve odvečne kože, pridruženih bolezni, bolnikovih želja, odločitve konzilija za bolnike po masivnem hujšanju ter kirurgovih izkušenj in preferenc (35).

Po priporočilih bolnik šest tednov po posegu nosi kompresijsko oblačilo (38). Po posegu se pojavijo seromi, ki lahko dosežejo tudi do 20–30 % volumna odstranjene maščobe (38). Da se izognemo nabiranju tekočine, nameščamo aktivne drene in kompresijsko oblačilo, ki zmanjša mrtvi prostor, kjer bi se potencialno lahko nabirala tekočina, prav tako pa s kompresijo omogočimo boljšo drenažo tkiv trebušne stene (38). Seromi so najpogostejši pooperativni zaplet in se pojavljajo v incidenci 1–38 % (38). Kompresija in podpora trebušnih mišic omogoča tudi zmanjšanje pooperativne bolečine in nelagodja, hkrati pa mehanska podpora trebušnim mišicam omogoča funkcionalnejše dihanje, boljšo pooperativno držo in stabilnost kirurške rane oz. manjše razmikanje robov rane, kar pripomore k ustreznemu in lepšemu celjenju pooperativne kirurške rane (38). Kompresijsko oblačilo namestimo takoj po koncu operacije v operacijski dvorani, prekrivati pa mora cel trup ali vsaj predel trebuha (38).

V literaturi je opisana višja incidenca pooperacijskih zapletov pri bolnikih, ki masivno shujšajo s pomočjo posegov MBK, kar je deloma pripisati neupoštevanju

priporočil za nadomeščanje vitaminov, mineralov, enolični prehrani zaradi neupoštevanja prehranskih priporočil in večji izgubi puste mišične mase zaradi nenadzorovanih učinkov MBK (39). Pri bolnikih po masivnem hujšanju se spremenita tudi sistemska in črevesna mikrobiota, ki vplivata tako na celjenje ran, prehransko stanje, incidenco celokupnih zapletov, kakovost kože in hormonsko neravnovesje (40).

Pomen

Rekonstrukcijski posegi poleg funkcionalnega in estetskega učinka dokazano dolgoročno izboljšajo bolnikovo kakovost življenja, samopodobo, fizično in spolno aktivnost (36–44). Preoblikovanje telesa po masivnem hujšanju prav tako dokazano vpliva na uspešnejše vzdrževanje znižane telesne mase po posegu MBK in izboljšanje oz. ozdravitev debelosti pridruženih bolezni (45–47).

Izid posega, tveganja in zapleti

Na izid zdravljenja s posegi MBK in rekonstrukcijske kirurgije ter zaplete vpliva več dejavnikov (26). Med najpomembnejše dejavnike, ki vplivajo na izid zdravljenja in kakovost življenja, prištevamo kakovost predoperativne priprave, informiranost in pričakovanje bolnika v zvezi s posegom MBK in funkcionalne rekonstrukcije, bolnikovo zdravstveno pismenost in dojemljivost, multidisciplinarno obravnavo, izbiro kirurške tehnike, pravočasno izvedenost operacije, specializiranost in certificiranost zdravstvene ustanove za izvedbo MBK, psihološko spremljanje in podporo po posegu, psihološke značilnosti bolnika, število ambulantnih kontrolnih posegov po operaciji, pripravo na poseg funkcionalne rekonstrukcije, prehransko zdravljenje, telesna aktivnost, starost, spol, predoperativno vrednost ITM in socioekonomski status (48, 49, 51–54, 56–60, 62).

Pri bolniku ocenimo navedene dejavnike že pred samo operacijo in se z njih-

vo pomočjo odločamo o vrsti in zaporedju rekonstrukcijskih posegov. Rekonstrukcijski posegi so tehnično zahtevni; kljub temu da bolnik izpolnjuje pogoje za načrtovani poseg, nekateri bolniki zaradi komorbidnosti ali drugih medicinskih okoliščin niso kandidati za poseg preoblikovanja (26).

Delež zapletov po posegu telesnega preoblikovanja je 31,5%. Na vseh predelih telesa je med zapleti najpogostejši serom (incidenca 12,7–13,9%), redkejši so dehiscenca oz. razprtje kirurške rane (9,8%), okužba kirurške rane (4%), hematoma (2,9–3,4%), nekroza kože (0,3%) in drugi. Incidenca zapletov se poveča, če je predoperativna vrednost ITM večja od 30 kg/m² in če je odstranjena večja masa odvečnega tkiva. Večina zapletov se razreši spontano ali z nekirurškimi ukrepi, kot so ambulantna serijska aspiracija seroma, nameščanje in redna menjava oblog pri dehiscenci, čiščenje rane in po potrebi uvedba antibiotika pri okužbi kirurške rane. Hematome, ki nastanejo v zgodnjem pooperativnem obdobju, večinoma rešujemo z operativno eksploracijo in dreniranjem, kar pomeni da razpremo kirurško rano, poiščemo in zaustavimo izvor krvavitve ter evakuiramo hematoma, nato pa rano po plasteh zapremo nazaj (62).

Primerjava smernic za preoblikovanje telesa po masivnem hujšanju doma in po svetu

Preoblikovanje telesa po masivnem hujšanju je eno izmed področij medicine, kjer se strokovna priporočila, predvsem pa kritost s strani javnega zdravstvenega zavarovanja, zelo razlikujejo. Lo Toro in sodelavci v članku povzemajo smernice za kritje posegov v 20 državah Evrope v luči opažanega naraščanja deleža bolnikov v Evropi, ki takšno zdravljenje nujno potrebujejo za povrnitev fizičnega in duševnega zdravja. V nobeni od evropskih držav kritje ni predvideno za zgolj estetske posege, med drugimi pa le Latvija ne predvideva kritja

posegov preoblikovanja telesa, tudi ko gre za jasne funkcionalne težave. Večina držav predvideva stabilno težo vsaj 6–12 mesecev. Drugo najpogostejše merilo je ITM, kjer prihaja do velikih razlik med državami. V nekaterih državah so bolniki kandidati za operacijo že pri višjem ITM, in sicer pod 35 kg/m^2 , drugod pri nižjem ITM, in sicer pod 27 kg/m^2 . Dodatno je v Belgiji in Luksemburgu zahtevana izguba vsaj 20 % celotne telesne teže (TBWL%), hkrati pa morajo bolniki v Luksemburgu in Estoniji biti stari vsaj 18 let. Samo v Sloveniji in na Finskem so kandidati za operacijo poleg bolnikov po bariatričnem posegu tudi bolniki, ki so telesno težo izgubili s spremembo življenjskega sloga in medikamentozno. V nekaterih državah razloge in upravičenost do kritja presojajo zgolj operaterji, v nekaterih pa odločitev prevzamejo predstavniki s strani javnega zavarovanja. V Sloveniji to vlogo opravlja konzilij plastične in rekonstruktivne kirurgije, namenjen osebam po masivni izgubi telesne teže. Glede na podatke iz literature lahko sklepamo, da ima Slovenija v primerjavi z drugimi evropskimi državami stroge pogoje za dostopnost do posega, saj je zahtevan ITM zelo nizek, obdobje stabilne teže najdaljše v Evropi, prav tako pa bolnik do operacije potrebuje daljši čas, saj mora poleg operaterja indikacijo in upravičenost presoditi tudi post-

bariatrični konzilij. Varnost posegov je sicer zaradi strožjih meril večja, zapletov je manj, je pa do posegov v primerjavi z drugimi evropskimi državami upravičenih manj bolnikov (63).

ZAKLJUČEK

Število bolnikov z debelostjo po svetu in v Sloveniji vztrajno narašča, prav tako tudi poznavanje bolezni v luči kronične nalezljive bolezni. Glede na zdravstvene pokazatelje v prihodnjem desetletju ne pričakujemo upada trendov debelosti tako v odrasli kot tudi ne v pediatrični in adolescentni populaciji. S posegi MBK dosežemo masivno izgubo prekomerne telesne mase in izboljšanje debelosti pridruženih bolezni. Glede na naravo bolezni je pri deležu bolnikov po posegu MBK nujno dolgoročno, dodatno zdravljenje z OMMs. Bolnikom po masivni izgubi prekomerne telesne mase je v največji možni meri treba nuditi tudi ustrezno kakovost življenja, to pomeni ustrezne posege telesnega preoblikovanja z namenom izboljšanja telesne zmogljivosti, funkcionalnosti, samopodobe, zaposljivosti, seksualnega življenja in izboljšanja socioekonomskih možnosti. Tako poseg MBK kot tudi poseg telesnega preoblikovanja zahtevata multidisciplinarno obravnavo, ki temelji na smernicah in priporočilih strokovnih združenj.

LITERATURA

1. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45 (4): 571–9. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The Epidemiology of Obesity. *Metabolism.* 2019; 92: 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
3. Global Obesity Observatory: Obesity Atlas 2024 [internet]. London: World Obesity Federation; [citirano 2024 Dec 31]. Dosegljivo na: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>
4. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag Care.* 2016; 22 (7 Suppl): s176–85.
5. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2020; 20 (4): e109–e13. doi: 10.7861/clinmed.2020-0239
6. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr.* 2019; 33 (2): 72–89. doi: 10.1007/s40211-019-0302-9
7. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017; 107 (4): 848–59. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.115
8. Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, et al. Obesity and asthma: Key clinical questions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019; 29 (4): 262–71. doi: 10.18176/jiaci.0316
9. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies – EASO can lead the way. *Obes Facts.* 2017; 10 (5): 483–92. doi: 10.1159/000480525
10. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016; 118 (11): 1752–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
11. Salaün H, Thariat J, Vignot M, et al. Obesity and cancer. *Bull cancer.* 2017; 104 (1): 30–41. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.012
12. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, et al. Management of overweight and obesity in primary care – A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019; 20 (9): 121830. doi: 10.1111/obr.12889
13. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology.* 2022; 163 (5): 1198–225. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.045
14. Tully L, Arthurs N, Wyse C, et al. Guidelines for treating child and adolescent obesity: A systematic review. *Front Nutr.* 2022; 9: 902865. doi: 10.3389/fnut.2022.902865
15. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015; 8 (6): 402–424. doi: 10.1159/000442721
16. Tabesh MR, Eghtesadi M, Abolhasani M, et al. Nutrition, physical activity, and prescription of supplements in pre- and post-bariatric surgery patients: An updated comprehensive practical guideline. *Obes Surg.* 2023; 33 (8): 2557–72. doi: 10.1007/s11695-023-06703-2
17. Nilsen A, Thorsnes A, Lie SA, et al. Periodontitis in obese adults with and without metabolic syndrome: A cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2023; 23 (1): 439. doi: 10.1186/s12903-023-03133-5
18. Čolak D, Cmok Kučić A, Pintar T, et al. Periodontal and systemic health of morbidly obese patients eligible for bariatric surgery: A cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2022; 22 (1): 174. doi: 10.1186/s12903-022-02207-0
19. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdr Vestn* [internet]. 2013 [citirano 2025 Jan 3]; 82 (7/8): 474–86. Dosegljivo na: <http://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/666>
20. Genser L, Barrat C. Long term outcomes after bariatric and metabolic surgery. *Presse Med.* 2018; 47 (5): 471–9. doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.003
21. Idris I, Awad S, Nimeri A, et al. *Handbook of metabolic and bariatric surgery.* Hoboken: John Wiley & Sons Ltd.; 2023.
22. Wallwork A, Tremblay L, Chi M, et al. Exploring partners' experiences in living with patients who undergo bariatric surgery. *Obes Surg.* 2017; 27 (8): 1973–81. doi: 10.1007/s11695-017-2594-9
23. Cherick F, Te V, Anty R, et al. Bariatric surgery significantly improves the quality of sexual life and self-esteem in morbidly obese women. *Obes Surg.* 2019; 29 (5): 1576–82. doi: 10.1007/s11695-019-03733-7
24. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, et al. What is the impact of bariatric surgery on erectile function? A systematic review and meta-analysis. *Sex Med Rev.* 2017; 5 (3): 393402. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.03.008
25. Janik MR, Rogula T, Bielecka I, et al. Quality of life and bariatric surgery: Cross-sectional study and analysis of factors influencing outcome. *Obes Surg.* 2016; 26 (12): 2849–55. doi: 10.1007/s11695-016-2220-2

26. Öncel HF, Salar R, Özbay E, et al. Changes in the sexual functions of male patients and their partners after obesity surgery. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13873. doi: 10.1111/and.13873.
27. Treacy PJ, Mazoyer C, Falagarío U, et al. Sexual activity after bariatric surgery: A prospective monocentric study using the PISQ-IR questionnaire. *J Sex Med*. 2019; 16 (12): 1930–7. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.09.004
28. Askari A, Dai N, Taylor C, et al. Long-term outcomes and quality of life at more than 10 years after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass using bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg*. 2020; 30 (10): 3968–73. doi: 10.1007/s11695-020-04765-0
29. Sage Bariatric Institute: Disease Resolution Statistics After Surgery [internet]. 2023 [citirano 2024 Apr 27]. Dostopno na: <https://www.sagebariatric.com/why-we-love-our-job/disease-resolution-statistics-after-surgery/>
30. Gilmartin J, Bath-Hextall F, Maclean J, et al. Quality of life among adults following bariatric and body contouring surgery: A systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2016; 14 (11): 240–70. doi: 10.11124/JBISRIR-2016-003182
31. Song P, Patel NB, Gunther S, et al. Body image & quality of life: Changes with gastric bypass and body contouring. *Ann Plast Surg*. 2016; 76 Suppl 3 (Suppl 3): S216–21. doi: 10.1097/SAP.0000000000000788
32. Bykowski MR, Rubin JP, Gusenoff JA. The impact of abdominal contouring with monsplasty on sexual function and urogenital distress in women following massive weight loss. *Aesthet Surg J*. 2017; 37 (1): 63–70. doi: 10.1093/asj/sjw144
33. Almutairi K, Gusenoff JA, Rubin JP. Body contouring. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137 (3): 586e–602e. doi: 10.1097/PRS.00000000000002140
34. Metabolična kirurgija UKC Ljubljana: Plastični poseg [internet]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2021 [citirano 2025 Jan 5]. Dosegljivo na: <http://metabolicka-kirurgija.si/plasticni-poseg/>
35. Carloni R, De Runz A, Chaput B, et al. Circumferential contouring of the lower trunk: Indications, operative techniques, and outcomes-A systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2016; 40 (5): 652–68. doi: 10.1007/s00266-016-0660-7
36. Modarressi A, Meia Rüegg E, Bezzola T, et al. Circular abdominoplasty after massive weight loss: Is it a risky procedure?. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69 (11): 1497–505. doi: 10.1016/j.bjps.2016.05.015
37. Cai A, Maringa L, Hauck T, et al. Body contouring surgery improves physical activity in patients after massive weight loss-A retrospective study. *Obes Surg*. 2020; 30 (1): 146–53. doi: 10.1007/s11695-019-04145-3
38. Arkoubi AY. Effect of compression garments on post-abdominoplasty outcomes: A systematic review of the current evidence. *JPRAS Open*. 2024; 41: 128–37. doi: 10.1016/j.jp.ra.2024.05.014
39. Yang Y, Huang J, Zeng A, et al. The role of the skin microbiome in wound healing. *Burns Trauma*. 2024; 12: tkad059. doi: 10.1093/burnst/tkad059
40. Haykal D, Cartier H, Dréno B. Dermatological health in the light of skin microbiome Evolution. *J Cosmet Dermatol*. 2024; 23 (12): 3836–46. doi: 10.1111/jocd.16557
41. Montpellier VM, Antoniou EE, Mulkens S, et al. Body contouring surgery after massive weight loss: Excess skin, body satisfaction, and qualification for reimbursement in a Dutch post-bariatric surgery population. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143 (5): 1353–60. doi: 10.1097/PRS.00000000000005525
42. Paul MA, Popychał J, Knakiewicz M, et al. The long-term effect of body contouring procedures on the quality of life in morbidly obese patients after bariatric surgery. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0229138. doi: 10.1371/journal.pone.0229138
43. Toma T, Harling L, Athanasios T, et al. Does body contouring after bariatric weight loss enhance quality of life? A systematic review of QOL studies. *Obes Surg*. 2018; 28 (10): 3333–41. doi: 10.1007/s11695-018-3323-8
44. Vierhapper MF, Pittermann A, Hacker S, et al. Patient satisfaction, body image, and quality of life after lower body lift: A prospective pre- and postoperative long-term survey. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13 (5): 882–7. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.010
45. Stofman GM, Neavin TS, Ramineni PM, et al. Better sex from the knife? An intimate look at the effects of cosmetic surgery on sexual practices. *Aesthet Surg J*. 2006; 26 (1): 12–7. doi: 10.1016/j.asj.2005.11.002
46. ElAbd R, Samargandi OA, AlChanim K, et al. Body contouring surgery improves weight loss after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2021; 45 (3): 1064–75. doi: 10.1007/s00266-020-02016-2
47. Smith OJ, Hachach-Haram N, Greenfield M, et al. Body contouring surgery and the maintenance of weight-loss following Roux-En-Y gastric bypass: A retrospective study. *Aesthet Surg J*. 2018; 38 (2): 176–82. doi: 10.1093/asj/sjx170

48. de Vries CEE, Kalff MC, van Praag EM, et al. The influence of body contouring surgery on weight control and comorbidities in patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020; 30 (3): 924–30. doi: 10.1007/s11695-019-04298-1
49. Sharman M, Hensher M, Wilkinson S, et al. What are the support experiences and needs of patients who have received bariatric surgery? *Health Expect.* 2017; 20 (1): 35–46. doi: 10.1111/hex.12423
50. Gaudrat B, Florent V, Andrieux S, et al. "I want to lose weight and it has to be fair": Predictors of satisfaction after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2021; 31 (2): 763–72. doi: 10.1007/s11695-020-05069-z
51. Miller-Matero LR, Hecht L, Patel S, et al. The influence of health literacy and health numeracy on weight loss outcomes following bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2021; 17 (2): 384–9. doi: 10.1016/j.soard.2020.09.021
52. de Oliveira Lima MD, da Silva TPR, de Menezes MC, et al. Environmental and individual factors associated with quality of life of adults who underwent bariatric surgery: A cohort study. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18 (1): 87. doi: 10.1186/s12955-020-01331-1
53. Calvo B, Gracia JA, Bielsa MA, et al. Metabolic effects and outcomes of sleeve gastrectomy and gastric bypass: A cohort study. *Surg Endosc.* 2020; 34 (12): 5550–7. doi: 10.1007/s00464-019-07355-z
54. Nickel F, de la Garza JR, Werthmann FS, et al. Predictors of risk and success of obesity surgery. *Obes Facts.* 2019; 12 (4): 427–39. doi: 10.1159/000496939.
55. Stroh C, Köckerling F, Lange V, et al. Does certification as bariatric surgery center and volume influence the outcome in RYGB-data analysis of german bariatric surgery registry. *Obes Surg.* 2017; 27 (2): 445–53. doi: 10.1007/s11695-016-2340-8
56. Cornejo-Pareja I, Molina-Vega M, Gómez-Pérez AM, et al. Factors related to weight loss maintenance in the medium-long term after bariatric surgery: A Review. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1739. doi: 10.3390/jcm10081739
57. Sogg S, Lauretti J, West-Smith L. Recommendations for the presurgical psychosocial evaluation of bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12 (4): 731–49. doi: 10.1016/j.soard.2016.02.008
58. Hammond DC, Chandler AR, Baca ME, et al. Abdominoplasty in the overweight and obese population: Outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144 (4): 847–53. doi: 10.1097/PRS.0000000000006018
59. Krauss S, Medesan R, Black J, et al. Outcome of body-contouring procedures after massive weight loss. *Obes Surg.* 2019; 29 (6): 1832–40. doi: 10.1007/s11695-019-03773-z
60. Gryth K, Persson C, Näslund I, et al. The influence of socioeconomic factors on quality-of-life after laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2019; 29 (11): 3569–76. doi: 10.1007/s11695-019-04028-7
61. Cadena-Obando D, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A, et al. Are there really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery?. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20 (1): 20. doi: 10.1186/s12902-020-0499-4
62. Marouf A, Mortada H. Complications of body contouring surgery in postbariatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2021; 45 (6): 2810–20. doi: 10.1007/s00266-021-02315-2
63. Lo Torto, F, Frattaroli JM, Kaciulyte J, et al. Is body-contouring surgery a right for massive weight loss patients? A survey through the European Union national health systems. *Eur J Plast Surg.* 2021; 44: 459–66. doi: 10.1007/s00238-020-01779-w

Krištof Fortuna¹, Ana Plesničar², Klemen Lovšin³

Jersey finger – avulzija globoke upogibalke prsta

Jersey Finger – The Avulsion of Flexor Tendon Profundus

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jersey finger, distalna falanga, avulzija, fleksor, tetiva upogibalke

Distalna falanga je zaradi svoje lokacije in funkcije še posebej dovzetna za poškodbe pri športu. Tako pride do rupture globoke upogibalke prsta na njeni fiziološko najšibkejši točki, prirastišču na distalno falango. Poškodbe distalne falange se razlikujejo in lahko zajemajo tako poškodbe mehkih tkiv kot poškodbe kosti ali pa zajemajo komponente obojega. Natančna klinični pregled in obravnava sta ključna, če želimo doseči dober rezultat zdravljenja. Jersey finger opredeljuje izpuljenje tetive globoke upogibalke prsta s spodnje strani distalne falange, ki je navadno posledica prisilnega prekomernega iztega distalnega interfalangealnega sklepa, ko je ta v upogibu. Pri poškodbi jersey finger je tetiva upogibalke poškodovana v coni 1. Za opredelitev poškodbe in usmeritev zdravljenja se najpogosteje uporablja Leddy-Packerjev klasifikacijski sistem. Pri kliničnem pregledu ugotovimo nezmožnost stiska pesti in nezmožnost aktivnega upogiba distalnega interfalangealnega sklepa na prizadetem prstu. Rutinsko RTG-slikanje je v pomoč pri izključevanju pridruženih poškodb kosti in lahko prikaže lokacijo pomika tetive, če je prisotna avulzija kosti. Poškodb jersey finger ne moremo uspešno zdraviti zgolj z opornicami, ampak zahtevajo operativno zdravljenje, da se povrne aktivni upogib v distalnem interfalangealnem sklepu.

ABSTRACT

KEY WORDS: jersey finger, distal phalanx, avulsion, flexor, tendon

The distal phalanx is particularly susceptible to injuries in sports due to its location and function. One common injury is the flexor digitorum profundus tendon rupture at its physiologically weakest point – its insertion on the distal phalanx. Injuries to the distal phalanx vary and may involve soft tissue damage, bone fractures, or a combination of both. A thorough clinical examination and assessment are essential for achieving optimal treatment outcomes. Jersey finger refers to the avulsion of the flexor digitorum profundus tendon from the volar aspect of the distal phalanx, typically resulting from forced hyperextension of the distal interphalangeal joint while it is in flexion. This injury affects zone 1 of the

¹ Krištof Fortuna, dr. med., Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; fortuna.kristof@gmail.com

² Ana Plesničar, dr. med., Zdravstveni dom Domžale, Mestni trg 2, 1230 Domžale

³ Asist. Klemen Lovšin, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko in estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

flexor tendon system. To characterize the injury and guide treatment decisions, the Leddy-Packer classification system is most commonly used. Clinically, the injury presents with an inability to make a fist and a loss of active flexion at the distal interphalangeal joint of the affected finger. Routine X-ray imaging is useful for ruling out associated bony injuries and may help localize the displaced tendon if an avulsion fracture is present. Jersey finger injuries cannot be effectively managed with splinting alone; surgical intervention is required to restore active flexion at the distal interphalangeal joint.

UVOD

Poškodbe prstov predstavljajo 38 % vseh poškodb zgornje okončine (1). Zaradi lokacije in funkcije se pri športnih aktivnostih poškoduje predvsem predel distalne falange. Ob tem lahko pride do pretrganja globoke upogibalke prsta (lat. *flexor digitorum profundus*, FDP) na njeni fiziološko najšibkejši točki – narastišču na distalno falango (2).

Poškodbe v nivoju distalne falange se med seboj zelo razlikujejo. Lahko zajemajo posebej mehka tkiva ali kost, lahko pa gre za kombinacijo obojega. Slabša gibljivost v distalnem interfalangealnem (angl. *distal interphalangeal*, DIP) sklepu je posledica motenj upogiba ali iztega ter vodi v poslabšanje spretnosti, moči stiska in zmožnosti prijema.

Poškodbe roke so pogoste pri igralcih ragbija in ameriškega nogometa. Od tod tudi izvira poimenovanje poškodbe jersey finger, ki se najpogosteje pojavi, ko igralec drugega igralca potegne za dres (angl. *jersey*), ob tem pa se proti sili upogiba prst iztegne (3, 4).

Poškodovanci na različne načine opisujejo težave, ki ob tem nastanejo. Navajajo zmanjšano gibljivost in oteženo uporabnost roke pri vsakdanjih aktivnostih in športu. Težave lahko povzročata tudi kronična bolečina, do katere pride zaradi poškodbe mehkih tkiv ali artritisa, kar poslabša kvaliteto življenja in športno zmogljivost. Posamezni poškodovanci si želijo korekcije prsta zaradi estetskih razlogov. Nekateri se na omejitve gibljivosti uspejo privaditi. Ob načrtovanju zdravljenja upoštevamo tudi pacientova pri-

čakovanja oz. naravo dela, ki ga opravlja. Če želimo doseči zadovoljiv rezultat zdravljenja, moramo biti pri kliničnem pregledu, diagnostiki in zdravljenju natančni.

V tem prispevku bomo avtorji predstavili anatomijo distalne falange in pridruženih struktur, katerih poznavanje je ključno pri obravnavanju poškodbe jersey finger. Nadalje se bomo osredotočili na mehanizem nastanka in diagnostiko te poškodbe. V skladu z uveljavljeno klasifikacijo bomo predstavili različne možnosti primarnega in sekundarnega zdravljenja ter rehabilitacijo po zdravljenju.

ANATOMIJA NIVOJA DISTALNE FALANGE

Anatomija distalne falange in okolnih struktur je zelo kompleksna. Normalen obseg giba v DIP-sklepu je 0–85° (3, 5). Stabilnost DIP-sklepa zagotavljajo tetive iztegovalke in upogibalke, volarna plošča ter čvrsti kolateralni ligamenti. Dorzalni segmenti kolateralnih ligamentov imajo pomembno vlogo pri iztegu upognjenega DIP-sklepa, saj ščitijo sklep pred volarno subluksacijo, ki bi presegla 45° tudi v primeru popolne prekinitve tetive iztegovalke (6). Kratka ročica DIP-sklepa prav tako prispeva k stabilnosti sklepa, kar potrjuje redkost enostavnih izpahov tega sklepa (7).

V zapetnem prehodu se tetive povrhnjih upogibalk prsta (lat. *flexor digitorum superficialis*, FDS) nahajajo bolj volarno kot tetive globokih upogibalk prsta. Na nivoju proksimalne falange se vsak FDS pri bifur-

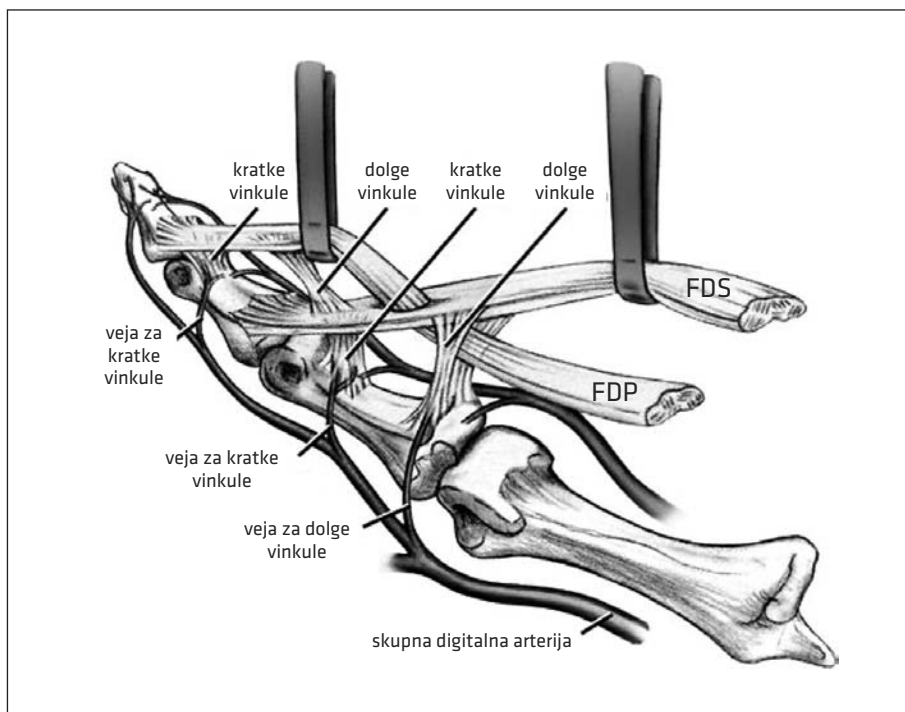
kaciji razcepi na dva snopa, ki se pomakneta dorzalno. Na nivoju proksimalnega interfalangealnega (angl. *proximal interphalangeal*, PIP) sklepa se torej bolj volarno nahaja FDP. Po razcepu se snopa FDS spet združita na predelu, ki se imenuje Camperjeva kiazma. Snopa se nato naraščata na volarni del srednje falange, distalno od PIP-sklepa. FDP potuje distalno in se narašča na volarno metafizo distalne falange (slika 1).

Tetive FDP in FDS prehranjujejo vezivno-žilni trački, imenovani vinkule, ki so duplikature mezotenona – tam se nahajajo žile. Odvisno od tipa poškodbe se lahko vinkule pretrgajo ali pa ostanejo nepoškodovane in so v primeru jersey finger poškodbe še posebej klinično pomembne. Navadno se sicer ob poškodbi tetiva FDP pomakne proksimalno (2, 8, 9).

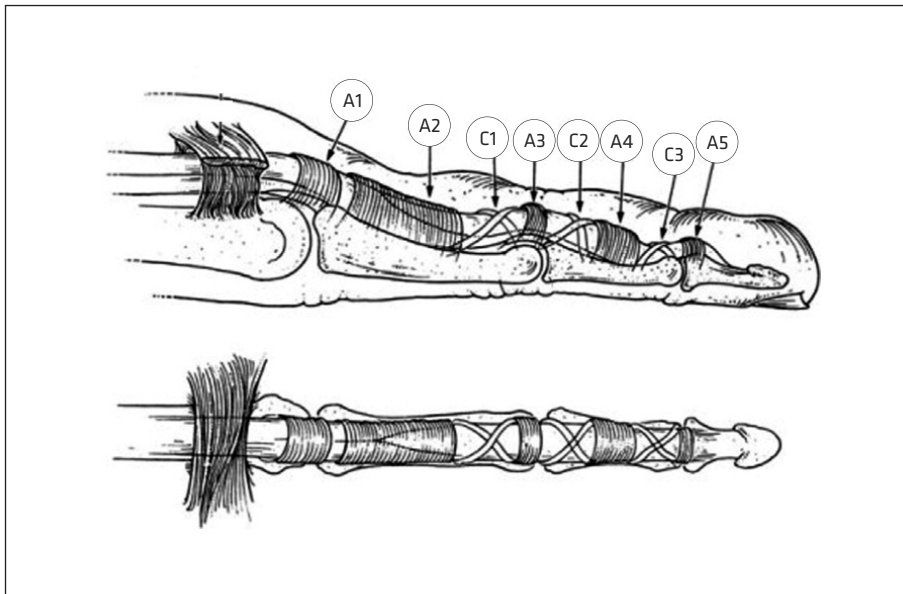
V conah 1 in 2 po Kleinertu in Verdanu tetivi FDS in FDP drsita pod tetivnimi

objemkami (slika 2). Na tročlenih prstih imamo pet obročastih objemk, ki jih označimo s črko A (angl. *annular*), ter tri križne objemke, ki jih označimo s črko C (angl. *cruciate*). Glavna funkcija tetivnih objemk je preprečevanje »bowstringinga« ob upogibu prsta. To pomeni, da tetiva ostane ob kosti ter s krčenjem povzroči angularni premik v sklepih. Biomehanske raziskave so pokazale, da naj bi bili objemki A2 in A4 pri tem najpomembnejši, objemki A1 in A5 pa najmanj (8, 10).

Sintetska funkcija tenocitov, ki sestavljajo tetivo, je tako aerobna kot anaerobna, kar pomeni, da v primerjavi s skeletno mišico porabijo manj kisika. Zato lahko tetive vzdržujejo napetost in prenašajo breme daljša obdobja, ne da bi prišlo do ishemične poškodbe. Po drugi strani to pomeni počasnejše celjenje tetive, posebej v primerjavi s kostjo (11).



Slika 1. Anatomski prikaz upogibalnega mehanizma tročlenega prsta roke z arterijsko prehrano. FDS – povrhnja upogibalka prsta, FDP – globoka upogibalka prsta.



Slika 2. Anatomska skica tetivnih objemk tročlenega prsta roke. Od A1 do A5 so označene obročaste tetivne objemke, od C1 do C3 pa križne tetivne objemke (zaporedno jih številčimo od proksimalne do distalne).

JERSEY FINGER

Jersey finger pomeni izpuljenje tetive FDP z distalne falange, kar je navadno posledica nenadnega prekomernega iztega v DIP-sklepu, ko je ta v upogibu. Pri poškodbi jersey finger je FDP poškodovan v con 1 po klasifikaciji po Kleinertu in Verdanu (slika 3) (12).

Pri izpuljenju FDP z njenega prirastišča z baze distalne falange se tetiva pomakne proksimalno do različnega nivoja. Položaj je odvisen od pridruženega avulzijskega zloma in ohranjenosti vinkul.

Za jersey finger poškodbo so posebej dovzetni igralci ameriškega nogometa in ragbija, saj lahko pri potegu za ohlapen dres pride do prisilnega iztega DIP-sklepa, medtem ko je ta v aktivnem upogibu (2, 3, 8).

Najpogostejše je prizadeta tetiva FDP sredinca. Vzrok za to bi lahko bil v dejstvu, da je sredinec tako na radialni kot ulnarni strani stabiliziran z lumbrikalnimi mišicami in s tem bolj dovzeten za hiperekstenzijske poškodbe (13).

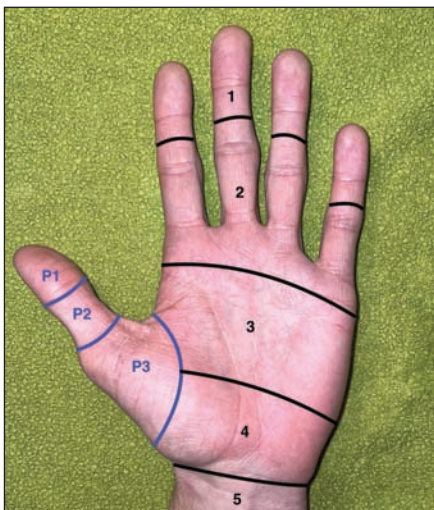
Razlikujemo med poškodbami, kjer gre za:

- mehkotkivno avulzijo,
- avulzijo z manjšim kostnim odlomkom in
- avulzijo z večjim intraartikularnim odlomkom DIP-sklepa.

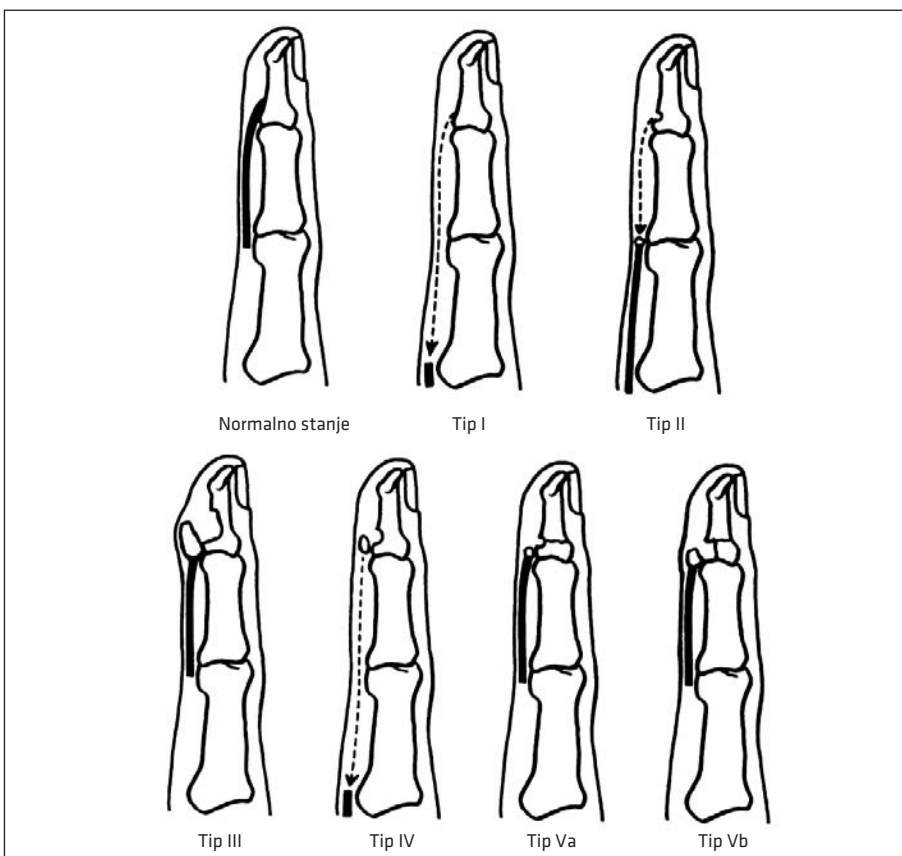
Glede na tip poškodbe lahko tetiva ostane ujeta znotraj sistema tetivnih objemk ali pa uide proksimalno v dlan proti zapestju. Z namenom lažjega opisa poškodbe in posledično ustreznega zdravljenja uporabljamo Leddy-Packerjev klasifikacijski sistem (2, 8). Ta klasifikacijski sistem razlikuje tri tipe jersey finger poškodbe ter opredeli prognostične in terapevtske možnosti (2, 8). Kasneje je bil dodan še četrti tip (14, 15). Leta 2001 je Al-Qattan opisal še peti tip poškodbe jersey finger, ki jo je nadalje razdelil na tipa Va in Vb (slika 4) (15, 16).

Tip I

Pri poškodbah tipa I se tetiva izpuli z naraščišča in pomakne v dlan, pri tem pa so pretrgane tako dolge kot kratke vinkule, kar



Slika 3. Območja tetiv upogibalk prstov roke po Kleinertu in Verdanu. Območja so oštevilčena od distalne do proksimalne. Oznake P predstavljajo območja na palcu. Cona 1: distalno do narastišča povrhnjih upogibalk prsta (lat. *flexor digitorum superficialis*, FDS). Cona 2: »nikogaršnja zemlja«, prisotne so FDS in globoke upogibalke prsta (lat. *flexor digitorum profundus*, FDP). Cona 3: od tetivne objemke A1 do distalnega dela zapestnega ligamenta. Cona 4: zapestni prehod. Cona 5: proksimalno od zapestnega prehoda. Cona P1: distalno do tetivne objemke A2. Cona P2: od tetivne objemke A2 do tetivne objemke A1. Cona P3: od tetivne objemke A1 do zapestnega prehoda.



Slika 4. Razdelitev poškodbe jersey finger na pet tipov v primerjavi z normalnim stanjem brez poškodbe. Slika prikazuje razširjen Leddy-Packerjev klasifikacijski sistem s položajem izpuljene globoke upogibalke prsta z alvulzijo kostnega odlomka ali brez oz. zloma distalne falange.

ogrozi prehrano tetive. Če poškodbe tipa I ne prepoznamo in zdravimo v tednu dni po poškodbi, lahko pričakujemo slabšo prognozo, saj se tetiva skrči in postane avitalna (16).

Tip II

Poškodbe tipa II so najpogostejše. Pri njih se tetiva premakne do nivoja PIP-sklepa in tetivne objemke A3. Dolge vinkule ob tem ostanejo nepoškodovane, zato je prehrana tetive ohranjena. Ker tetiva ohrani dolžino in prehrano, je zdravljenje poškodb tipa II navadno uspešno tudi do nekaj mesecev po nastanku poškodbe (8).

Tip III

Pri poškodbah tipa III gre za avulzijo kostnega odlomka z distalne falange. Tetiva in kostni odlomek se zatakne pri tetivni objemki A4 in se tam ustavi. Tako kratke kot dolge vinkule ostanejo nepoškodovane. Kostni odlomek lahko dobro vidimo z RTG-slikanjem (2, 8).

Tip IV

Poškodbe tipa IV so bile opisane pozneje od prvotnega nastanka klasifikacije leta 1977. Občasno lahko tako kot pri poškodbah tipa III najdemo kostni odlomek, hkrati pa gre tudi za izpuljenje tetive s tega odlomka. Tetiva z majhnim odlomkom ali brez njega se lahko torej dodatno pomakne skozi tetivne ovojnice proti dlani kot pri poškodbi tipa I (14).

Tip V

Pri poškodbah tipa V gre za avulzijo kostnega odlomka z distalne falange, hkrati pa je prisoten tudi prečni zlom distalne falange. V primeru ekstraartikularnega zloma govorimo o tipu Va, v primeru intraartikularnega pa o tipu Vb. V literaturi je do sedaj opisanih malo takih primerov. Nekateri avtorji celo predlagajo, da bi te poškodbe klasificirali posebej (ne v sklopu poškodbe jersey finger), predvsem zato, ker se razliku-

jejo v mehanizmu nastanka poškodbe. Pri tipu V je najpogostejši mehanizem nastanka poškodbe namreč neposredni udarec v prst (distalno falango) (15, 16).

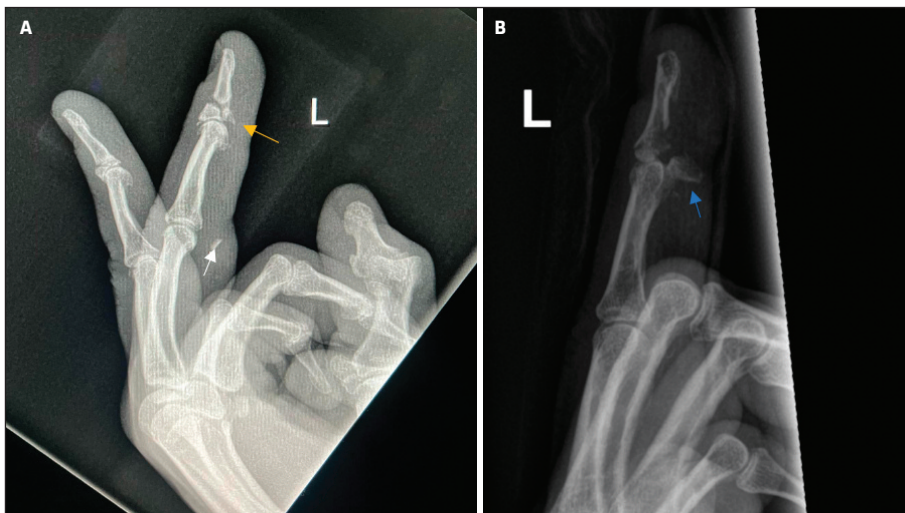
KLINIČNI PREGLED IN DIAGNOSTIKA

Ob kliničnem pregledu ugotovimo, da poškodovanec ne more stisniti pesti in ne more aktivno upogniti DIP-sklepa na prizadetem prstu (slika 5). Z RTG-slikanjem lahko navadno na nivoju PIP-sklepa opazimo majhen del izpuljene kosti, ki se tipično pomakne proksimalno skupaj s tetivo. V takih primerih je zelo pomembno, da s temeljitim pregledom izključimo poškodbo PIP-sklepa in natančno diagnosticiramo avulzijsko poškodbo FDP (17).

Z RTG-slikanjem lahko določimo pridružene poškodbe kosti in si prikažemo lokacijo pomika tetive, če je prisotna tudi avulzija kosti (slika 6). V zadnjih letih se za potrditev diagnoze in natančno preoperativno lokalizacijo uveljavlja uporaba MR-slikanja in UZ-diagnostike, ki pa v praksi v času dežurne službe večinoma ni dostopna (18-20).



Slika 5. Jersey finger prstanca leve roke. Poškodovanec pri kliničnem pregledu ni zmožnega aktivnega upogiba v četrtem distalnem interfalangealnem sklepu.



Slika 6. Prikaz poškodbe jersey finger z RTG-slikanjem pri dveh poškodovancih. RTG-posnetek poškodbe jersey finger na sredincu leve roke. Poškodba po klasifikaciji ustreza tipu Vb. Bela puščica označuje kostni odlomek v nivoju proksimalnega interfalangealnega sklepa, oranžna puščica pa intraartikularni multifragmentarni zlom baze distalne falange (A). RTG-posnetek poškodbe jersey finger na prstancu leve roke. Poškodba po klasifikaciji ustreza tipu III. Modra puščica označuje avulzijo kostnega odlomka z distalne falange (B).

KONZERVATIVNE METODE ZDRAVLJENJA

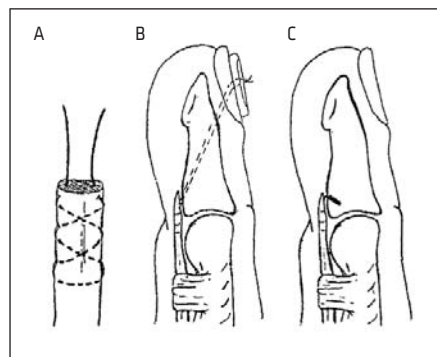
Konzervativnemu zdravljenju se pri poškodbi jersey finger načeloma izogibamo, razen v primerih, ko pacient ne more ali ne želi sodelovati pri zdravljenju in rehabilitaciji. Pri akutno prepoznani poškodbi jersey finger je zdravljenje operativno (4, 8). Poškodb FDP ne moremo uspešno zdraviti zgolj z opornicami, ampak zahtevajo operativno zdravljenje, da se povrne aktivna fleksija DIP-sklepa (3).

OPERATIVNE METODE ZDRAVLJENJA

Za popravo avulzijskih poškodb FDP se uporablja več kirurških tehnik. Najpogostejši sta tehnika učvrstitve s šivnim sidrom in Bunnellova tehnika izvlečnega šiva (slika 7) (10, 21).

V preteklosti je bila najpogosteje uporabljena Bunnellovega tehnika izvlečnega šiva. Najprej namestimo šiv skozi tetivo (slika 7A), nato pa tetivo pričvrstimo na distalno falango s šivom, ki ga napeljemo

skozi falango z iglami. Šive zavozlamo prek gumba na dorzalni strani prsta, navadno na nohtu (slika 7B). Pomanjkljivosti te metode so dovzetnost za okužbe, nekroza kože in poškodba nohtnega ležišča (10, 21, 22).



Slika 7. Shematski prikaz kirurških tehnik za popravo avulzijskih poškodb globoke tetive upogibalke prsta. Šiv večkrat napeljemo skozi tetivo, da pridobimo na čvrstosti (A). Bunnellova tehnika izvlečnega šiva, ki ga napeljemo skozi falango in zavozlamo prek gumba na dorzalni strani prsta (B). Tehnika učvrstitve s šivnim sidrom v distalno falango (C).

Z uporabo šivnih sider se izognemo temu, da imamo šiv napeljan skozi kožo na drugi strani prsta. Sidro se pričvrsti v distalno falango, nato pa se s šivi, ki so pritrjeni na sidro, pričvrsti tudi tetivo (slika 7C). Tudi pri tej metodi lahko pride do zapletov, kot sta potencialna poškodba nohtnega ležišča in penetracija v sklep. Raziskave na truplih starejših darovalcev so pokazale, da mora biti kost za namestitev sidra vitalna, zdrava in močna, sicer se lahko sidro izpuli (21, 23, 24).

Za pomoč pri ugotavljanju prognoze in odločanju o načinu zdravljenja si lahko pomagamo z uporabo razširjenega Leddy-Packerjevega klasifikacijskega sistema.

Tip I

Poseg moramo opraviti znotraj deset dni po poškodbi (16). Poseg opravimo tako, da si najprej prikažemo distalno narastišče tetive. Ker se je tetiva retrahirala proksimalno v dlan, moramo napraviti še dodaten rez prek tetivne objemke A1 oz. toliko proksimalno, da najdemo tetivo. Z različnimi tehnikami tetivo vodimo distalno skozi tetivne objemke. Pomagamo si lahko s šivom ali katetrom, ki ga najprej vodimo skozi tetivne ovojnice, ter z daljšo kitolovko ali podobnim inštrumentom. Pri težavah z napeljevanjem skozi tetive objemke ter zatikanju lahko napravimo dodatne incizije na volarni strani prsta.

Obstaja več tehnik reinsercije tetive na distalno falango. Z žičnimi šivi, monofilamentnimi šivi ali žicami lahko tetivo napeljemo okoli diafize distalne falange ali pa skozi noht in jo pričvrstimo na dorzalni strani distalne falange z gumbom ali brez njega. Zunanji šiv navadno odstranimo po štirih do šestih tednih (11). Uporabimo lahko tudi sidrni šiv, ki ga namestimo pod pravim kotom v distalno falango, da zmanjšamo možnost izpuljenja. Uporabimo lahko dodaten monofilamentni šiv, ki ga speljemo okoli falange in nohta ter ga pričvrstimo na dorzalno

stran prsta prek gobice. Primarni šiv poškodovanih koncev tetive je možen zgolj v redkih primerih, saj navadno ostane prekratek distalni del tetive za izpeljavo Kesslerjeve šivne tehnike ali podobnih metod (2, 25).

Tip II

Idealno je, da operacijo opravimo znotraj treh tednov od poškodbe (10). Samo s kliničnim pregledom je težko ločiti med poškodbo tipa I in tipa II. V pomoč pri postavitvi diagnoze sta lahko MR-slikanje in UZ-diagnostika. Z nadaljevanjem športne aktivnosti se lahko s pretrganjem vinkul poškodba tipa II pretvori v avulzijo tipa I. Poškodbe tipa II obravnavamo in operativno zdravimo na praktično enak način kot poškodbe tipa I. Tetivo lahko v določenih primerih dosežemo in popravimo skozi zgolj en rez na prstu, saj ne pride do tako drastične retrakcije tetive (2, 10, 11, 26).

Tip III

Ker kostni odlomek preprečuje tetivi pomik proksimalno, hkrati pa so vinkule nepoškodovane, lahko pričakujemo dobro prognozo zdravljenja tudi do šest tednov po poškodbi. Kot pri poškodbi tipa II moramo biti prepričani o natančnosti diagnoze in pozorni na to, da je ne zamenjamo za poškodbo tipa IV, kjer je tetiva izpuljena in se pomakne v dlan (2, 11).

Operativno zdravljenje je odvisno od velikosti kostnega odlomka. Navadno gre za večji odlomek, ki je pomemben del sklepne površine. V tem primeru lahko zlom fiksiramo z dvema majhnima vijakoma nazaj v distalno falango ter naravnamo tako sklepno površino kot narastišče FDP. Tak zlom lahko fiksiramo tudi z žičnimi šivi. Če gre za manjši kostni odlomek ali pa odlomek ne predstavlja sklepne površine, ga lahko izrežemo, tetivo pa pričvrstimo na njeno narastišče z eno izmed prej opisanih tehnik (10, 11, 26).

Tip IV

Pri zdravljenju je pomemben čas od nastanka poškodbe, saj je tetiva izpuljena s kosti in se tako kot pri poškodbi tipa I pomakne v dlan. Tudi v teh primerih je operativno zdravljenje svetovano znotraj desetih dni od poškodbe. Kot pri poškodbah tipa III je lahko kostni odlomek večji ali manjši. Kirurški pristop je enak kot pri poškodbah tipa I. Tetivo identificiramo proksimalno v dlani in jo nato skozi sistem tetivnih ovojnic vodimo nazaj do distalne falange. Prav tako v kitni ovojnici poiščemo kostni odlomek. Glede na njegovo velikost in na velikost poškodovane sklepne površine lahko odlomek pričvrstimo nazaj na kost kot pri poškodbi tipa III ali pa ga izrežemo. Tetivo nato pričvrstimo na narastišče na distalno falango.

RTG-posnetek nam je v pomoč pri izključitvi pridruženih kostnih poškodb in lahko prikaže mesto retrahirane tetive, če je prisoten tudi kostni odlomek. Natančna predoperativna določitev nivoja pomika tetive je pomembna, da se izognemo nepotrebnim rezom kože.

V svetu kirurgije roke se uveljavljajo tudi operacije WALANT (angl. *wide-awake local anesthesia no tourniquet*). Lalonde je raziskoval prednosti operacije v lokalni anesteziji, še posebej pri poškodbah globoke upogibalke prsta v con 1 in con 2. Opisal je, da z uporabo lidokaina z epinefrinom dosežemo suho operativno polje tudi brez Esmarchove preveze. Ob zaključku posega pacient na poziv operaterja aktivno skrči popravljeno tetivo. Ob aktivnem upogibu imamo optimalni pregled in lahko dobro ocenimo pomičnost, drsenje in napetost v tetivi (3).

Zapleti, ki lahko nastanejo ob ali po operativnem zdravljenju FDS v con 1, so adhezije, kontrakture sklepov ali kvadriga efekt. Do slednjega pride, če distalni premik tetive poškodovanega skrčenega FDP zaradi prevelike prikrajšave tetive ovira popolni upogib v DIP-sklepih sosednjih prstov (3).

Tip V

Pri zdravljenju poškodb tipa V je naš primarni cilj, da zagotovimo stabilnost distalne falange in DIP-sklepa, šele zatem pa se osredotočimo na pritrditev kostnega odlomka nazaj na distalno falango. V primeru ekstraartikularnih nepremaknjenih zlomov je lahko operativno zdravljenje odloženo. Ostale primere moramo zdraviti znotraj dveh tednov od poškodbe, saj lahko v nasprotnem primeru pride do neprimerne zraščanja odlomkov oz. težav s sklepom (15, 16).

V literaturi so do sedaj opisani različni načini operativnega zdravljenja poškodbe tipa V, med drugimi fiksacija s Kirschnerjevimi žicami (K-žicami), Bunnellova tehnika izvlečnega šiva ter tudi uporaba ploščic in vijakov. Avtorji so poročali o pogostih pooperativnih zapletih, kot so okužbe in poškodbe nohtnega matriksa, osteomielitis, dehiscence rane ter kronični granulomi, kar pogosto zahteva sekundarne korektivne posege. Zato je smiselno razmisliti o uvedbi novih kirurških tehnik, ki so lahko kombinacija zgoraj omenjenih, ter jih po potrebi vključiti v klinično prakso. V primeru minimalno premaknjenih avulzijskih zlomov brez rotacijskih ali kotnih deformacij je treba razmisliti o konzervativnem zdravljenju, ki v dosedanjih raziskavah kaže dobre izide (15, 16).

KRONIČNI JERSEY FINGER

Med kronične jersey finger poškodbe spadajo tiste, ki so ugotovljene vsaj štiri do šest tednov po poškodbi. Podobno kot pri obravnavi poškodbe kladivastega prsta je pristop k zdravljenju odvisen predvsem od individualnih faktorjev pacienta in tehničnih vidikov operacije (3).

Pri poškodbah tipov II ali III je lahko dobra rešitev odložena primarna poprava. Če je gibljivost v DIP-sklepu ohranjena, pacient pa ima v glavnem težave s spretnostjo, je smiselno razmisliti o dvostopenjski rekonstrukciji FDP. Kadar gre za

kronične bolečine oz. nestabilen sklep, lahko napravimo artrodezo DIP-sklepa (11). Pomembno se je zavedati, da rekonstrukcija FDP ni nujno potrebna pri vseh pacientih s poškodbo jersey finger, saj imajo lahko kljub poškodbi zadovoljivo funkcijo upogiba prsta, ki ga dosežejo z intaktnim delovanjem PIP in metakarpofalangealnega sklepa, saj FDS ni poškodovan.

Občasno zaradi spregledane poškodbe, zapoznele postavitve diagnoze ali napačne napotitve zdravljenja ni možno izpeljati v priporočenem časovnem oknu. Priporočila za obravnavo so različna, najbolje pa jih je individualno prilagoditi vsakemu posameznemu poškodovancu in njegovim težavam (8). Pri nekaterih gre zgolj za vztrajajočo bolečino na delu poškodovane tetive v dlani ali na prstu. Če poškodovana tetiva ostane na prstu, lahko moti drsenje FDS in s tem poslabša gibanje celotnega prsta, kar se sicer zgodi redko. Če lahko pacient nemoteno in brez bolečine opravlja dnevne in športne aktivnosti, nadaljnje zdravljenje ni potrebno (20).

Če nestabilnost DIP-sklepa pacienta funkcionalno ovira, po navadi napravimo artrodezo DIP-sklepa v funkcionalnem položaju. Če gre za bolečino v predelu ostanka tetive, lahko ostanek kirurško odstranimo. V določenih primerih pacientov poklic ali način življenja zahtevata večji obseg giba v DIP-sklepu – takrat lahko napravimo eno- ali dvostopenjsko rekonstrukcijo tetive upogibalke s presadkom. Tak poseg zahteva visoko pacientovo compliance in ima relativno veliko tveganje za zaplete (3, 11).

REHABILITACIJA

Fizioterapevtska obravnava se izvaja približno tri do šest mesecev po operaciji, da izboljšamo gibljivost prsta in moč prijema. Prvih šest tednov po operaciji ima pacient nameščeno »dorsal block« opornico. Z vajami za krepitev moči začnemo deset tednov po operaciji, če je dosežen maksimalen obseg giba (11).

Po operaciji namestimo opornico tako, da drži zapestje v blagi fleksiji, roko pa v »intrinsic plus« položaju. Priporočamo uporabo »dorsal block« opornice. Priporočljiv protokol za fizioterapevtsko obravnavo je naslednji (8, 11):

- 3–5 dni po operaciji: začnemo s pasivnim ali aktivnim protokolom razgibavanja,
- 4–6 tednov po operaciji: odstranimo gumbe ali tetivne šive,
- 10 tednov po operaciji: začnemo z vajami proti uporu in vaje za moč,
- 10–12 tednov po operaciji: polna aktivnost.

ZAKLJUČKI

Pomembno se je zavedati, da akutna diagnoza poškodbe jersey finger zahteva kirurško obravnavo in navadno pomeni od 8- do 12-tedensko odsotnost iz tekmovalnih kontaktnih športov. Ključno je, da poškodbo jersey finger pravočasno prepoznamo. Zakasnjena postavitve diagnoze lahko pomeni trajno okvaro in nezmožnost poprave tetive. Raziskave niso dokazale, da bi imela katera izmed rekonstruktivnih kirurških tehnik boljše rezultate kot druga. Po operaciji je za dober rezultat in zmanjšano verjetnost zapletov potrebna visoka stopnja sodelovanja poškodovanca.

LITERATURA

1. Ootes D, Lambers KT, Ring DC. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States. *Hand (NY)*. 2012; 7 (1): 18–22. doi: 10.1007/s11552-011-9383-z
2. Leddy JP, Packer JW. Avulsion of the profundus tendon insertion in athletes. *J Hand Surg Am*. 1977; 2 (1): 66–9. doi:10.1016/s0363-5023(77)80012-9
3. Bachoura A, Ferikes AJ, Lubahn JD. A review of mallet finger and jersey finger injuries in the athlete. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017; 10 (1): 1–9. doi: 10.1007/s12178-017-9395-6
4. Elzinga KE, Chung KC. Finger injuries in football and rugby. *Hand Clin*. 2017; 33 (1): 149–60. doi: 10.1016/j.hcl.2016.08.007
5. Hume MC, Gellman H, McKellop H, et al. Functional range of motion of the joints of the hand. *J Hand Surg Am*. 1990; 15 (2): 240–3. doi: 10.1016/0363-5023(90)90102-w
6. Shrewsbury MM, Johnson RK. Ligaments of the distal interphalangeal joint and the mallet position. *J Hand Surg Am*. 1980; 5 (3): 214–6. doi: 10.1016/s0363-5023(80)80004-9
7. Lubahn JD, Hood JM. Fractures of the distal interphalangeal joint. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 (327): 12–20. doi: 10.1097/00003086-199606000-00004
8. Freilich AM. Evaluation and treatment of jersey finger and pulley injuries in athletes. *Clin Sports Med*. 2015; 34 (1): 151–66. doi: 10.1016/j.csm.2014.09.001
9. Leversedge FJ, Ditsios K, Goldfarb CA, et al. Vascular anatomy of the human flexor digitorum profundus tendon insertion. *J Hand Surg Am*. 2002; 27 (5): 806–12. doi: 10.1053/jhsu.2002.35080
10. Wolfe SW, Pederson WC, Kozin SH. Green's operative hand surgery e-book: Expert consult: Online and print: Elsevier Health Sciences; 2010.
11. Pearce O, Brown MT, Fraser K, et al. Flexor tendon injuries: Repair & rehabilitation. *Injury*. 2021; 52 (8): 2053–67. doi: 10.1016/j.injury.2021.07.036
12. Kleinert HE, Verdan C. Report of the committee on tendon injuries (International Federation of Societies for Surgery of the Hand). *J Hand Surg Am*. 1983; 8 (5 Pt 2): 794–8. doi: 10.1016/s0363-5023(83)80275-5
13. Lunn PG, Lamb DW. "Rugby finger"--avulsion of profundus of ring finger. *J Hand Surg Br*. 1984; 9 (1): 69–71.
14. Smith JH, Jr. Avulsion of a profundus tendon with simultaneous intraarticular fracture of the distal phalanx--case report. *J Hand Surg Am*. 1981; 6 (6): 600–1. doi: 10.1016/s0363-5023(81)80141-4
15. Hoppe PL, Frenzel S, Krusche-Mandl I, et al. Characteristics and therapy of jersey finger type V injuries at a middle-European level 1 trauma center--A retrospective data analysis. *J Clin Med*. 2024; 13 (21). doi: 10.3390/jcm13216540
16. Al-Qattan MM. Type 5 avulsion of the insertion of the flexor digitorum profundus tendon. *J Hand Surg Br*. 2001; 26 (5): 427–31. doi: 10.1054/jhsb.2001.0619
17. Schneider LH. Fractures of the distal interphalangeal joint. *Hand Clin*. 1994; 10 (2): 277–85.
18. Goodson A, Morgan M, Rajeswaran G, et al. Current management of Jersey finger in rugby players: Case series and literature review. *Hand Surg*. 2010; 15 (2): 103–7. doi: 10.1142/S02188104100004710
19. Cockenpot E, Lefebvre G, Demondion X, et al. Imaging of sports-related hand and wrist injuries: Sports imaging series. *Radiology*. 2016; 279 (3): 674–92. doi: 10.1148/radiol.2016150995
20. Weintraub MD, Hansford BG, Stilwill SE, et al. Avulsion injuries of the hand and wrist. *radiographics*. 2020; 40 (1): 163–80. doi: 10.1148/rg.2020190085
21. Latendresse K, Dona E, Scougall PJ, et al. Cyclic testing of pullout sutures and micro-mitek suture anchors in flexor digitorum profundus tendon distal fixation. *J Hand Surg Am*. 2005; 30 (3): 471–8. doi: 10.1016/j.jhsa.2004.10.014
22. Bunnell S, Boyes JH. Bunnell's surgery of the hand. Fifth ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1970.
23. Chu JY, Chen T, Awad HA, et al. Comparison of an all-inside suture technique with traditional pull-out suture and suture anchor repair techniques for flexor digitorum profundus attachment to bone. *J Hand Surg Am*. 2013; 38 (6): 1084–90. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.02.015
24. Halât G, Negrin L, Koch T, et al. Biomechanical characteristics of suture anchor implants for flexor digitorum profundus repair. *J Hand Surg Am*. 2014; 39 (2): 256–61. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.11.023
25. McCue FC, 3rd, Wooten SL. Closed tendon injuries of the hand in athletics. *Clin Sports Med*. 1986; 5 (4): 741–55.
26. Stamos BD, Leddy JP. Closed flexor tendon disruption in athletes. *Hand Clin*. 2000; 16 (3): 359–65.

Ana Dovžak Fritz¹, Gregor Poglajen², Simona Gaberšček³, Katica Bajuk Studen⁴

Primer tahikardne dilatativne kardiomiopatije pri bolnici s hipertirozo zaradi basedovke

Tachycardic Dilated Cardiomyopathy in a Hyperthyroid Patient with Graves' Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: basedovka, hipertiroza, kardiomiopatija, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje

Basedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri stimulirajoča protitelesa proti receptorju za tirotropin povzročijo hipertirozo. S primernim zdravljenjem lahko vzpostavimo normalno serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov in s tem nadzorujemo bolezen. Ščitnični hormoni imajo tako genomske kot negenomske učinke na kardiomiocite in vplivajo na funkcijo krčenja srca. Hipertiroza poveča tveganje za pojav sinusne tahikardije in atrijske fibrilacije (AF), preko neposrednih ali posrednih mehanizmov pa lahko povzroči ali poslabša tudi srčno popuščanje. Hud, potencialno smrten zaplet hipertiroze je tahikardna dilatativna kardiomiopatija, ki prizadene približno 1 % bolnikov. S pravočasnim zdravljenjem se ob vzpostavitvi evtirotičnega stanja srčna funkcija lahko izboljša ali celo normalizira. Opisani klinični primer prikazuje bolnico z novo odkrito basedovko, AF s tahikardnim odgovorom prekatov in posledično tahikardno dilatativno kardiomiopatijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: Graves' disease, thyrotoxicosis, cardiomyopathy, atrial fibrillation, heart failure

Graves' disease is an autoimmune thyroid disease in which stimulating antibodies against the thyroid stimulating hormone receptor cause hyperthyroidism. With appropriate treatment, we can establish a normal serum concentration of thyroid hormones and thereby control the disease. Thyroid hormones have both genomic and non-genomic effects on cardiomyocytes and affect the contractile function of the heart. Hyperthyroidism can increase the risk of sinus tachycardia and atrial fibrillation (AF), and, through direct or indirect mechanisms, it can also cause or worsen heart failure. A severe, potentially fatal complication of hyperthyroidism is tachycardic dilated cardiomyopathy, which affects

¹ Ana Dovžak Fritz, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; katica.bajuk@kclj.si

approximately 1% of patients. With timely treatment, when the euthyroid state is achieved, cardiac function can improve or even normalize. The presented clinical case shows a female patient with newly diagnosed Graves' disease, AF with a tachycardic ventricular response, and consequent tachycardic dilated cardiomyopathy.

PREDSTAVITEV PRIMERA

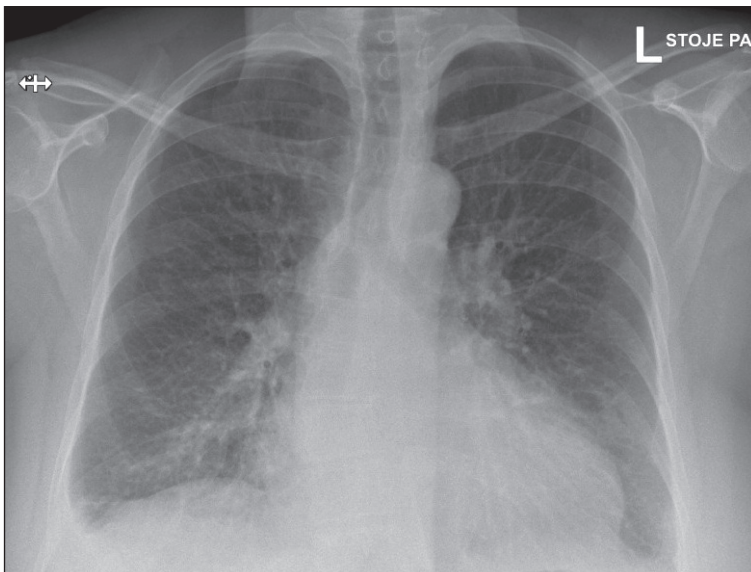
62–letna bolnica je obiskala urgentno ambulanto, ker je imela približno teden dni občutek težke sape, ki se je najprej pojavila ob večjih, nato pa že ob minimalnih telesnih naporih. Ob tem je čutila tudi hitro in neredno bitje srca. Pospešen utrip srca je sicer začela opazovati že pred enim letom, ko se je pojavilo tudi tresenje rok. Slabše se je počutila v toplem okolju. Simptomov, kot so bolečina v prsnem košu, otekanje nog, povišana telesna temperatura, izguba zavesti ali prekomerno potenje, ni imela. Urin in blato je odvajala normalno, sprememb v telesni teži ni opazila. Pred nekaj leti so ji opravili holecistektomijo, sicer pa znanih kroničnih bolezni ni imela in redno ni jemala nobenih zdravil. V družini niso

imeli bolezni ščitnice. Pol leta pred obravnavo je prenehala kaditi.

Ob kliničnem pregledu v urgentni ambulanti so ugotavljali tahikardijo, sicer pa njen klinični status ni odstopal od normale. Vrednost krvnega tlaka (KT) je znašala 106/81 mmHg. Na EKG so ugotovili atrijsko fibrilacijo (AF) s frekvenco 158 utripov/min, sprememb v spojnici ST ni bilo.

V laboratorijskih izvidih je izstopala zvišana vrednost natriuretičnega peptida tipa proB (S-NT-proBNP) na 18.180,0 ng/L (normalno območje je < 125 ng/L), v ostalem pa pomembnih odklikov od normale ni bilo.

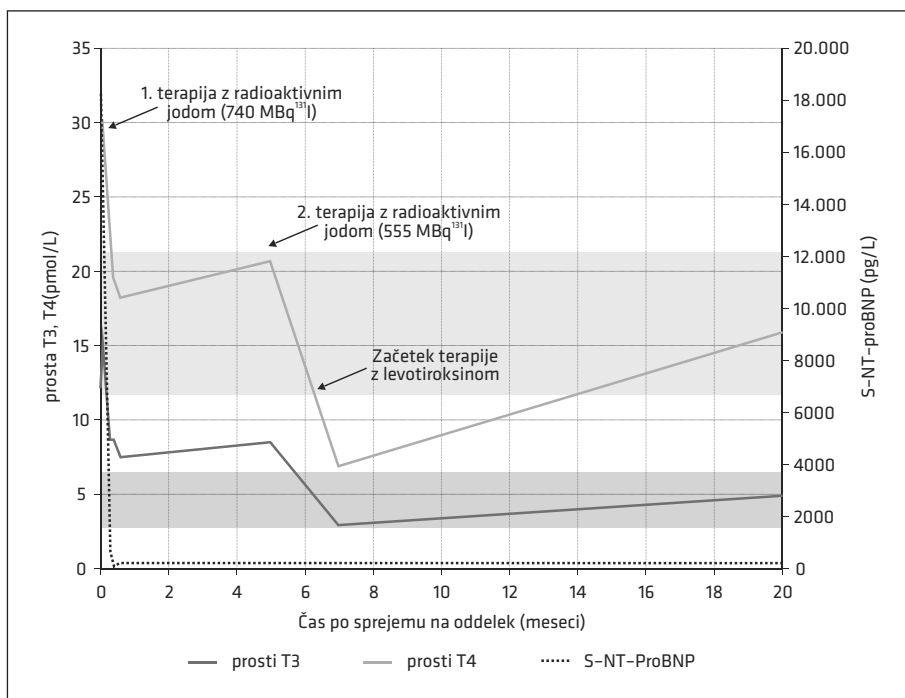
Na rentgenski sliki prsnega koša je bilo srce povečano, zadebeljene so bile stene bronhov. Prisotna sta bila blag edem pljuč in majhen obojestranski plevralni izliv (slika 1).



Slika 1. Rentgenska slika prsnega koša pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi bazedovke.

UZ srca je pokazal povečan levi prekat z zmerno znižanim iztisnim deležem in diastolično disfunkcijo z zvišanim polnilnim tlakom, zmerno funkcijsko mitralno in trikuspidalno regurgitacijo ter blago pokapilarno pljučno hipertenzijo (tabela 1). Vrednost končnega diastoličnega premera levega prekata (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*, LVEDD) in vrednost končnega diastoličnega volumna levega prekata (angl. *left ventricle end-diastolic volume*, LVEDV) sta bili povišani, vrednost iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricle ejection fraction*, LVEF) je bila znižana. Velikost desnega prekata je bila ohranjena, krčil se je normalno in imel povišan polnilni tlak, vrednost sistoličnega pomika trikuspidalnega obroča (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) je bila normalna.

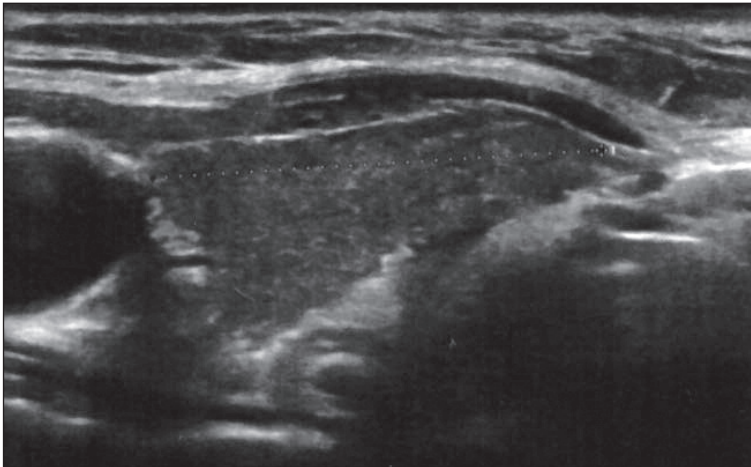
Zaradi novo odkritega srčnega popuščanja (SP) in AF s tahikardnim odgovorom prekatov je bilo treba bolnico sprejeti v bolnišnico. Bolnica je prejela bisoprolol in intravensko infuzijo amiodarona, po čemer je prišlo do konverzije v sinusni ritem, še vedno pa je bila tahikardna s frekvenco 108 utripov/min. Med bolnišničnim zdravljenjem je imela še več paroksizmov AF s tahikardnim odgovorom prekatov, srčna frekvenca se je gibala med 100 do 120 utripov/min. Opravljena je bila koronarografija, ki ni pokazala aterosklerotičnih sprememb, s tem je bil izključen ishemični vzrok srčnega popuščanja, in magnetna resonanca srca, kjer ni bilo vidnih znakov miokarditisa. Poznega obarvanja, ki bi kazalo na drugo specifično etiologijo srčnega popuščanja, ni bilo.



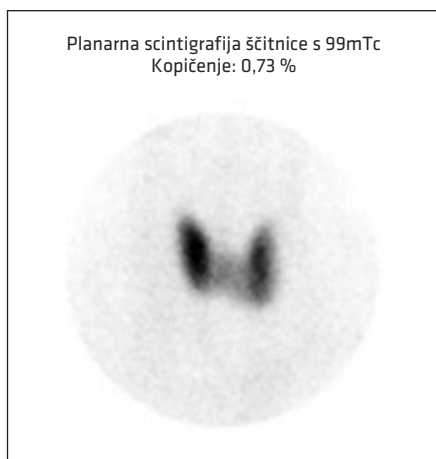
Slika 2. Koncentracija prostega trijodtironina, prostega tiroksina in natriuretičnega peptida tipa proB ob sprejemu in med zdravstveno obravnavo bolnice s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi bazedovke. Svetlo sivo območje predstavlja normalno območje prostega tiroksina (12-22 pmol/l), temno sivo območje predstavlja normalno območje prostega trijodtironina (3,1-6,8 pmol/l). T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, ^{131}I – radioaktivni jod-131, S-NT-ProBNP – natriuretični peptid tipa proB.

Ob novo odkriti AF smo preverili tudi ščitnično funkcijo. Ugotovili smo manifestno hipertirozo z nižano koncentracijo tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) 0,01 mIU/l (normalno območje 0,27–4,2 mIU/l), povišano koncentracijo prostega tiroksina (pT_4) 28,5 pmol/l (normalno območje 12–22 pmol/l) in prostega trijodtironina (pT_3) 12,2 pmol/l (normalno območje 3,1–6,8 pmol/l) (slika 2). Z dodatno tirološko obravnavo smo ultrazvočno ugotovili manjšo ščitnico (3,4 ml), hipoehogene in nehomogene zgradbe, ki je bila intenzivno prekrvljena (slika 3).

Ščitnična protitelesa so bila povišana: koncentracija protiteles proti tiroglobulinu (antiTg) je bila 29,1 kE/l (normalna vrednost < 60 kE/l), koncentracija protiteles proti tiroidni peroksidazi (antiTPO) več kot 1300 kE/L (normalna vrednost < 60 kE/l), koncentracija protiteles proti receptorju za TSH (antiTSH-R) pa 24,7 E/l (normalna vrednost < 1,8 E/l). Bolnica ni imela znakov ščitnične orbitopatije. Opravili smo scintigram ščitnice z ^{99m}Tc -pertehnetatom, na katerem je bilo vidno enakomerno in intenzivno kopičenje izotopa (slika 4).



Slika 3. UZ ščitnice pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke.



Slika 4. Planarna scintigrafija ščitnice z ^{99m}Tc -pertehnetatom pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke.

Glede na izvide preiskav smo postavili diagnozo tahikardne dilatativne kardiomiopatije in hipertiroze zaradi basedovke. Bolnico smo pričeli zdraviti z bisoprololom, spironolaktonom, furosemidom in dapagliflozinom, zaradi AF pa smo uvedli tudi antikoagulantno zdravljenje z apiksabonom. Zaradi vztrajno nizkih vrednosti KT v zdravljenje ni bilo možno uvesti zdravljenja iz skupin zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev neprilizina. Glede na dobro kopičenje na scintigramu smo sprejeli odločitev za zgodnje definitivno zdravljenje ščitnice s terapevtskim odmerkom radioaktivnega joda. Bolnica je zato četrti dan bolnišničnega zdravljenja prejela 740 MBq radioaktivnega joda-131 (¹³¹I).

Ob odpustu iz bolnišnice so bile vrednosti ščitničnih hormonov v upadu, EKG je kazal AF s frekvenco 86/min, KT je bil 86/70 mmHg (večkrat ponovljene meritve KT so pokazale podobne vrednosti) (1, 2). Ob teh vrednostih KT bolnica težav ni imela, funkcija tarčnih organov je bila primerna in stabilna, znakov sistemske hipoperfuzije ni bilo. Diureze so bile dobre in ledvična funkcija je bila ves čas stabilna. Bolnica je bila orientirana, neprizadeta, zmožna je samostojno hoditi in skrbeti za osebno nego.

Bolnica je v nadaljevanju opravljala ambulantne kontrolne preglede tako pri tirologu kot pri kardiologu. Pol leta po bol-

nišničnem in radiojodnem zdravljenju je bil TSH še vedno zavrt, pT₄ normalen (20,6 pmol/L), pT₃ pa še vedno v hipertirotičnem območju (8,5 pmol/L), čeprav nižji kot ob sprejemu. Zato je gospa prejela še drugi terapevtski odmerek radioaktivnega joda (566 MBq ¹³¹I). Mesec dni po tem smo ugotovili manifestno hipotirozo, ki je bila cilj zdravljenja z radioaktivnim jodom (pT₃ 2,9 pmol/L, pT₄ 6,9 pmol/L) (slika 2). Predpisali smo ji levotiroksin, ki smo ga ob kontrolah titrirali do odmerka 75 µg dnevno, s čimer smo dosegli normalno koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov.

Ob kontrolnih pregledih pri kardiologu smo tako klinično kot ultrazvočno postopno ugotavljali izboljševanje funkcijskega stanja srca (tabela 1). Opravljena je bila tudi kateterska ablacija AF, po kateri se je vzpostavil stabilen sinusni ritem.

RAZPRAVA Basedovka

Basedovka (v angl. literaturi se uporablja izraz Gravesova bolezen) je sistemska avtoimunska ščitnična bolezen, ki jo je prvi opisal irski zdravnik Robert James Graves leta 1835 (4). Leta 1840 je eksoftalmično toksično golšo opisal tudi nemški zdravnik Karl Adolph von Basedow (5). Zanj je značilna prekomerna proizvodnja ščitničnih hormonov, ki se izločajo iz običajno difuzno

Tabela 1. Izvidi UZ srca pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke. Referenčne vrednosti za ženske so: LVEF ≥ 54 %, LVEDD ≤ 5,2 cm in LVEDV < 106 mL (3). LVEF – iztisni delež levega prekata, LVEDD – končni diastolični premer levega prekata, LVEDV – končni diastolični volumen levega prekata, GLS – kazalnik globoke longitudinalne deformacije.

Čas	LVEF	LVEDD	LVEDV	Komentar
Ob sprejemu	34 %	5,7 cm	156 ml	Povečan levi prekat, znižan iztisni delež, diastolična disfunkcija in povišan polnilni tlak levega prekata. Funkcijska trikuspidalna in mitralna regurgitacija. Blaga pokapilarna pljučna hipertenzija.
Po šestih mesecih	51 %	5,2 cm	143 ml	Dilatativna kardiomiopatija, normalni polnilni tlak levega prekata. Blaga mitralna in trikuspidalna regurgitacija.
Po dveh letih	58 %	5,3 cm	113 ml	Kardiomiopatija in normalen iztisni delež in blaga diastolična disfunkcija levega prekata, znižan kazalnik globoke longitudinalne deformacije (GLS-15 %).

povečane in čezmerno delujoče ščitnice (5). Čeprav so vzroki za hipertirozo lahko različni, je bazedovka v našem okolju najpogostejši razlog za njen nastanek. V Sloveniji je letna pojavnost hipertiroze zaradi bazedovke približno 300/1.000.000 (6).

Etiologija bazedovke ni popolnoma pojasnjena, verjetno je posledica več dejavnikov. V 75–80% so za razvoj odgovorne genetske nepravilnosti oz. polimorfizem določenih genov (7). Gene, ki so vpleteni v etiopatogenezo bazedovke, lahko delimo na gene, povezane s ščitnico, kot sta *Tg* (angl. *thyroglobulin*) in *TSRH* (angl. *thyroid-stimulating hormone receptor*), in na gene, povezane z imunskim sistemom, kot so *FOXP3* (angl. *forkhead box P3*), *CD25* (angl. *cluster of differentiation 25*), *CD40* (angl. *cluster of differentiation 40*), *CTLA-4* (angl. *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), *HLA* (angl. *human leukocyte antigens*), med katerimi je najpomembnejši *HLA-DR3* (angl. *human leukocyte antigens-death receptor 3*) (7). Poleg omenjenih genov so pomembne tudi epigenetske spremembe, ki lahko delujejo kot stikalo vklop/izklop. Na pojav bolezni lahko vplivajo okoljski dejavniki, kot so povečan vnos joda, kajenje, morda tudi psihološki stres, virusne in druge okužbe, nizka raven selena, imunomodulatorji ipd. (8, 9). Pri bazedovki pride do pojava limfocitov T, ki se infiltrirajo v tkiva, ki izražajo receptorje za TSH (*TSH-R*), in pojava limfocitov B, ki proizvajajo protitelesa proti tem receptorjem (*anti-TSH-R*) (10). Limfociti T ščitnične antigene prepoznajo in se nanje odzovejo preko interakcije z antigenskim peptidom, ki ga predstavlja molekula poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (lahko ga imenujemo tudi človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*, *HLA*). Različni aleli *HLA* imajo različno afiniteto za avtoantigene. Določene molekule *HLA-DR* lahko vežejo tudi ščitnične antigene, ki jih nato prepoznajo receptorji limfocitov T. V ščitnici potekajo procesi, ki omogočajo s *HLA* posredovano predstavitev ščitnič-

nih antigenov limfocitom T. Molekule *HLA* razreda II so lahko izražene na antigen predstavitvenih celicah (*APC*), pa tudi na tirociti (npr. pri ljudeh z bazedovko). Da pride do popolne aktivacije limfocitov T, pa so potrebni še dodatni sprožitelji, npr. prisotnost molekul *CD40* na tirociti (predvsem pri razvoju bazedovke) (7, 11). Poleg polimorfizma gena *HLA* lahko do nastanka avtoaktivnih celic pride tudi zaradi genetskih motenj v centralni (gen *TSH-R*) in periferni toleranci (gena *FOXP3* in *CD25*) (7). Z vezavo protiteles na receptor se sproži veriga znotrajceličnih mehanizmov, ki povzroči hipertrofijo ščitnice in prekomerno sintezo ter izločanje ščitničnih hormonov (10).

Hipertiroza se pri bazedovki lahko kaže z različnimi simptomi in znaki. Bolniki čutijo palpitacije, so tesnobni ali nervozni in razdražljivi, počutijo se utrujene, slabo prenašajo višje temperature v okolju, tresejo se, pogosteje odvajajo blato. Poročajo tudi o upadu telesne teže kljub povečanemu apetitu. Ženske imajo pogosto menstrualne težave, pri moških lahko pride do erektilne disfunkcije. Najpogostejši znaki hipertiroze so difuzna golša, hiperaktivnost, topla in vlažna koža, pretirano znojenje, pospešen srčni utrip, povišan *KT*, fin tremor, hiperrefleksija, mišična šibkost (6, 12, 13). Poleg ščitnice je zaradi navzkrižne reaktivnosti ščitničnih protiteles lahko prizadeto tudi tkivo očnice (razvoj ščitnične orbitopatije) in kože (ščitnična dermopatija).

Dokončno lahko diagnozo bazedovke potrdimo na osnovi zvišane koncentracije protiteles *anti TSH-R* (14, 15). Z *UZ* ugotovimo, da je ščitnica hipohogena in nehomogene strukture, pogosto ugotavljamo izrazito difuzno povečano prekrvljenost (slika 3). Na scintigramu ščitnice s ^{99m}Tc -perhnetatom ali ^{123}I ugotavljamo intenzivno in homogeno kopičenje radioizotopa v ščitnici (slika 3) (10, 12, 15).

Cilji zdravljenja bazedovke so vzpostavitev normalne serumske koncentracije *TSH*, ščitničnih hormonov in *anti TSH-R*,

preprečiti ponoven nastanek hipertiroze ter preprečiti nastanek ali napredovanje ščitnične orbitopatije (10). Za zdravljenje so na voljo tri možnosti: zdravljenje z zdravili (tirostatiki), zdravljenje z ^{131}I in kirurško zdravljenje (10). Pri bolnikih s hudo hipertirozo v pričetku zdravljenja za zmanjševanje adrenergičnih simptomov, kot so palpitacije in tremor, svetujemo tudi zaviralce adrenergičnih receptorjev β (10).

V Evropi bazedovko najpogosteje pričnemo zdraviti s tirostatiki. V Sloveniji uporabljamo tiamazol in propiltiouracil (10, 13, 15). Tirostatiki aktivno prehajajo v ščitnično celico ter zavirajo jodiranje tiroglobulina in reakcijo vezave, v kateri nastajajo ščitnični hormoni, torej procese, ki jih katalizira TPO (16). Z jodidom v kompleksni reakciji tekmujejo za aktivna mesta na TPO. Razpolovni čas tirostatika v tirocitu je obratno sorazmeren z znotrajcelično količino jodida (12, 16). Dokler se koncentracije ščitničnih hormonov ne normalizirajo, priporočamo počitek (16). Blagi in pogostejši neželeni učinki tirostatikov so srbenje, kožni izpuščaji, bolečine v sklepih. Resni in redki neželeni učinki vključujejo agranulocitozo, hepatotoksičnost, aplastično anemijo in vaskulitis (16, 17). Ker se agranulocitoza pojavi nenadoma, vse bolnike opozorimo, da morajo ob vsakem vročinskem obolenju takoj poiskati zdravniško pomoč (16). Če zdravljenje s tirostatiki prehitro prekinemo, tvegamo ponovitev hipertiroze, zato zdravljenje bazedovke s tirostatikom običajno traja 12–18 mesecev (12, 16, 17). Končamo ga, ko se protitelesa antiTSH-R normalizirajo in dosežemo stabilno evtirotično stanje (16). Če se pojavijo stranski učinki, ponovitev bazedovke, klinično pomembna ščitnična orbitopatija ali pomembna pridružena bolezen srca, se odločimo za definitivno zdravljenje bazedovke s ciljem povzročiti trajno hipotirozo. To lahko dosežemo s terapevtskim odmerkom ^{131}I ali s tiroidektomijo. V obeh primerih potrebujejo bolniki nato vse-

življenjsko nadomestno zdravljenje z levotiroksinom (12, 16).

Zdravljenje z ^{131}I se lahko pri bazedovki uporablja tudi kot zdravljenje prvega izbora, ob upoštevanju kontraindikacij. Absolutni kontraindikaciji sta nosečnost in dojenje (16). ^{131}I se pri tej vrsti zdravljenja uporablja v obliki jodidne soli, v ščitnično celico pa vstopa s privzemom preko natrijevega jodidnega simporterja. ^{131}I je radionuklid, ki seva žarke β in γ z razpolovno dobo osem dni (17). Za terapevtski učinek ^{131}I so odgovorni žarki β , ki imajo maksimalno energijo 0,61 MeV, povprečno energijo 0,192 MeV in 0,88 mm dosega v tkivu (17). Povzročijo nepopravljivo okvaro DNA v tirocitih in posledično njihov propad (10, 17). Žarki γ imajo manjšo energijo (159 keV), so pa bolj prodorni in imajo doseg nekaj metrov (17). Predstavljajo glavni vir sevalne obremenitve bolnika in okolice. Po veljavni zakonodaji o varstvu pred ionizirajočim sevanjem lahko ambulantno apliciramo aktivnosti do 800 MBq oz. mora biti hitrost doze en meter od bolnika ob odpustu pod 40 $\mu\text{Sv/h}$. Pri višjih aktivnostih je treba bolnike sprejeti v bolnišnico (16). V nekaterih centrih računajo aktivnost ^{131}I , ki jo bodo aplicirali, po formulah, ki upoštevajo volumen ščitnice in odstotek kopičenja testne aktivnosti izotopa po določenem času, drugje, in tudi pri nas, pa apliciramo fiksne aktivnosti (16). Pri bazedovki običajno apliciramo aktivnosti 550–740 MBq (16).

Tiroidektomija pride v poštev predvsem pri bolnikih z zelo veliko golšo (16). Resna, vendar redka zapleta te operacije sta poškodba povratnega grlnega živca (lat. *n. laryngeus recurrens*), ki lahko povzroči prehodno ali trajno hripavost, in poškodba žlez obščitnic ter posledični hipoparatiroidizem (16).

Delovanje ščitničnih hormonov na srčno-žilni sistem

Ščitnični hormoni vplivajo na vse organske sisteme, na rast tkiv, njihovo diferenciacijo,

presnovno in na porabo kisika (18, 19). Še zlasti je pomemben njihov vpliv na srčno-žilni sistem, ki je občutljiv že na majhne spremembe v serumski koncentraciji ščitničnih hormonov. Na srčno-žilni sistem vplivajo ščitnični hormoni neposredno in posredno z vplivom na simpatični živčni sistem, na gladko mišičje v žilni steni, na sistem renin-angiotenzin-aldosteron in na eritropoezo (18, 19). Glavno vlogo pri tem ima T_3 , ki zmanjšuje sistemski žilni upor, pospeši srčni utrip v mirovanju, poveča sposobnost krčenja miocitov ter poveča volumen krvi in minutni volumen srca (20).

Ščitnični hormoni na srce delujejo z uravnavanjem izražanja nekaterih strukturnih in regulatornih genov (19). Učinki ščitničnih hormonov so genomski preko jedrnih receptorjev za ščitnične hormone (TR), ki T_3 vežejo z večjo afiniteto kot T_4 . Jedrne receptorje poznamo v dveh izoformnih oblikah α in β ($TR\alpha$ in $TR\beta$) (21). V prisotnosti T_3 se TR vežejo na promotorske regije genov, odvisnih od ščitničnih hormonov in aktivirajo izražanje pozitivno reguliranih genov, npr. genov za poglobilni kompleks tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex α* oz. α -MHC), napetostno odvisni K^+ -kanalček, Ca^{2+} -ATPazo sarkoplazemskega/endoplazemskega retikuluma (angl. *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*, SERCA2), Na^+/K^+ ATPazo, adrenergične receptorje β_1 itd., zavirajo pa izražanje negativno reguliranih genov, npr. β -MHC, izmenjevalec Na^+/Ca^{2+} , fosfolamban itd. (21). Negeonomsko delujejo ščitnični hormoni na membranske ionske kanalčke za natrij, kalij in kalcij, vplivajo na polimerizacijo aktina in na adeninski nukleotidni translokator 1 v membrani mitohondrijev ter na druge znotrajcelične signalne poti v srcu in v gladki mišičnini žilja. Veliko ionskih kanalov, transkripcijsko uravnavanih s ščitničnimi hormoni, je posttranslacijsko uravnavanih preko negenomskih mehanizmov (21, 22).

Ščitnični hormoni pomembno vplivajo na krčljivi aparat srca, ki je sestavljen iz hitrih težkih verig α -miozina, ki imajo večjo ATPazno aktivnost in sposobnosti krčenja, ter počasnih težkih verig β -miozina, ki imajo manjše sposobnosti krčenja (19). Poleg vpliva na krčljive elemente kardiomiocita T_3 stimulira tudi izražanje gena za beljakovino SERCA2, zavira pa izražanje njegovega zaviralca fosfolambana. SERCA2 ima ključno vlogo pri črpanju kalcija iz citoplazme v sarkoplazemski retikulum (SR). Ščitnični hormoni s spodbujanjem izražanja gena za SERCA2 zvišajo njegovo koncentracijo in povečajo hitrost sproščanja in ponovnega privzema kalcija iz SR. Zvišanje koncentracije kalcija v citosolu ojača krčljivost srčne mišice v sistoli, hitrejši ponovni privzem kalcija pa prispeva k povečanju diastolične funkcije srca (19, 21).

S povečanjem sposobnosti krčenja ščitnični hormoni povečajo porabo kisika v kardiomiocitih. Zaradi večjega števila mitohondrijev se poveča proizvodnja ATP. Pri hudi hipertirozi pa se kljub povečani porabi kisika zmožnost njegove izrabe bistveno zmanjša (zaradi nenormalnega delovanja encimov oksidativne fosforilacije) (23).

Ščitnični hormoni vplivajo na srčno-žilni sistem tudi z delovanjem na mišični-žilne stene. Na ta način lahko za 50–70 % zmanjšajo sistemski žilni upor in posledično znižajo diastolični KT ter povečajo končni diastolični volumen levega prekata, poleg tega pa spodbujajo tudi nastanjanje vazodilatatorja dušikovega oksida. Ščitnični hormoni povečajo volumen krvi s spodbujanjem delovanja osi renin-angiotenzin-aldosteron, povečanjem eritropoeze in reabsorpcije natrija v ledvicah (23).

Prizadetost srčno-žilnega sistema zaradi hipertiroze

Ščitnični hormoni lahko na srce delujejo škodljivo preko več mehanizmov: neposredno toksično delovanje na miokard, pove-

čana občutljivost miokarda na delovanje simpatičnega živčnega sistema (preko povečanega izražanja adrenoreceptorjev β_1), znižanje koncentracije znotrajceličnega kalija in spremembe v reaktivnosti žilnega sistema (23). Posledice hipertiroze so tudi zvišan sistolični KT, zmanjšan sistemski žilni upor in diastolični KT, povečanje kontraktilnosti levega prekata, volumna krvi, porabe kisika v miokardu in povečanje minutnega volumna do 300 %. Klinično se navedene spremembe lahko odražajo kot sinusna tahikardija, AF, maligna hipertenzija in srčno popuščanje (pogosto v sklopu tahikardne kardiomiopatije) (23–25).

Tipična značilnost manifestne hipertiroze je tahikardija, ki je posledica hitre diastolične depolarizacije zaradi krajšega akcijskega potenciala (AP) v celicah sinoatrialnega vozla, zato je najpogostejša sinusna tahikardija. Dodatno ščitnični hormoni pospešijo sistolično in diastolično depolarizacijo v srčnem vzpodbujevalniku in prevodnem sistemu, zato se AP in refraktarna doba atrijskih in atrioventrikularnih mioцитov skrajšata, kar lahko povzroči tudi atrijske prezgodnje srčne utripe in AF (18, 23). K aritmogenim učinkom ščitničnih hormonov lahko prispevata tudi večja gostota adrenergičnih receptorjev β na površini atrijskih kardiomiocitov (18) in povečana spontana aktivnost kardiomiocitov na stiku pljučnih ven z levim preddvorom (23).

Pri približno tretjini bolnikov s hipertirozo, zlasti pri starejših, se razvije arterijska hipertenzija (18). Hipertenzija je pogosto posledica nezmožnosti žilnega sistema za prilagoditev povečanemu utripnemu volumnu. Po vzpostavitvi evtirotičnega stanja se KT normalizira (18). Pogosta posledica hipertiroze je tudi pljučna hipertenzija, ki je nemalokrat povezana z insuficienco trikuspidalne in mitralne zaklopke. Pri bazedovki je prizadetost zaklopk lahko posledica dveh mehanizmov. Prvi je posledica povečanje sinteze glikozaminoglikana

v endokardu, kar povzroči zadebelitev zaklopke, drugi pa je zmanjšan tonus papilarnih mišic in zato njihova prenapetost, posledica pa je lahko prolaps mitralne zaklopke (23).

Hipertiroza lahko vpliva tudi na koagulacijske procese in je povezana z večjim tveganjem za nastanek venske tromboze. Pri hipertirotičnih bolnikih so ugotovili zvišane koncentracije von Willebrandovega faktorja, faktorja VIII, fibrinogena, zaviralca aktivatorja plazminogena in drugih dejavnikov tveganja za hiperkoagulabilnost krvi (26, 27).

Bolniki z dlje trajajočo nezdravljeno hipertirozo imajo povečano tveganje za srčno popuščanje (28). Desnostransko srčno popuščanje je lahko posledica volumnske preobremenitve desnega prekata zaradi povečanega volumna krvi in povečanega venskega povratka, kar je posledica vpliva ščitničnih hormonov na delovanje osi renin-angiotenzin-aldosteron, eritropoezo in povečano reabsorpcijo natrija v ledvicah (18, 23). V tem primeru je lahko prisotna dilatacija desnega prekata, razširitev obroča trikuspidalne zaklopke s trikuspidalno insuficienco, ki je pogosta pri bolnikih s pljučno hipertenzijo (29). Hipertiroza lahko povzroči tudi kardiomiopatijo, povzročeno s tahikardijo. Tahikardna kardiomiopatija (v tuji literaturi se uporablja tudi izraz tirotoksična kardiomiopatija), povezana s srčnim popuščanjem, je dilatativna kardiomiopatija, ki nastane zaradi dolgotrajne tahikardije in je ob zdravljenju pogosto vsaj delno reverzibilna (24).

Tahikardna kardiomiopatija

Kardiomiopatijo, povzročeno s tahikardijo, lahko definiramo kot sindrom srčnega popuščanja, ki izvira iz pospešenega utripa. Tahikardno kardiomiopatijo lahko povzročijo različne tahiaritmije, kot so AF (najpogostejši vzrok), supraventrikularne ali ventrikularne tahiaritmije (30). Stopnja sistolične in diastolične okvare levega

prekata je povezana s hitrostjo tahiaritmije in njenim trajanjem (29, 30). Strukturne in funkcionalne spremembe v sklopu tahikardne kardiomiopatije so največkrat vsaj delno reverzibilne, temeljni pogoj za okrevanje pa je povratek srčne frekvence v normokardno območje (29, 30).

Patofiziološki mehanizmi, vpleteni v nastanek tahikardne kardiomiopatije, so kompleksni in še ne popolnoma pojasnjeni (31). Do dilatacije srčnih votlin pride predvsem zaradi sprememb na nivoju kardiomiocitov, ki zajemajo raztezanje celic, zmanjšano površino preseka miocitov in moteno poravnavo miofibril ter njihovo hipertrofijo. Te spremembe so lahko tudi posledica sprememb v zunajceličnem matriksu in okrnjene vezave miocitov na bazalno membrano (29, 31). Poleg strukturnih sprememb so za razvoj tahikardne kardiomiopatije pomembne tudi elektrofiziološke spremembe miokarda, ki jih spremljajo zmanjšana amplituda AP, zmanjšan tok kalcija skozi L-tip kanalčkov in podaljšano trajanje AP ter spremenjen transport kalcija v SR (29, 30). V patogenezo tahikardne kardiomiopatije je vključena tudi spremenjena energetika miokarda, ki vključuje znižane zaloge kreatina, fosfokreatina, ATP in glikogena ter povečano aktivnost encimov citratnega cikla in zmanjšano aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze (29, 30).

Mehanizem, ki bi lahko prispeval k tahikardni kardiomiopatiji, je tudi ishemija miokarda, do katere naj bi prišlo zaradi sprememb v strukturi, porazdelitvi in funkciji koronarnega žilja, zlasti na mikrovaskularnem nivoju. To povzroči spremenjeno razmerje med subendokardnim in subepikardnim koronarnim pretokom in oslabi koronarno rezervo (31).

Ob nastanku tahikardne kardiomiopatije se aktivirajo kompenzatorni neurohumoralni mehanizmi, kot so povišana koncentracija plazemskih kateholaminov, atrijskega natriuretičnega peptida, renina in aldosterona (32). Ti mehanizmi predsta-

vljajo temelj medikamentozne obravnave srčnega popuščanja. Poudarili bi tudi, da je proženje radiofrekvenčnih pulzov pri tehniki spinskega odmeva ob slikanju z magnetno resonanco kontrolirano z elektrokardiogramom, zato je smiselno takšno preiskavo opraviti, ko že dosežemo ustrezen nadzor nad srčno frekvenco (32).

Razpravljanje o obravnavi naše bolnice

Pri predstavljeni bolnici je bila glede na dolgotrajno simptomatiko hipertiroza najverjetneje dlje časa neprepoznana. Čeprav je golša pogost znak bazedovke, pri naši bolnici povečana ščitnica ni bila prisotna. Kljub temu, da raven ščitničnih hormonov pri naši bolnici ni bila zelo povišana, se je zaradi dolgotrajne AF s tahikardnim odgovorom prekatov razvila tahikardna kardiomiopatija. Takoj po postavljeni diagnozi smo pričeli zdraviti tako bazedovko kot srčno popuščanje.

V nasprotju z običajnim načinom začetnega zdravljenja bazedovke, tj. z uvedbo tirostatika za čimprejšnjo normalizacijo koncentracije ščitničnih hormonov, smo se pri bolnici odločili za takojšnje zdravljenje s terapevtskim odmerkom ^{131}I . S tem zdravljenjem smo želeli trajno odpraviti hipertirozo, ki je imela pri bolnici tako pomemben vpliv na srce. Čeprav je bila bolnica obremenjena z jodom (že v urgentni ambulanti je prejela amiodaron, naslednji dan pa so ji opravili še koronarografijo z jodnim kontrastnim sredstvom), smo namreč na scintigramu ščitnice ugotavljali dobro kopičenje izotopa. Zato je bilo zdravljenje z ^{131}I možno. Takrat še ni bilo jasno, ali bo za obvladovanje tahikardije potrebovala dolgotrajno zdravljenje z amiodaronom, ki pa je ob znani hipertirozi kontraindicirano, saj jo lahko zelo poslabša. Amiodaron lahko namreč zaradi strukturnih podobnosti s ščitničnimi hormoni in visoke vsebnosti joda povzroča motnje v delovanju ščitnice, tako hipertirozo kot hipotirozo (34). Ker je amio-

daron lipofilna spojina z dolgim eliminacijskim razpolovnim časom (do 100 dni), se njegovi stranski učinki lahko kažejo še mesece po prekinitvi zdravljenja (34). Ker bi zdravljenje z amiodaronom lahko poslabšalo hipertirozo, smo se takoj odločili za definitivno obliko zdravljenja ščitnične bolezni – zdravljenje z ^{131}I , brez predhodnega zdravljenja s tirostatiki. Iz slike 2 je razvidno, da smo hitro dosegli znižanje serumske koncentracije ščitničnih hormonov. Ker s prvim terapevtskim odmerkom ^{131}I nismo dosegli popolne umiritve hipertiroze, je po približno 6 mesecih prejela drugi terapevtski odmerek ^{131}I , s čimer smo dosegli terapevtski cilj. Takšni bolniki običajno potrebujejo vseživljenjsko nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, kar se je zgodilo tudi pri naši bolnici. Cilj zdravljenja z levotiroksinom je normalizacija koncentracije TSH.

Zdravljenje srčnega popuščanja je temeljilo na zdravljenju osnovne bolezni, zavari čezmernega nevrohormonskega odgovora in zmanjševanju sistemske in pljučne kongestije ter preprečevanju akutnega poslabšanja srčnega popuščanja (32). V terapijo smo uvedli zaviralec adrenergičnih receptorjev β bisoprolol, antagonist mineralokortikoidnih receptorjev spironolakton in diuretik furosemid. Pri zdravljenju srčnega popuščanja ima zaviralec adrenergičnih receptorjev β vlogo pri zmanjševanju nevrohormonske aktivacije, lahko pa smo

dosegli tudi ciljno srčno frekvenco, ki je priporočena v zdravljenju atrijske fibrilacije (v mirovanju $< 110/\text{min}$, idealno $60\text{--}80/\text{min}$) (32). Zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev ima poleg blagega diuretičnega učinka tudi pomembno vlogo pri zaviranju preoblikovanja srčne mišice. Obe zdravili s svojimi učinki podaljšujeta preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem (32). Diuretik smo pri bolnici uvedli zaradi znakov pljučne kongestije. Zdravljenje z njim je simptomatsko in ne podaljšuje preživetja bolnikov. Pri zdravljenju srčnega popuščanja lahko uporabljamo tudi zaviralce neprilizina, zaviralce angiotenzinske konvertaze, angiotenzina in zaviralce angiotenzinskih receptorjev. Za terapijo z zdravili iz navedenih skupin se nismo odločili zaradi vztrajno nizkih vrednosti KT, ki smo jih beležili pri bolnici.

ZAKLJUČEK

V prispevku predstavljamo primer bolnice s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke. Z zgodnjim in usmerjenim zdravljenjem srčnega popuščanja in basedovke smo vzpostavili normalno koncentracijo ščitničnih hormonov in dosegli pomembno izboljšanje delovanja srčne mišice. Pri vseh bolnikih, pri katerih načrtujemo zdravljenje z amiodaronom ali so ga prejeli v sklopu urgentne obravnave, priporočamo tirolško obravnavo (34).

LITERATURA

1. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362 (15): 1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337
2. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: Data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (17): 1795-803. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.055
3. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18 (12): 1301-10. doi: 10.1093/ehjci/jex244
4. Feliciano DV, DuBose JJ, Robert James Graves (1796-1853), The Irish School of Medicine, and Graves' Disease. *Am Surg.* 2023; 31348231156771. doi: 10.1177/00031348231156771
5. Leporati P, Gropelli G, Zerbini F, et al. Etiopathogenesis of Basedow's disease. *Nuklearmedizin.* 2015; 54 (5): 204-10. doi: 10.3413/Nukmed-0739-15-04
6. Gaberšček S, Gaberšček B, Zaletel K. Incidence of thyroid disorders in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133 (5-6): 182-7. doi: 10.1007/s00508-020-01662-5
7. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
8. Wu D, Xian W, Hong S, et al. Graves' disease and rheumatoid arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 702482. doi: 10.3389/fendo.2021.702482
9. Li J, Bai L, Wei F, et al. Effect of thyroxine in the treatment of Graves' disease: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 11: 560157. doi: 10.3389/fendo.2020.560157
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 ETA Guideline for Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7 (4): 167-86. doi: 10.1159/000490384
11. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008; 30 (1-2): 58-62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010
12. Prasek K, Płazińska MT, Królicki L. Graves' disease: nuclear medicine techniques. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2015; 18 (2): 110-6. doi: 10.5603/NMR.2015.0026
13. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (4-5): 398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
14. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (12): 3704-20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646
15. Albakri A. Thyrotoxic heart failure: ECG diagnosis and management. *Integr Mol Med.* 2019; 5 (6): 1-11. doi: 10.15761/IMM.1000350
16. Gaberšček S. Ščitnica. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina.* 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p.741-69.
17. Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine vs antithyroid meds for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2: CD010094. doi: 10.1002/14651858.CD010094.pub2
18. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, et al. LV function in thyrotoxicosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 189-200. doi: 10.2147/TCRM.S68752
19. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr Heart Fail Rep.* 2008; 5 (3):170-6. doi: 10.1007/s11897-008-0026-9
20. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (16): 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045
21. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol.* 2016; 41 (2): 65-92. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
22. Babenko AY, Bairamov AA, Grineva EN, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy. In: *Cardiomyopathies - From basic research to clinical management.* London: IntechOpen; 2012. doi: 10.5772/29331
23. Bhattad PB, Roumia M. Cardio-thyrotoxicosis syndrome. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37659. doi: 10.7759/cureus.37659
24. Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, Lobato-Jeri CJ, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy. *touchREV Endocrinol.* 2023; 19 (1): 78-84. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.78
25. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, et al. Atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res.* 2009; 2 (1): 4. doi: 10.1186/1756-6614-2-4
26. Horacek J, Maly J, Svilius I, et al. Prothrombotic changes in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172 (5): 537-42. doi: 10.1530/EJE-14-0801

27. Roffi M, Cattaneo F, Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30 (2): 47–58.
28. Whitner TE, Hudson CJ, Smith TD, et al. Hyperthyroidism as tricuspid regurgitation. *Tex Heart Inst J.* 2005; 32 (2): 244–5.
29. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2019; 49 (9):808–17. doi: 10.4070/kcj.2019.0199.
30. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2013; 2 (2): 82–90. doi: 10.15420/aer.2013.2.2.82.
31. Moe GW, Stopps TP, Angus C, et al. Serum sodium and neuroendocrine changes. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13 (1): 173–9.
32. Koželj M. Bolezni srca in obtočil. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p.119–351.
33. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7): 706–14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
34. Bedernjak Bajuk N, Zaletel K. Čezmeren vnos joda in ščitnica. V: Bajuk Studen K, Bešič N, Cedilnik Gorup E, et al., eds. *Dan ščitnice*. 4. Slovensko srečanja. Ljubljana, 2019.

Prispelo 25. 9. 2024.

Bernardka Ančimer¹

Transdermalna aplikacija ogljikovega dioksida pri zdravljenju kronične rane pri bolniku s sladkorno boleznijo: prikaz primera s pregledom literature

Transdermal Application of Carbon Dioxide in the Treatment of Chronic Wounds in Diabetic Patients: A Case Report with a Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična rana, sladkorna bolezen, transdermalna aplikacija ogljikovega dioksida, preskrba tkiva s kisikom

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je celjenje kroničnih ran dolgotrajno – pride do podaljšanja vnetne faze celjenja rane zaradi večje količine vnetnih snovi in znižane količine celic imunskega sistema v krvi, zato so pogoste tudi okužbe rane. Bolniki s sladkorno boleznijo imajo pogosto bolezensko spremenjene krvne žile, kar privede do slabše prekrvitve in preskrbe prizadetega tkiva s kisikom. Predvsem so prizadete kapilare, zmanjšana je sposobnost tvorbe novih kapilar. Dobra preskrba tkiva s kisikom je ključnega pomena med celjenjem rane. V članku predstavljamo klinični primer bolnice z dolgoletno sladkorno boleznijo s kroničnimi ranami na obeh golenih, ki se kljub standardni oskrbi kroničnih ran in antibiotičnemu zdravljenju niso celile. Diabetična nevropatija, spremembe na krvnih žilah in oslabiljen imunski sistem kot posledica sladkorne bolezni so pri bolnici povzročili oslabiljeno preskrbo tkiv s kisikom. Poleg standardne oskrbe rane smo kot adjuvantno zdravljenje uvedli transdermalno aplikacijo ogljikovega dioksida. Bolnici smo pred 1., 5., 10., 15. in pred 20. terapijo (od skupno 20) izmerili prisotnost kisika v tkivu. Preskrba tkiva s kisikom se je med zdravljenjem izboljševala.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic wound, diabetes, transdermal application of carbon dioxide, tissue oxygenation

In patients with diabetes, the healing of chronic wounds is prolonged due to an extended inflammatory phase, caused by an increased amount of inflammatory substances and a reduced number of immune system cells in the blood, making wound infections more common. Diabetic patients often have diseased blood vessels, leading to poor circulation and reduced oxygen supply to the affected tissue. Capillaries are particularly affected, and the

¹ Bernardka Ančimer, dipl. m. s., Ambulanta za kronične rane, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; bernarda.ancimer@gmail.com

ability to form new capillaries is diminished. Adequate oxygen supply to the tissue is crucial for wound healing. This article presents a clinical case of a long-term diabetic patient with chronic wounds on both lower legs that did not heal despite standard chronic wound care and antibiotic treatment. Diabetic neuropathy, vascular changes, and a weakened immune system due to diabetes resulted in an impaired oxygen supply to the tissues. In addition to standard wound care, we introduced transdermal carbon dioxide application as an adjuvant therapy. The patient's tissue oxygenation was measured before the 1st, 5th, 10th, 15th, and 20th therapy session (out of a total of 20). Tissue oxygenation improved throughout the treatment.

UVOD

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so zaradi visokega krvnega sladkorja pogosto prisotne bolezni perifernih živcev (t. i. diabetična nevropatija), ishemija (pomanjkljiva preskrba tkiv s kisikom (O_2)) in okužbe. Ta kombinacija dejavnikov lahko povzroči nastanek kronične rane, ki lahko privede do gangrene (odmiranje tkiva z gnitjem). Če zdravljenja ni, lahko gangrena privede do amputacije prizadetega dela, običajno stopala ali prstov na nogah. V 50 % primerov bodo bolniki s sladkorno boleznijo vse svoje življenje ogroženi za razvoj t. i. diabetičnega stopala. V 15 % primerov razvijejo vsaj en zaplet, povezan z diabetičnim stopalom, kot so razjede, okužbe, deformacije in otekanje. V 6 % ti zapleti zahtevajo kirurške posege, vključno z amputacijo prizadetega dela uda. Zaradi zapletov diabetičnega stopala se izvede večino (85 %) netravnatičnih amputacij stopala, tj. amputacij, ki se ne zgodijo zaradi neposrednih poškodb. Ko je eno stopalo amputirano zaradi diabetičnega stopala, se verjetnost za amputacijo drugega stopala v naslednjih petih letih poveča na 50 % (1).

Do diabetične nevropatije pri sladkornih bolnikih pride zaradi prizadetosti perifernih živcev. Stanju, ki vpliva na živce, odgovorne za prenos občutkov, kot so dotik, bolečina, temperatura (toplo/hladno) idr., iz telesa v osrednji živčni sistem, pravimo senzorična nevropatija. Senzorična nevropatija povzroči oslabitev ali popolno izgubo teh

občutkov, saj poškodovani živci ne morejo več pravilno prenašati signalov. Bolnik zaradi zmanjšanja oz. izgube teh občutkov ni pozoren na poškodbe oz. ob poškodbah ne ukrepa ustrezno. Zaradi okvarjene globoke občutljivosti (izguba občutkov za položaj telesa, gibanje in ravnotežje) se spremeni mehanika hoje. Motorična nevropatija pa vodi do atrofije mišic, ki jih oživčujejo prizadeti živci. Prisotni znaki, kot so atrofija mišic, suha, trda in razpokana koža, kladvasti, krempljasti prsti, deformacija stopal ter omejena gibljivost sklepov, povečajo plantarni pritisk na stopalu, kar pripelje do nastanka razjede (1). Prisotna je tudi avtonomna nevropatija, zaradi katere je zmanjšano ali odsotno znojenje. Koža je zato suha in nastajajo razpoke – le-te so vstopna točka za mikroorganizme, ki lahko povzročijo okužbo (2).

Okvara ožilja privede do hipoksije, ki je pogosto fiziološki znak za začetek celjenja ran – povzroči aktivacijo različnih signalnih poti, ki spodbujajo celjenje. Hipoksija povzroči upočasnjeno presnovo, ki je odvisna od glikolitičnih poti, in kronično vnetno stanje, ki se ohranja zaradi povečanja količine sprožitvenega dejavnika hipoksije 1α (angl. *hypoxia inducible factor 1 α* , HIF-1 α). V celicah HIF-1 α na ravni prepisovanja spodbuja odziv na hipoksijo, kar preprečuje celično smrt kot odgovor na nadaljnjo hipoksijo (3). Dolgotrajna hipoksija lahko negativno učinkuje na celjenje ran in splošno regeneracijo poškodovanega tkiva, saj (3):

- omogoča razmnoževanje bakterij in pojav okužb,
- ovira širjenje fibroblastov,
- ovira proizvodnjo kolagena in
- zavira angiogenezo.

Celična proliferacija in obramba pred bakterijami sta dejavnika, ki omogočata hitrejšo obnovo poškodovanega tkiva (3).

Vzpostavljena mikrocirkulacija tkiva je nujno potrebna za celjenje kroničnih ran. Mikrocirkulacijo predstavljajo majhne arterije, arteriole, kapilare, venule in majhne vene. Pomembno vlogo pri mikrocirkulaciji ima ogljikov dioksid (CO_2), ki povzroča vazodilatacijo. S povečano hipoksijo v koži zaradi aplikacije CO_2 telo sproži odgovor, ki vključuje povečano produkcijo žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Ta mehanizem spodbuja rast novih krvnih žil v poškodovanih tkivih. To povzroči večji pretok krvi in s tem večjo dostavo O_2 v tkivu (4). O_2 je potreben za celično dihanje, saj služi kot prejemnik elektronov v sistemu za prenos elektronov. CO_2 nastaja kot stranski produkt celičnega dihanja. Za vzdrževanje tkiva je potrebno ravnovesje med dovajanjem O_2 in odstranjevanjem CO_2 . Kadar je pretok krvi premajhen ali ko je potreba po O_2 v tkivih večja od dovedene količine, pride do hipoksije v tkivih. Bohrov učinek opisuje povečano sproščanje O_2 v tkivih z nizko koncentracijo O_2 v kapilarah, kjer CO_2 zniža pH krvi. Ko se pH krvi zniža, se zmanjša afiniteta hemoglobina za O_2 , tako pride do učinkovitejšega sproščanja O_2 iz hemoglobina. Kopičiti se začnejo stranski presnovni produkti, vključno s CO_2 (5, 6).

PRIKAZ PRIMERA

Bolnica ima 74 let. Zadnjih 27 let ima sladkorno bolezen. Tromesečna vrednost glikiranega hemoglobina (hemoglobin A_{1c} , HbA_{1c}) je 7,4 %. Samostojno si aplicira inzulin dvakrat dnevno v podkožje na trebuhu. Že dve leti ima prisotni razjedi na levi

in desni goleni, ki se ne zacelita. S strani družinskega zdravnika je bila napotena na pregled v ambulanto za kronične rane. Ob anamnezi pove, da ima tudi zdravila za povišan krvni tlak. Kljub rednim prevezam v ambulanti za kronične rane Splošne bolnišnice Novo mesto in pomoči patronažne službe se rana ni zacelila. Opravljene so bile meritve gleženjskih indeksov ter CT-angiografija medeničnih arterij in arterij spodnjih udov. Izvidi so pokazali dobro prehodne arterije. Odvzeli smo bris ran. Po priporočilu infektologa je bolnica prejela antibiotik glede na antibiogram. Po zdravljenju z antibiotiki je bilo iz rane izločenega manj izločka, zmanjšala se je rdečina v okolici rane. Bolnica je kljub temu navajala hude bolečine.

Odločili smo se za zdravljenje s transdermalno aplikacijo CO_2 z napravo PVR SYSTEM® (Derma Art, Brežice, Slovenija), ki omogoča transdermalno aplikacijo CO_2 z 99,9-% koncentracijo v plinastem agregatnem stanju. Pred prvo terapijo smo opravili osnovne laboratorijske preiskave ter naredili oceno rane. Zdravljenje je potekalo vsak dan od ponedeljka do petka. S pomočjo naprave TIVITA® Tissue System (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Nemčija), ki temelji na neinvazivni tehnologiji in spremlja področno preskrbo tkiv s O_2 , smo pred 1., 5., 10., 15. in pred 20. terapijo (od skupno 20) izmerili saturacijo O_2 v tkivu (StO_2). Meritve smo opravili na levi in desni goleni v predelu samih ran in na palcih obeh nog. Med terapijami smo pri bolnici kronični rani mehansko in kirurško čistili. Ker je imela bolnica rani med posamezno terapijo odviti, smo ji nanju dnevno nanесли vazelinsko mrežico (zaradi vsakodnevne preveze na rani ni bilo smiselno nanašati sodobne obloge). Po končanem zdravljenju smo na rani namestili alginatno oblogo z medicinskim medom. Obloga z medicinskim medom deluje antibakterijsko in antioksidativno. Z rednimi prevezi kroničnih ran je bolnica nadaljevala s pomočjo

patronažne službe na dva do tri dni ter z obiski v ambulanti za kronične rane, kjer je zdravnik rani mehansko in kirurško očistil ter podal navodila za patronažno službo. Obiski v ambulanti za kronične rane so sprva potekali enkrat tedensko, ob izboljšanju celjenja pa enkrat mesečno. V vmesnem času je preveze opravljala patronažna služba.

Pred zdravljenjem s transdermalno aplikacijo CO₂ je bila vrednost StO₂ v predelu leve goleni v predelu rane 55 %, na levem palcu pa 46 %. Na desni goleni je bila vrednost StO₂ v predelu rane 64 %, na palcu pa 50 %. Že pred peto terapijo je bila vrednost StO₂ glede na začetek višja. Na levi

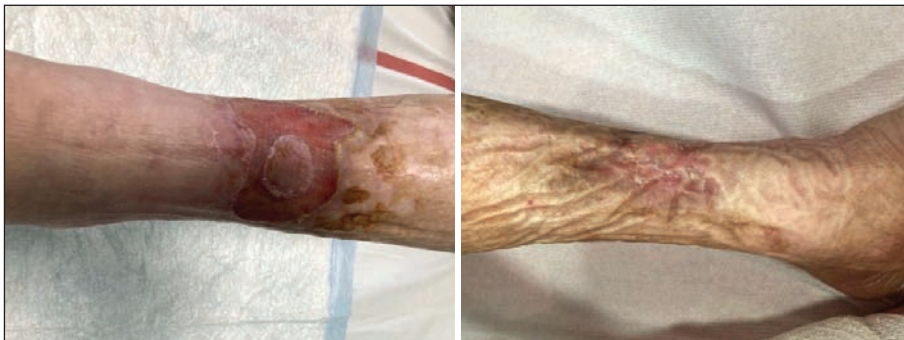
goleni na palcu je bila vrednost StO₂ pred peto terapijo 52 %, v predelu rane pa 56 %. Ravno tako se je na desnem palcu pred peto terapijo vrednost StO₂ zvišala na 52 %, v predelu rane pa je bila 65 %. Pred 10. in 15. terapijo je bila vrednost StO₂ še nekoliko višja. Pred zadnjo (20.) terapijo je bila vrednost StO₂ na levi goleni v predelu rane 68 %, na palcu pa 66 %. Na desni goleni v predelu rane je bila zmerjena vrednost StO₂ 72 %, na palcu pa 63 % (tabela 1). Bolnica je navajala tudi zmanjšanje bolečine. Kronična rana pri bolnici tako na levi kot desni goleni je postala manjša. Na desni goleni je rana postala plitvejša, prisotne so bile sveže granulacije. Sama površina rane

Tabela 1. Prikaz rezultatov meritev z napravo TIVITA® Tissue System (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Nemčija). TIVITA® Tissue System je slikovni spektrometer – posname svetlobo, ki jo odbije vzorčno tkivo, in iz pridobljenih valovnih dolžin izračuna kemično sestavo tkiva. V našem primeru smo merili preskrbo tkiv s kisikom (O₂). Pred prvo terapijo smo z napravo označili točke, kjer nas zanima saturacija O₂ v tkivu (StO₂) – na palcu levega in desnega stopala ter v predelu ran na levi in desni goleni. Prikazani so rezultati pred 1., 5., 10., 15., in 20. terapijo transdermalne aplikacije ogljikovega dioksida (CO₂). StO₂ – saturacija O₂ v tkivu.

Območje merjenja	StO ₂ pred 1. terapijo (%)	StO ₂ pred 5. terapijo (%)	StO ₂ pred 10. terapijo (%)	StO ₂ pred 15. terapijo (%)	StO ₂ pred 20. terapijo (%)
Palec levo	46	52	59	61	68
Rana levo	55	56	56	58	66
Palec desno	50	52	52	56	63
Rana desno	64	65	65	68	72



Slika 1. Prikaz uspešnosti celjenja kronične rane na desni goleni. Fotografija levo prikazuje kronično rano pred zdravljenjem s transdermalno aplikacijo ogljikovega dioksida (CO₂), desna slika prikazuje kronično rano tri mesece po zdravljenju.



Slika 2. Prikaz uspešnosti celjenja kronične rane na levi goleni. Fotografije so bile narejene pred zdravljenjem s transdermalno aplikacijo ogljikovega dioksida (CO₂) (leva slika) in tri mesece po končanem zdravljenju (desna slika).

se je malenkost zmanjšala (slika 2). Že to, da je rana postala plitvejša, je nakazovalo velik napredek pri celjenju – kronična rana na desni goleni je bila pred zdravljenjem zelo globoka ter polna fibrina, ki pa so ga nadomestile sveže granulacije (slika 1). Granulacije so podlaga za zacelitev (7).

RAZPRAVA

Transdermalna aplikacija CO₂ je adjuvantno zdravljenje (uporablja se kot dopolnilo k osnovnemu zdravljenju, da bi izboljšalo izide zdravljenja). V povezavi z zdravljenjem kroničnih ran, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ima pomembno vlogo pri izboljšanju prekrvitve in spodbujanju celjenja ran (8).

Kronične rane, kot so razjede na stopalih pri bolnikih s sladkorno boleznijo, so pogosto posledica slabe mikrocirkulacije in nevroloških zapletov, ki nastanejo zaradi diabetične nevropatije. Ta stanja povzročajo zmanjšanje krvnega obtoka v prizadetih predelih telesa, kar upočasni proces celjenja in povečuje tveganje za okužbe. Z uporabo transdermalne aplikacije CO₂ se poveča pretok krvi v prizadetih tkivih, kar omogoča boljšo preskrbo s O₂ in hranili, potrebnimi za obnovo tkiva. Povečan pretok krvi tako pripomore k hitrejšemu in učinkovitejšemu celjenju ran (8).

Zdravljenje kronične rane pri bolniku s sladkorno boleznijo

Za uspešno zdravljenje kronične rane je potrebno sodelovanje več strokovnjakov (tj. kirurga, internista, diabetologa, infektologa, dietetika itd.). Potrebno je tudi dobro sodelovanje bolnika. Poleg oskrbe rane mora biti bolnik deležen psihološke podpore, kajti celjenje lahko poteka zelo dolgo. Prvi in zelo pomemben korak pri zdravljenju kronične rane je ocena same rane, ki temelji na znanju in izkušnjah strokovnjakov, specializiranih za oskrbo kroničnih ran, ter na uporabi strokovnih standardov. Za vsako rano je velikega pomena čiščenje rane oz. debridement – to delo opravi zdravnik ali usposobljena medicinska sestra (7).

Model TIMERS je pristop, ki se uporablja pri obravnavi kroničnih ran in njihovem zdravljenju. Predstavlja šest ključnih komponent, ki so pomembne za pripravo rane na njeno celjenje (9):

- T – tkivo (angl. *tissue*). Gre za preverjanje in obravnavo tkiva na dnu rane. Treba je odstraniti mrtvo tkivo, saj ovira celjenje in lahko povzroči okužbe. Če je prisotno vitalno tkivo (živo rdeče tkivo z dobro prekrvljenimi granulacijami), ga je treba ohraniti.

- I – okužba (angl. *infection*). Gre za prepoznavanje in zdravljenje okužb, ki so lahko prisotne v rani. Okužbe upočasnijo celjenje, zato je pomembno, da se rane redno spremlja in zdravi z ustreznimi antibiotiki in oblogami.
- M – vlaga (angl. *moisture*). Gre za ohranitev ustrezne vlažnosti v rani. Vlažno okolje spodbuja celjenje, pospešuje namreč rast novih celic in zmanjša tveganje za nastanek skorje, ki bi lahko ovirala zdravljenje.
- E – robovi rane (angl. *edge*). Gre za preverjanje robov rane, saj morajo biti robovi primerni in usklajeni, da omogočijo celjenje. Neenakomerni ali uvlečeni robovi lahko upočasnijo celjenje in vodijo do kronične rane.
- R – ponovna ocena (angl. *reassess*). Gre za redno ponovno ocenjevanje stanja rane, ki je ključno za prilagoditev zdravljenja glede na spremembe v napredovanju celjenja. To vključuje spremljanje napredka rane in prilagajanje zdravljenja (npr. sprememba vrste obloge).
- S – socialni in psihološki dejavniki (angl. *social and psychological factors*). Oskrba ran ni omejena zgolj na fizične vidike, temveč vključuje tudi razumevanje in obvladovanje socialnih ter psiholoških dejavnikov, ki lahko vplivajo na zdravljenje.

Model TIMERS omogoča celovit pristop pri obravnavi kroničnih ran in prispeva k izboljšanju možnosti za uspešno celjenje (9).

Za celjenje ran poznamo ogromno število sodobnih oblog. Le-te zagotavljajo okolje, ki ščiti dno rane preko različnih mehanskih in kemijskih mehanizmov ter ustvarja pogoje za pospeševanje celjenja. Za zdravstvenega delavca je dobro poznavanje oblog ključnega pomena, uporaba napačnih oblog namreč lahko privede do poslabšanja stanja kronične rane (6). Lokalno zdravljenje ran je odvisno od vzroka, faze celjenja in stanja kože v okolici. Pravilna ocena rane je ključnega pomena za uspešno zdrav-

ljenje in celjenje, saj omogoča izbor najustreznejšega pristopa k obravnavi. S sistematično in natančno oceno rane lahko ugotovimo njen tip, stopnjo okužbe, fazo celjenja in morebitne zaplete. Na podlagi teh dejavnikov lahko izberemo pravo oblogo (7).

Cilj pri izbiri obloge je ustvariti optimalne pogoje (toploto in vlažnost) za celjenje. Pod oblogami ran poteka pospešena avtoliza mrtvega tkiva, tvorba granulacijskega tkiva in epitelizacija, kar so ključni procesi v zdravljenju ran. Obloge za rane, še posebej sodobne obloge, igrajo pomembno vlogo pri ustvarjanju najprimernejšega okolja za te procese in s tem pri izboljšanju celjenja. Ob rednih prevezih s sodobno oblogo ščitimo rano pred vdorom mikroorganizmov, zmanjšamo bolečino zaradi navlaženosti živčnih končičev, nadzorujemo izloček rane ter zaščitimo kožo v okolici rane (7).

Obloge lahko razdelimo na primarne in sekundarne, odvisno od njihovega namena in načina uporabe. Primarne obloge so tiste, ki jih neposredno položimo na rano. Njihova glavna naloga je zaščititi rano pred okužbami, pomagati pri odvajanju odvečnih tekočin, vzdrževati ustrezno vlažno okolje in omogočiti celjenje. To so lahko obloge, ki vpijajo izločke rane, zagotavljajo zaščito pred mikroorganizmi in ohranjajo ustrezno temperaturo v rani. Sekundarne obloge namestimo preko primarne obloge, kadar le-te ne zagotavljajo dovoljšnjega vpijanja ali ne ohranjajo ustrezne vlažnosti in temperature v rani. Izbira prave obloge za rano je ključnega pomena za uspešno in hitro celjenje (7). Primarne obloge torej zagotavljajo neposredno zaščito rane in optimalne pogoje za celjenje, sekundarne obloge pa podpirajo primarne obloge in zagotavljajo dodatno vpijanje. Obloge morajo poleg zagotavljanja vlažnega okolja, zaščititi pred okužbami in ustrezne temperature biti udobne za uporabo ter preprečevati poškodbe okolice rane in novega tkiva (7).

Poleg sodobnih oblog pri zdravljenju ran dandanes uporabljamo tudi druge napredne tehnike. To so uporaba rastnih dejavnikov, zunajceličnega matriksa, umetno vzgojene kože, zdravljenje s svetlobo in zdravljenje z negativnim tlakom. Ena izmed najsodobnejših metod je zdravljenje s transdermalno aplikacijo CO₂ (10, 11).

Vloga ogljikovega dioksida pri celjenju kroničnih ran

Uporaba CO₂ kot sredstva za zdravljenje različnih boleznih sega več sto let nazaj, ko so ljudje obiskovali vroče vrelce v Evropi in ob njih gradili mesta. Zdravilne lastnosti vode v vročih izvirih pripisujejo v vodi raztopljenemu CO₂ v obliki ogljikove kisline (11).

Raziskave, opravljene na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, so pokazale obetavne rezultate pri zdravljenju kroničnih ran, zlasti diabetičnih ran spodnjih udov, s transdermalno aplikacijo CO₂. Do popolne zacelitve ran je v manj kot enem mesecu po zdravljenju s transdermalno aplikacijo CO₂ prišlo v 67% primerov pacientov s kroničnimi diabetičnimi ranami. Tiste rane, ki se v tem obdobju niso popolnoma zacelile, so se zmanjšale za 98%. V kontrolni skupini, ki ni bila zdravljena s transdermalno aplikacijo CO₂, nobena rana ni bila popolnoma zaceljena, vendar so se rane zmanjšale za 27% (11, 12).

Shalan in sodelavci so izvedli opazovalno raziskavo na 22 bolnikih s sladkorno boleznijo s kroničnimi ranami, ki so si noge 15 dni zapored vsak dan po 30 minut namakali v vodi, obogateni s CO₂. V tem obdobju so opazili izboljššan pretok krvi (meritve so izvajali z Dopplerjevim merilnikom) in izboljšano barvo rane, vendar ni bilo bistvene zmanjšanja površine rane (13).

Abdulhamza in sodelavci so izvedli raziskavo, podobno raziskavi, ki so jo izvedli Shalan in sodelavci. Vanjo so vključili 100 bolnikov s sladkorno boleznijo s kronični-

mi ranami, ki so jih razdelili v preiskovalno in kontrolno skupino. Preiskovalna skupina je prejela standardno zdravljenje in terapijo s transdermalno aplikacijo CO₂. CO₂ ni bil apliciran v plinasti obliki, ampak kot voda, obogatena s CO₂. Pacienti so noge v vodi, obogateni s CO₂, namakali trikrat na teden po 30 minut, tri mesece. Po zdravljenju so v preiskovalni skupini opazili pomembno izboljšanje pretoka krvi v velikih arterijah in venah v nogah ter zmanjšanje velikosti ran (13).

Raziskava zdravljenja s transdermalno aplikacijo CO₂ Wollina in sodelavcev, izvedena na 86 bolnikih s kroničnimi ranami, je pokazala zelo podobne rezultate kot raziskava UKC Ljubljana. Opazili so izboljšanje tvorbe granulacijskega tkiva in izboljšanje mikrocirkulacije (14, 15).

Nasploh se je transdermalna aplikacija CO₂ izkazala za učinkovit pristop k zdravljenju na različnih medicinskih področjih, kot so zdravljenje kroničnih ran in diabetične nevropatije (6, 12).

V našem kliničnem primeru smo za transdermalno aplikacijo CO₂ uporabili napravo, ki zagotavlja aplikacijo 99,9%-koncentracije plinastega CO₂ na okončine. Transdermalna aplikacija CO₂ temelji na pasivni difuziji, kar pomeni, da CO₂ prehaja skozi kožo in vpliva na izboljšanje mikrocirkulacije brez potrebe po aktivnem transportu. Uporaba CO₂ v terapevtskih koncentracijah ima ključno vlogo pri povečanju pretoka arterijske krvi v spodnjih okončinah (15). Transdermalna aplikacija CO₂, ima več učinkov, ki preko homeostatskih mehanizmov dosežejo izboljšanje preskrbe tkiva s O₂. Prvi učinek je vazodilatacija, s čimer se poveča pretok krvi skozi tkiva. Drugi je Bohrov učinek, do katerega pride v tkivih z nizko koncentracijo O₂ zaradi znižanega pH krvi (posledica CO₂). Ko se pH krvi zniža, se zmanjša tudi sposobnost vezave hemoglobina s O₂, zato se v tkiva sprosti več O₂. S tem se poveča preskrba tkiva s O₂ in skrajša čas celjenja rane. Tretji

učinek se izrazi ob večkratnih ponovitvah terapije s CO₂. Oblikujejo se nove kolateralne kapilare in poveča se mikrocirkulacija. Boljša prekrvitev omogoča obnovo poškodovanih tkiv in živčnih vlaken ter izboljša vnetne mehanizme, kar neizogibno pripomore k celjenju diabetičnih ran in zmanjšanju bolečine (15). Zaprt sistem aplikacije in odvoda CO₂ v napravo in iz nje med transdermalno aplikacijo CO₂ preprečuje neželjeno vdihavanje CO₂ ter naredi postopek varen tako za bolnika kot za medicinsko osebje. Sam način zdravljenja je neinvaziven. Če ima bolnik kronične rane na spodnjih udih, jih namestimo v terapevtski ovoj (za enkratno uporabo), izdelan iz biokompatibilnega polietilena. Terapevtski ovoj se zapre okrog pasu in priključi na napravo. Naprava najprej iz vrečke poseša zrak, nato pa vrečo napolni z 99,9-% CO₂ v plinastem agregatnem stanju. Posamezna terapija traja pribl. 50 min. Skupno bolnik opravi 20 terapij (15).

Sprva so zdravniki zdravljenje s transdermalno aplikacijo CO₂ uporabljali predvsem za pospeševanje celjenja ran, saj so opazili izboljšanje mikrocirkulacije in pospešeno obnovo poškodovanih tkiv. Sčasoma pa so raziskave pokazale, da ta način zdravljenja ne koristi le pri zdravljenju ran, temveč pozitivno vpliva tudi na številne druge bolezni in stanja, povezana s slabo prekrvitvijo ali z nevrološkimi motnjami. Poleg tega zdravljenje s transdermalno aplikacijo s CO₂ kaže obetavne rezultate pri zdravljenju stanj, kot so vnetja ter bolečine v mišicah in sklepih, ki nastanejo zaradi slabe prekrvitve. CO₂ tudi spodbuja regeneracijo tkiv. Po zdravljenju s transdermalno aplikacijo s CO₂ so bolniki s sladkorno boleznijo poročali o manjši bolečini in o boljšem splošnem počutju. Možnosti uporabe v medicini so se tako bistveno razširile – od začetne uporabe za zdravljenje ran do možnosti za obvladovanje številnih drugih bolezni, kjer je izboljšanje prekrvitve in mikrocirkulacije ključno za uspešno zdravljenje (12, 14, 15).

ZAKLJUČEK

Celjenje kroničnih ran pri bolnikih s sladkorno boleznijo je zapleten proces, ki je močno povezan z različnimi fiziološkimi in patološkimi spremembami v telesu, kot so vnetja, oslABLJENA imunost, poškodbe krvnih žil in slabša mikrocirkulacija. Zaradi teh dejavnikov je celjenje pogosto podaljšano, kar vodi v večjo verjetnost okužb in neuspešno obnovo tkiva. Transdermalna aplikacija CO₂ se izkazuje kot obetavna metoda za izboljšanje mikrocirkulacije ter preskrbe tkiv s O₂ in hranili. Spodbuja regeneracijo poškodovanega tkiva.

Potrebne so dodatne raziskave, da bomo bolje razumeli dolgoročne učinke in zmožnosti tega pristopa k zdravljenju v kliničnem okolju. Kot adjuvantno zdravljenje transdermalna aplikacija CO₂ ne nadomešča osnovnega zdravljenja kroničnih ran, kot so ustrezna oskrba ran, preprečevanje okužb in nadzor nad krvnim sladkorjem, temveč je učinkovito dopolnilo, ki omogoča hitrejšo in boljše celjenje ran. Zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih so kronične rane pogosto težavne, omogoča nadgradnjo oskrbe in lahko zmanjša zaplete, ki se pojavljajo zaradi slabe prekrvitve in nevropatije. Tako slovenska kot tudi tuja literatura navajata to metodo kot učinkovito zdravljenje pri celjenju kroničnih ran. Ugotovili so izboljšanje mikrocirkulacije in nastanek granulacij v rani (6).

Glede na rezultate meritev, ki smo jih izvajali med celotnim potekom zdravljenja, klinični primer potrjuje, da je pri bolnici s sladkorno boleznijo zdravljenje s transdermalno aplikacijo CO₂ izboljšalo mikrocirkulacijo in preskrbo tkiva s O₂, s tem pa tudi celjenje kronične rane. Po končani 20. terapiji smo opazili izboljšano splošno zdravstveno stanje bolnice. Zaradi izboljšane mikrocirkulacije v spodnjih udih je kronična rana postala plitvejša, okolica rane je bila manj pordela. Ker ni prišlo do popolne zacelitve kroničnih ran na levi in desni goleni, je bolnica do popolne zacelitve

obiskovala ambulantno za kronične rane v Splošni bolnišnici Novo mesto za redne kontrolne preveze. Tri mesece po končanem zdravljenju smo pri bolnici ponovno opravili meritve preskrbe tkiv s O₂ in ugotovili, da je raven preskrbe tkiv s O₂ še vedno zelo visoka (vrednost na palcu levo 65 %,

v rani levo 60 %, vrednost na palcu desno 58 %, v rani desno 68 %). To kaže na daljši terapevtski učinek zdravljenja s transdermalno aplikacijo CO₂. Gre za eno izmed metod, ki bo v prihodnje imela velik pomen pri zdravljenju kroničnih ran, kar pa bo pomenilo večje zadovoljstvo bolnikov.

LITERATURA

1. Meklav K, Flis V, Stričević J, et al. Diabetično stopalo kot zaplet sladkorne bolezni. *Obzor Zdrav Neg.* 2018; 52 (3): 168–76. doi: 10.14528/snr.2018.52.3.185
2. Vilar V, Planinšek Ručigaj T, eds. Timski pristop pri preprečevanju in zdravljenju kroničnih ran. *Strokovno izobraževanje z učnimi delavnicami*; 2014 Feb; Portorož. Ljubljana: Društvo za oskrbo ran Slovenije – DORS; c2014.
3. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): Implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021; 599 (1): 23–37. doi: 10.1113/JP280572
4. Rivers RJ, Meininger CJ. The tissue response to hypoxia: How therapeutic carbon dioxide moves the response toward homeostasis and away from instability. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (6): 5181. doi: 10.3390/ijms24065181
5. Ratano S, Jovanovic B, Ouabo EC. Effects of the percutaneous carbon dioxide therapy on post-surgical and post-traumatic hematoma, edema and pain. *J Orthop Case Rep.* 2023; 13 (12): 11–7. doi: 10.13107/jocr.2023.v13.i12.4058
6. Irie H, Tatsumi T, Takamiya M, et al. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation.* 2005; 111 (12): 1523–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000159329.40098.66
7. Tičar Z, Čuček I, Frangež I, et al. Standardni postopki oskrbe akutne in kronične rane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2022. p. 4–38.
8. Potkonjak M. Timski pristop pri oskrbi kronične rane. In: Debelak A, ed. *Sodobna zdravstvena nega kirurškega pacienta: Zbornik prispevkov*; 2023 Mar 10–11; Laško. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v kirurgiji; c2023. p. 34–5.
9. Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, et al. Implementing TIMERS: The race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2019; 28 (Sup3a): S1–50. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1
10. Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, et al. Short-term contemporary outcomes for staged versus primary lower limb amputation in diabetic foot disease. *J Vasc Surg.* 2020; 72 (2): 658–66.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2019.10.083
11. Finžgar M, Melik Z, Cankar K. Effect of transcutaneous application of gaseous carbon dioxide on cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015; 60 (4): 423–35. doi: 10.3233/CH-141898
12. Finžgar M, Frangež HB, Cankar K, et al. Transcutaneous application of the gaseous CO₂ for improvement of the microvascular function in patients with diabetic foot ulcers. *Microvasc Res.* 2021; 133: 104100. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104100
13. Shalan N, Al-Bazzaz A, Al-Ani I, et al. Effect of carbon dioxide therapy on diabetic foot ulcer. *J Diabetes Mellit.* 2015; 5 (4): 284–9. doi: 10.4236/jdm.2015.54035
14. Wollina U, Heinig B, Stelzner C, et al. The role of complex treatment in mixed leg ulcers – A case report of vascular, surgical and physical therapy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018; 6 (1): 67–70. doi: 10.3889/oamjms.2018.023
15. Macura M, Ban Frangez H, Cankar K, et al. The effect of transcutaneous application of gaseous CO₂ on diabetic chronic wound healing: A double-blind randomized clinical trial. *Int Wound J.* 2020; 17 (6): 1607–14. doi: 10.1111/iwj.13436

Matic Ivančič¹

Neizprosna klančina

Moški, star 34 let, je junija leta 2025 prišel na internistično prvo pomoč zaradi bolečine in šibkosti v mišicah spodnjih okončin, ki je trajala 24 ur. Zjutraj na dan prihoda je bolnik opazil urin temne barve. Bolnik je izrazil tudi slabše počutje, občutek slabosti ter bolečine v trebuhu. Povedal je še, da je večer pred prihodom v bolnišnico bruhal. Bolnik je dejal, da je dan pred tem celo dopoldne kosil travo na parceli. Rekel je tudi, da med delom ni nič pil in je kozarec vode popil šele pri kosilu. Dodal je, da je takoj po kosilu šel na kolesarsko turo, kjer se je med drugim spopadel z zelo strmimi klanci. Vse skupaj je prekolesaril 105 km in opravil 3200 m višinske razlike. V anamnezi je zanikal predhodne podobne težave. Povedal je, da v zadnjem mesecu ni bil bolan. Pred dvema mesecema je bil operiran zaradi zloma ključnice in se posledično ni ukvarjal s športom. Zanikal je prisotnost pridruženih bolezni ter povedal, da redno ne jemlje zdravil. Zanikal je tudi uživanje prepovedanih drog.

Ob pregledu je bil bolnik orientiran v času, prostoru in situaciji. Njegov krvni tlak je znašal 105/72 mmHg, telesna temperatura aksilarno 37,6°C, frekvenca srca je bila 88/min, frekvenca dihanja 17/min, saturacija kisika v krvi brez dodanega kisika 98%. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna avskultatorno sta bila srčna tona fiziološko naglašena, brez srčnih šumov. Pljuča so bila avskultatorno čista, brez piskov in pokov ob vdihu in izdihu. Palpatorno je bil trebuh mehak, vendar na otip boleč. Spodnji okončini sta bili otečeni in na otip boleči. Bolnik je med kliničnim pregledom kazal znake bolečine v spodnjih okončinah.

V izvidih opravljenih laboratorijskih preiskav so izstopali povišan hemoglobin (187 g/l), povišano število levkocitov v krvi ($30 \times 10^9/l$), povišana serumska koncentracija kreatin kinaze (angl. creatin kinase, CK) (17,4 $\mu\text{kat/l}$), aspartat aminotransferaze (angl. aspartate aminotransferase, AST) (0,8 $\mu\text{kat/l}$) in alanin aminotransferaze (angl. alanine aminotransferase, ALT) (0,98 $\mu\text{kat/l}$). Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) je pokazala metabolno acidozo s pH 7,13 in znižano koncentracijo HCO_3^- (14 mmol/l). Kasneje so bile opravljene še dodatne preiskave, v katerih je bila prisotna povišana serumska koncentracija mioglobina (300 $\mu\text{g/l}$) in povišana serumska koncentracija kreatinina (170 $\mu\text{mol/l}$). EKG je pokazal normalen sinusni ritem.

Vprašanja

Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?

Kaj v anamnezi, statusu in laboratorijskih preiskavah kaže na to diagnozo?

Obravnava pacienta s ponavljanjem iskane bolezni.

Diferencialne diagnoze iskane bolezni?

Kakšna je patofiziologija iskane bolezni?

Kateri so najpogostejši zapleti iskane bolezni?

Kako bi potekalo zdravljenje iskane bolezni in kakšna so priporočila za vrnitev k športu?

Odgovore najdete na naslednji strani.

¹ Matic Ivančič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matic.ivancic@medrazgl.si

Odgovori

1. Na osnovi anamneze, klinične slike in laboratorijskih izvidov bi posumili na rabdomiolizo po fizični dejavnosti. Gre za redko stanje, pri katerem pride do nekroze skeletnih mišičnih celic po športni aktivnosti. Pri bolniku najpogosteje pride do bolečine in šibkosti prizadete mišične skupine, pogosto je poškodovana mišična skupina tudi otekla. Hipertermija, zdravila (nesteroidni antirevmatiki, statini), nenadna sprememba režima treningov in metabolne ali avtoimune bolezni zvišajo verjetnost za nastanek rabdomiolize po fizični dejavnosti (1). Pri bolnikih je rabdomioliza po fizični dejavnosti ponavadi odgovor na intenzivno, dolgotrajno športno dejavnost. Če se epizode ponavljajo, je treba posumiti na genetski vzrok (2). Tveganje za rabdomiolizo po fizični dejavnosti se lahko zmanjša s postopnim nabiranjem kondicije pred intenzivno športno aktivnostjo. Poleg tega je v vročem vremenu priporočen ustrezen počitek med aktivnostjo ter zadostna hidracija (3).
2. Za postavitev diagnoze rabdomiolize po fizični dejavnosti je potrebna natančna anamneza ter visok sum na bolezen. Klasična triada mišične bolečine, mišične šibkosti in temnega urina je prisotna pri zgolj 10 % bolnikov, zato diagnoza samo s pomočjo kliničnega statusa brez laboratorijskih vrednosti in anamneze ni mogoča (4). Zlati standard za diagnozo rabdomiolize je serumska koncentracija kreatin kinaze (angl. *creatin kinase*, CK). Vrednost serumske CK, ki je petkrat višja od normalne vrednosti CK ob ustrezni klinični sliki in anamnezi, je lahko zadosten dokaz za postavitev diagnoze. Močno povišana koncentracija CK nakazuje na višjo verjetnost za razvoj odpovedi ledvic, medtem ko vztrajno povišana koncentracija CK nakazuje, da gre v tem primeru za vztrajno poškodbo mišičnine ali da je prišlo do razvoja kompartment sindroma (4, 5). Za diagnozo rabdomiolize po fizični dejavnosti je ponavadi potrebna prisotnost mišične prizadetosti (bolečina, otekanje in šibkost) in pomembno povišana serumska koncentracija CK (> 50.000 IU/l) (6). Serumska koncentracija CK je občutljivejša za diagnostiko rabdomiolize kot serumska koncentracija mioglobina, saj začne koncentracija mioglobina rasti že 3 ure po mišični poškodbi in doseže vrh 12 ur po poškodbi, po 24 urah je koncentracija mioglobina lahko že normalna, saj ima mioglobin razpolovni čas 2–3 ure. CK pa ima daljši razpolovni čas, zato njegova serumska koncentracija raste počasneje in doseže vrh 3. dan po mišični poškodbi in je tako občutljivejši serumski označevalec za diagnozo rabdomiolize. Za diagnozo rabdomiolize je lahko uporabno tudi merjenje koncentracije mioglobina v urinu, saj pri rabdomiolizi pogosto pride do mioglobinurije, vendar je testiranje urina za mioglobin s testnimi lističi lahko tudi zavajajoče, saj so testni lističi lažno pozitivni v primeru hemolize ali lažno negativni v primeru visoke koncentracije nitrata v urinu (5, 7). Mišične biopsije za diagnozo rabdomiolize se izvajajo redko, predvsem ko sumimo, da je vzrok za rabdomiolizo metabolna ali druga miopatija, za katero bo potrebno usmerjeno zdravljenje (npr. vnetna miopatija). V tem primeru počakamo z biopsijo do umiritve simptomov, saj bi obsežna nekroza lahko zabilasla videz miopatije, razen v primerih, ko je potrebno takojšnje zdravljenje (5, 7).
3. Tveganje za razvoj rabdomiolize po fizični dejavnosti je enajstkrat povečano pri bolnikih, ki so v preteklosti že doživeli vročinska stanja (krči, izčrpanost itd.). Ko obstaja klinični sum za genetsko predispozicijo, je nujna nadaljnja obravnava bolnika, četudi je bil pri nastanku rabdomiolize prisoten znan sprožilca (5). Genetsko testiranje je potrebno pri bolnikih, ki ustrezajo vsaj enemu od naštetih kriterijev (2, 5):

- ponavljajoče se epizode rabdomiolize, povzročene z naporom,
- povišana koncentracija CK 8 tednov po rabdomiolizi,
- nastanek rabdomiolize kljub redni športni aktivnosti,
- serumska koncentracija CK je 50-krat višja od normalne vrednosti,
- zdravila, prepovedane droge ali drugi endogeni ali eksogeni dejavniki ne morejo zadostno pojasniti resnosti rabdomiolize in
- prizadetost tudi drugih družinskih članov ali prisotnost drugih z naporom povezanih stanj (npr. krči).

Zgoraj opisan kliničen primer ne zadostuje niti enemu od naštetih kriterijev, zato pri bolniku ni bila potrebna nadaljnja genetska obravnava.

4. V diferencialno diagnostiko rabdomiolize po fizični dejavnosti spadajo vse različne etiologije te bolezni. Sprožilce rabdomiolize lahko ločimo na pridobljene ali prirojene. V zahodnem svetu je najpogostejši vzrok za rabdomiolizo uporaba zdravil, medtem ko je travmatska poškodba glavni vzrok za rabdomiolizo v državah v razvoju. Vzroki se razlikujejo tudi glede na starost bolnika, pri odraslih so najpogostejši vzrok za rabdomiolizo zdravila in travmatske poškodbe, v pediatrični populaciji pa infekcijske in kongenitalne bolezni (5). Med ostale pridobljene vzroke spadajo še metabolne ali endokrine bolezni, vnetne miopatije, toksini, alkohol, prepovedane droge in prekomeren napor. Med prirojene vzroke za rabdomiolizo pa štejemo mitohondrijske bolezni, mišične distrofije, bolezni mišičnega metabolizma in bolezni vstopa kalcija (5, 7).
5. Ne glede na vzrok rabdomiolize je končna patofiziološka pot, ki vodi do nastanka rabdomiolize pogosto enaka. Med počitkom ionske črpalke vzdržujejo nizko znotrajcelično koncentracijo natrija (Na^+) in kalcija (Ca^{2+}) ter nizko zunajcelično koncentracijo kalija (K^+). Vse te procese vzdržuje zadostna zaloga ATP, zato bo katerakoli poškodba, ki neposredno poškoduje mišično tkivo in posledično še ionske črpalke ali zmanjša zalogo ATP, povzročila elektrolitsko neujemanje (višja znotrajcelična koncentracija Ca^{2+}) (2, 4, 8). Nadaljnja športna aktivnost še poglobi krizo in dodatno poviša znotrajcelično koncentracijo Ca^{2+} , ki še dodatno poveča krčenje mišic ter aktivira celične fosfataze ter proteaze, ki so odgovorne za uničenje citoskeletnih, membranskih in miofibrilarnih beljakovin. Te spremembe povzročijo začaran krog, ki vodi do nekroze mišičnih celic in sproščanja mišične vsebine v medceličnino in krvni obtok (2, 4, 5, 8).
6. Najpogostejši zaplet rabdomiolize je akutna ledvična odpoved (ALO), in sicer je prisotna pri 33 % bolnikov (4). Glavni povzročitelj ALO je povišana koncentracija mioglobina, ki je toksičen za epitelij ledvičnih tubulov in povzroča tubulno poškodbo ledvic. Poleg tega ima tudi vazokonstriktivni učinek in tako povzroči ishemično poškodbo ledvic. Tudi sistemski vnetni citokini dodatno poškodujejo ledvično tkivo (1). Manj pomemben, a ne zanemarljiv vzrok za ALO je tudi hipovolemija zaradi sekvestracije tekočine iz krvnih žil (2).
Med ostalimi zapleti so še kompartment sindrom, hiperkaliemija, hipokalcemija, hiperfosfatemija in diseminirana znotrajžilna koagulacija (angl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) (4). Kompartiment sindrom je redek, a nevaren zaplet, ki nastane, ko se tlak v nepodajni fasciji poviša do vrednosti, da se prekine pretok skozi arteriole in povzroči dodatno poškodbo tkiva (10). Pri rabdomiolizi pride do kompartment sindroma

zaradi povišanja tlaka v fasciji. Ta se poviša zaradi razkroja miščne in sekvestracije tekočine iz žilnega prostora v nepodajno fascijo (4). V primeru elektrolitskega neravnovesja (hiperkaliemija zaradi nekroze mišičnih celic) lahko pride do nevarnih srčnih disritmij ali celo srčnega zastoja (5).

7. V primeru ko rhabdmioliza po fizični aktivnosti ni huda, jo lahko zdravimo brez sprejema na bolnišnični oddelek z ustrezno hidracijo in počitkom. V primeru, da je bolnik sprejet na bolnišnični oddelek, je potrebno dnevno spremljanje serumske koncentracije CK, elektrolitov in ledvične funkcije (1). Glavni zaplet, ki ga z zdravljenjem želimo preprečiti, je ALO. Azotemijo preprečimo z intravenskim dodajanjem fiziološke raztopine, cilj je, da je pretok urina nad 200 ml/h. Dodaten ukrep pri rhabdmiolizi je prenehanje jemanja nefrotoksičnih zdravil in zdravil, ki lahko sprožijo rhabdmiolizo (1, 4). Kislo okolje naj bi povečalo toksičnost mioglobina, zato se za preprečevanje ALO uporablja tudi intravenozna raztopina natrijevega bikarbonata, ki alkalizira urin in tako deluje zaščitno na ledvice. Raztopina natrijevega bikarbonata se uporablja tudi za zdravljenje metabolne acidoze, ki je pogost zaplet rhabdmiolize (11). Tudi manitol naj bi pomagal preprečevati razvoj ALO, saj poveča diurezo, prekrvitev ledvic in poveča izločanje mioglobina (5, 11). V literaturi ni soglasja glede uporabe manitola za zdravljenje rhabdmiolize. V Sloveniji se v klinični praksi običajno ne uporablja. Če bolnik ni sposoben vzdrževati normalnega volumskega in elektrolitskega ravnovesja, se lahko začne zdravljenje s hemodializo (1). V primeru razvoja kompartment sindroma je potrebna fasciotomija, s katero kirurgi znižajo tlak v mišični loži in preprečijo nadaljnjo poškodbo tkiva (4).

Vrnitev k športni aktivnosti je različna pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja in pri bolnikih z nizko stopnjo tveganja. Osnovna priporočila so, da je vrnitev k športu primerna po štirih tednih brez simptomov. Bolniki z visoko stopnjo tveganja se morajo testirati, saj je vzrok lahko genetske narave in je vrnitev k športu odvisna od genetske bolezni, ki je prisotna (2). Pri bolnikih z nizko stopnjo tveganja je potrebna postopna vrnitev k športu, brez intenzivne telovadbe (izogibanje ekscentričnemu treningu). Po enem tednu je priporočeno, da ima bolnik pregled pri osebnem zdravniku. V primeru simptomov (mišična bolečina in šibkost) in znakov (mišično otekanje) je potreben ponoven pregled čez en teden, dokler ni bolnik brez simptomov in znakov rhabdmiolize (1, 2). Ko je bolnik en teden brez simptomov in znakov, lahko postopno viša težavnost in dolžino treningov (1, 2).

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem doc. dr. Jani Brguljan Hitij in doc. dr. Katji Perdan Pirkmajer za strokovno pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Tietze DC, Borchers J. Exertional rhabdomyolysis in the athlete: A clinical review. *Sports Health*. 2014; 6 (4): 336–9. doi: 10.1177/1941738114523544
2. Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, et al. Exertional rhabdomyolysis: Physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016 Sep 7; 2 (1). e000151. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000151
3. Knapik JJ, O'Connor FG. Exertional rhabdomyolysis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *J Spec Oper Med*. 2016; 16 (3): 65–71. doi: 10.55460/89YY-5BKC
4. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015; 15 (1): 58–69.
5. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, et al. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J*. 2021 May; 90 (2): 61–9.
6. Fernandes PM, Davenport RJ. How to do it: investigate exertional rhabdomyolysis (or not). *Pract Neurol*. 2019; 19 (1): 43–8. doi: 10.1136/practneurol-2018-002008
7. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2015 Jun; 51 (6): 793–810. doi: 10.1002/mus.24606
8. Kim J, Lee J, Kim S, et al. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. *J Sport Health Sci*. 2016 Sep; 5 (3): 324–33. doi: 10.1016/j.jshs.2015.01.012
9. Lu Y, Neyra JA. How I treat rhabdomyolysis-induced AKI? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024 Mar 1; 19 (3): 385–7. doi: 10.2215/CJN.0000000000000372
10. Guo J, Yin Y, Jin L, et al. Acute compartment syndrome: Cause, diagnosis, and new viewpoint. *Medicine*. 2019 Jul; 98 (27): e16260. doi: 10.1097/MD.00000000000016260
11. Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016 Jun 15; 20 (1): 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 12. februarja do 26. maja 2025

Diplomanti medicine

Marzidovšek Hana	14.2.2025	Furlan Aneja	4.4.2025
Haberl Barbara	17.2.2025	Živic Adelisa	7.4.2025
Kunej Lara	17.2.2025	Murn Katja	9.4.2025
Delevič Mihael	20.2.2025	Ažman Pistotnik Dan	10.4.2025
Dobrilovič Nika	20.2.2025	Bajec Tisa	10.4.2025
Kržišnik Urša	20.2.2025	Kamnikar Rok	10.4.2025
Petrovič David	20.2.2025	Kokole Aljaž	10.4.2025
Redek Leon	6.3.2025	Šernek Barbara	10.4.2025
Miklavčič Katarina	7.3.2025	Šetina Matic	10.4.2025
Šeruga Grega	7.3.2025	Nikolov Emil	22.4.2025
Debelak Maša	10.3.2025	Sardoč Žiga	25.4.2025
Bukovec Vid	13.3.2025	Leban Mineja	5.5.2025
Karasmanakis Ivana	13.3.2025	Medved Tim	5.5.2025
Bergant Matic	26.3.2025	Bratuša Žan	7.5.2025
Golob Aja	28.3.2025	Pučnik Tina	7.5.2025
Ahlin Laura	3.4.2025	Žunič Nina	8.5.2025
Colja Kristina	3.4.2025	Kraševac Maša	14.5.2025
Jerman Bor	3.4.2025	Moras Moreira Sofia Isabel	20.5.2025
Krajačič Jurij	3.4.2025	Prevec Jaka	20.5.2025
Rutar Nina	3.4.2025		

Diplomanti dentalne medicine

Sobotič Tamara	17.2.2025	Mamič Laura	28.3.2025
Gorjup Alja	20.2.2025	Blatnik Ajda	13.5.2025
Mrvar Marjeta	20.2.2025	Prpič Katja	13.5.2025
Turk Valentina	7.3.2025	Šraj Domen	20.5.2025
Plut Anž	7.3.2025	Lučič Lana	22.5.2025
Jeločnik Jure	17.3.2025	Miklavčič Tjaša	26.5.2025
Fijavž Luka	19.3.2025		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

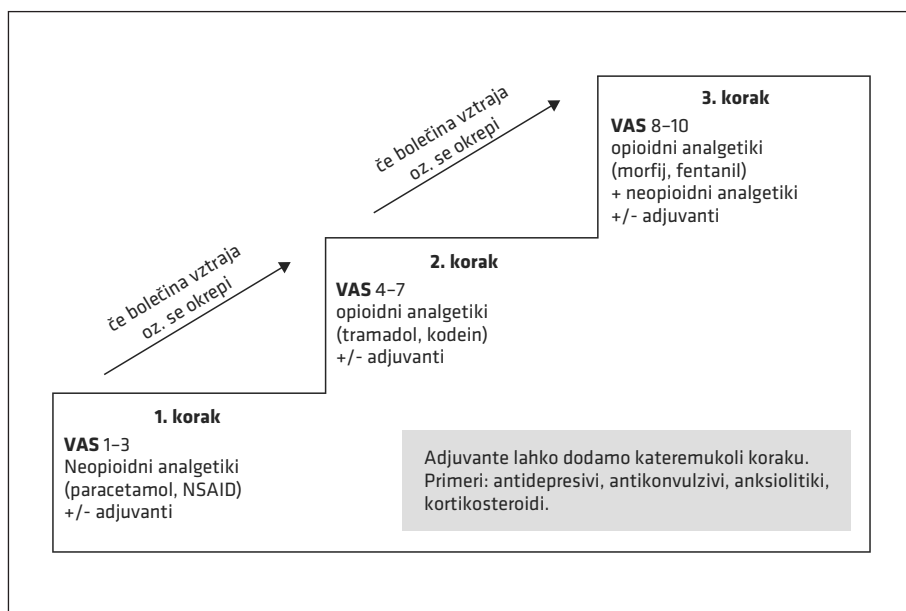
Novak Nadja	19.2.2025	Žel Alia	12.3.2025
Žinko Janja	20.2.2025	Litrop Ula	28.3.2025
Grubelnik Anže	21.2.2025	Zadnik Rok	7.4.2025
Kvartuh Matej	4.5.2025	Kök Mario	9.5.2025

Popravek prispevka

Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine

V prvi letošnji številki Medicinskih razgledov smo objavili članek Bregar M, Rakuša H, Topić S, Stražišar B, Potočnik I. Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine. Med Razgl. 2025; 64 (1): 43–60. V prispevku je bila napačno objavljena slika 1, saj so bili pri 1. koraku namesto neopioidnih navedeni opioidni analgetiki. V nadaljevanju zato objavljamo ustrezno različico.

Avtorjem in bralcem se za napako iskreno opravičujemo.



Slika 1. Lestvica analgezije Svetovne zdravstvene organizacije. Na vsaki stopnji je ob neučinkovitosti osnovnih ukrepov možno v zdravljenje vključiti adjuvantna zdravila in se tako poslužiti večtirne farmakološke terapije, ki ima poleg večje učinkovitosti tudi boljši varnostni profil. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analog scale*), NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

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

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne 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.

Izveček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izveček 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. Izveček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent

ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Manca Bregar

MANAGING EDITOR

Hana Rakuša

PRODUCTION EDITORS

Niko Farič, Julija Kalcher, Matija Kiker,
Gaj Kušar, Eva Pušnik

EDITORIAL BOARD

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič,
Anja Horvat, Matic Ivančič, Ana Jazbec,
Tinka Mesarič, Nike Klun, Leonie
Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa
Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Jerca Polc

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Eva Pušnik

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research and Innovation
Agency (ARIS)

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 900 copies per issue.

Regular price per copy: for students **6 €**, for individuals **8 €**, for institutions **12 €**.

The annual subscription is **30 €**, for students **15 €**, for institutions **65 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2025

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.



- 143** Endometriosis and the Presence of Thyroid Antibodies – *Tia Knific, Urška Kocutar, Sara Korošec*
- 155** The Association Between Dominant Aerobic Gut Flora in Extremely Preterm Infants Born at 28 Weeks of Gestation or Less and Severe Complications of Prematurity – *Matija Kiker, Julija Klančič, Mihael Rus, Štefan Grosek*
- 177** Fibromyalgia – *Katarina Miklavčič, Erik Mrevlje, Leon Redek, Gorazd Požlep, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič Božič*
- 187** Critical Appraisal of Results of Randomized Clinical Trials in Oncology – *Boštjan Šeruga*
- 195** Multidisciplinary and Staged Management of Patients with Morbid Obesity – *Miha Tavčar, Tea Jedlovčnik, Marija Kaliterna, Tadeja Pintar*
- 215** Jersey Finger – The Avulsion of Flexor Tendon Profundus – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*
- 227** Tachycardic Dilated Cardiomyopathy in a Hyperthyroid Patient with Graves' Disease – *Ana Dovžak Fritz, Gregor Poglajen, Simona Gaberšček, Katica Bajuk Studen*
- 241** Transdermal Application of Carbon Dioxide in the Treatment of Chronic Wounds in Diabetic Patients: A Case Report with a Literature Review – *Bernardka Ančimer*
- 251** Diagnostic challenge
- 257** List of graduated students
- 267** Guidelines for authors